



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Salah BOUBNIDER – Constantine 3
Faculté de Médecine
Département de Médecine



N° d'ordre :

Thèse de Doctorat en Vue de l'Obtention du Diplôme de Docteur en Sciences Médicales

**Prise en charge des spasmes infantiles symptomatiques
réfractaires au traitement par le régime cétogène et / ou
l'Epithomax chez les nourrissons dont l'âge est inférieur ou égal à
5 ans dans le service de Pédiatrie B, CHU de Constantine**

PRESENTEE PAR

DR ZOULIKHA BENHACINE

MAITRE-ASSISTANTE EN PEDIATRIE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21 Mars-2023

Président du Jury :

Pr. BOUHDJILA A.Rachid Faculté de Médecine, université Constantine 3 Salah Boubnider

Membres du Jury :

Pr. BOUGRIDA Mohamed Faculté de Médecine, université Constantine 3 Salah Boubnider

Pr. LAKEHAL Abdelhak Faculté de Médecine, université Constantine 3 Salah Boubnider

Pr. CHERIET Lahouaria Faculté de Médecine, université Oran 1 Ahmed ben Bella

Directrice de thèse :

Pr. BOUCHAIR Nadira Faculté de Médecine, université Annaba Badji Mokhtar

DEDICACES

A LA MEMOIRE DE MA MERE

REMERCIEMENTS

Au Professeur Nadira Bouchair

D'avoir accepté de diriger ce travail de thèse de Doctorat en sciences médicales, pour son sérieux, son dévouement et sa rigueur. Vous étiez avec monsieur Cheriet et Dr Roustila, un modèle pour moi. Vos encadrements durant mon résidanat la fin des années quatre-vingt-dix ont été très bénéfiques. Ces efforts sont couronnés par ce travail de thèse qui semble être une suite de la formation continue. C'est un grand honneur pour moi d'être encadré par un professeur assumant ses fonctions devant le malade et l'étudiant.

Au Professeur Bouhdjila A.Rachid,

Je ne vous remercierais jamais assez d'avoir accepté de développer cette discipline orpheline et d'avoir accepté spontanément de juger ce travail. Vous avez aussi participé à notre formation d'internat au Mansourah. Je salue aussi votre dévouement pour le malade et l'étudiant. J'étais chanceuse de pouvoir travailler avec des personnes sérieuses comme vous.

Au Professeur Anna Kaminska

D'avoir choisi pour moi ce sujet difficile, d'actualité et passionnant. Je dois la remercier pour avoir accepté mon stage sur l'EEG dans son service en 2004-2005 avec Perrine Plouan et Christine Soufflet et durant l'année 2018 -2019 pour le stage de DIU de neuropédiatrie. Je remercie toute son équipe du laboratoire de l'EEG qui m'ont appris les bases de l'EEG chez l'enfant dans une ambiance de convivialité.

Au Dr Gharbi Moufida, la statisticienne

Vous avez participé énergiquement à la réalisation de ce travail. Je vous remercie pour avoir cru en ce sujet, pour votre disponibilité et votre collaboration. Je ne vous oublierai jamais, vous restez une sœur pour moi.

Au Professeur LAKEHAL Abdelhak

Merci d'avoir accepté de mener ce travail à terme. Je suis impressionnée par votre expérience. Vos remarques pertinentes et ciblées, ont contribué beaucoup à une amélioration tangible du travail qui témoignent du haut niveau scientifique. Merci pour votre précieuse collaboration .

Au Professeur Bougrida Mohamed

Je suis honorée de vous avoir dans mon jury de thèse, vous étiez le président du conseil scientifique en 2020 et maintenant président du comité scientifique de la Faculté de Médecine de Constantine. Merci d'avoir accepté de juger ce travail, et pour votre collaboration en acceptant de réaliser des EEG chez les patients de cette étude.

Au professeur Cheriet Elhouaria

D'avoir répondu favorablement pour faire partie du jury ; votre expérience en neurologie et maladies métaboliques vous rend incontournable quand il s'agit d'évaluer une pathologie neuropédiatrie.

Au professeur Bouderda, qui m'a aidé à choisir la neuropédiatrie pour être au service de ces malades vulnérables.

A toute ma famille : mon père, ma sœur, mon grand frère et ma nièce Saloua qui m'ont toujours soutenu.

A l'ensemble des maitres assistantes du service de pédiatrie, aux : Dr Moussaoui, Dr Chekroude, Dr Teniou, et aux informaticiens Halim et Dr. Kamel Oussama, à Sonia et à toute personne ayant aidé à la réalisation de ce travail.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	xxi
LISTE DES TABLEAUX.....	xxiii
LISTE DES ABBREVIATIONS	xxv
INTRODUCTION ET OBJECTIFS.....	1
1. INTRODUCTION-PROBLEMATIQUE	1
2. OBJECTIFS DE L'ETUDE	4
2.1. Objectif principal.....	4
2.2. Objectifs secondaires.....	4
REVUE DE LITTERATURE	5
1. HISTORIQUE.....	6
2. EPIDEMIOLOGIE.....	8
3. DEFINITIONS	9
4. PHYSIOPATHOLOGIE.....	10
5. ASPECTS DIAGNOSTICS	14
5.1. Aspects électro-cliniques.....	14
5.1.1. Les spasmes	14
5.1.2. La régression psychomotrice	16
5.1.3. L'Hypsarythmie.....	17
5.1.4. Les anomalies électriques critiques des SI	18
6. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	22
7. ETIOLOGIES ET CLASSIFICATION DES SPASMES	24
8. PRISE EN CHARGE.....	32
8.1. Les moyens thérapeutiques	33
8.1.1. Les moyens médicamenteux.....	33
8.1.1.1 Traitement de première ligne.....	33
8.1.1.2 Le traitement de deuxième ligne	42

8.1.2. Les moyens non médicamenteux.....	45
8.1.2.1 La chirurgie.....	45
8.1.2.2 Les immunoglobulines IV dans le syndrome de West	46
8.1.2.3 Le régime cétogène.....	46
8.2. Prise en charge de handicap et thérapie neurocognitive et comportementale...	54
9. EVOLUTION ET PRONOSTIC.....	55
9.1. Pronostic à court et moyen termes	55
9.1.1. Evolution spontanée	56
9.1.2. Evolution sous traitement	56
9.1.3. La rechute	57
9.2. Evolution à long terme ou devenir secondaire	57
9.2.1. Evolution de l'épilepsie	57
9.2.2. La rechute Tardive.....	58
9.2.3. Le taux de mortalité.....	58
9.2.4. Troubles du neuro-développement	59
9.3. Facteurs de mauvais pronostic	60
9.4. La pharmacorésistance	61
PARTIE PRATIQUE	63
1. OBJECTIFS DE L'ETUDE	64
1.1. Objectif principal.....	64
1.2. Objectifs secondaires.....	64
2. LIEU DE L'ETUDE	64
3. PROTOCOLE DE L'ETUDE.....	66
3.1. Matériel à étudier	66
3.1.1. Population Cible	66
3.1.2. Critères d'inclusion et de non inclusion	66
3.1.2.1 Critères d'inclusion	66

3.1.2.2 Critères de non inclusion	66
3.1.3. Définition des groupes d'étude.....	66
3.1.3.1 Groupes selon l'âge du début des spasmes.....	67
3.1.3.2 Groupes selon les étiologies des spasmes.....	67
3.1.3.3 Groupes selon la thérapeutique reçue	68
3.2. Méthode.....	68
3.2.1. Type de l'étude	68
3.2.2. Les critères de jugement	68
3.2.3. Méthode de sélection (échantillonnage)	69
3.2.3.1 La taille de l'échantillon	69
3.2.3.2 Analyse statistique	70
3.2.3.3 Période de recrutement de l'échantillon	71
3.2.4. Techniques statistiques employées et Analyse des données	71
4. CONSIDERATIONS ETHIQUE	72
5. DEROULEMENT DU TRAVAIL	72
6. MOYENS / DEROULEMENT DE L'ETUDE ET LOGISTIQUE.....	78
6.1. Personnel	78
6.2. Matériel	79
6.3. Modalités de recueil des données.....	79
6.3.1. Les données à recueillir (variables d'analyse).....	79
RESULTATS.....	81
7. DESCRIPTION GENERALE	82
7.1. Caractéristiques démographique et pathologique de la population de l'étude..	82
7.1.1. Répartition de la population par groupe thérapeutique	82
7.1.2. Age des patients.....	82
7.1.3. Sexe des patients.....	83
7.1.4. Antécédents des patients.....	84

7.1.4.1	Antécédents néonataux	84
7.1.4.2	Autres antécédents	84
7.1.5.	Age de début des spasmes	85
7.1.6.	Développement psychomoteur avant les spasmes.....	85
7.1.7.	Anomalies de l'examen neurologique	86
7.1.8.	Le retard diagnostique ou thérapeutique	87
7.1.9.	Caractéristiques démographiques et pathologiques des groupes d'étude.....	87
7.1.10.	Age des patients à la première consultation dans G1,G2,G3	88
7.1.11.	Sexe des patients dans G1,G2,G3.....	88
7.1.12.	Antécédents des patients dans G1,G2,G3.....	89
7.1.12.1	Antécédents néonataux dans G1, G2, G3	89
7.1.12.2	Autres antécédents	89
7.1.13.	Retard thérapeutique ou thérapeutique dans G1, G2, G3	92
7.1.13.1	Retard thérapeutique dans le groupe G1	92
7.1.13.2	Retard thérapeutique dans le groupe G2(TPM).....	93
7.1.13.3	Retard thérapeutique dans le groupe TPM+3mois puis RC	94
7.2.	Aspects électro-cliniques de la population étudiée	95
7.2.1.	Le type de spasmes	95
7.2.2.	Le nombre de salves avant les thérapeutiques.....	95
7.2.3.	Les crises partielles associées.....	96
7.3.	L'EEG inter critiques de la population étudiée.....	96
7.3.1.	Hypsarythmie	96
7.3.2.	Hypsarythmie typique / atypique.....	97
7.3.3.	Les types d'hypsarythmie dans la population étudiée	97
7.3.4.	L'EEG inter critique avec ou sans des foyers lents	98
7.4.	Aspects électro cliniques des spasmes dans G1, G2, G3.	99
7.5.	Étiologies.....	100

7.5.1. Etiologies des spasmes dans la population étudiée	100
7.5.1.1 Lésions cérébrales à l'IRM.....	101
7.5.1.2 Etiologies infectieuses	102
7.5.1.3 Etiologies métaboliques.....	102
7.5.1.4 Etiologies génétiques.....	102
7.5.1.5 Etiologies Identifiées	103
7.5.1.6 Les lésions cérébrales à l'IRM dans G1, G2, G3	104
7.5.1.7 Étiologies identifiées dans G1, G2, G3	105
7.6. Le nombre moyen d'antiépileptique avant traitement dans la population générale	106
7.7. Le nombre d'antiépileptique avant traitement dans G1,G2,G3	106
8. EVALUATION DE LA REPONSE AU TRAITEMENT	106
8.1. Réponse primaire.....	107
8.1.1. Régime cétogène à 1mois	107
8.1.2. Régime Cétogène à 3mois	108
8.1.3. Topiramate à 1 mois	108
8.1.4. Topiramate à 3mois	109
8.1.5. Topiramate à 1mois puis régime cétogène	109
8.1.6. Topiramate à 3mois puis RC	110
8.1.7. Comparaison de la réponse primaire à 1mois dans G1, G2,G3.....	110
8.1.8. Comparaison de Réponse primaire à 3 mois dans G1,G2,G3	111
8.2. Réponse secondaire à 12mois	111
8.2.1. Régime cétogène.....	111
8.2.2. Topiramate.....	112
8.2.3. Topiramate 3 mois puis RC	112
8.2.4. Comparaison de Réponse secondaire à 12 mois dans G1, G2, G3.....	113
8.3. Réponse primaire et secondaire dans G1,G2, G3.....	114

8.3.1. Régime cétogène.....	114
8.3.2. Topiramate.....	115
8.3.3. Topiramate 3mois puis RC.....	116
8.4. Evaluation de l' EEG inter critique à 12 mois	117
8.5. Evaluation du neuro-développement dans G1, G2, G3.....	119
8.6. Tolérance et effets secondaires	120
9. EVOLUTION DES SPASMES A 12 MOIS DANS G1, G2, G3	121
10. FACTEURS PRONOSTIQUES	122
10.1. Régime cétogène.....	122
10.1.1. L'impact de sexe sur la réduction des salves(%) à 12mois de RC	122
10.1.2. L'impact de DPM initial sur la réduction des salves de spasmes à 12mois de RC.....	122
10.1.3. L'impact de l'étiologie sur la réduction de salves (%)après 12mois de RC	123
10.1.4. L'impact de l'âge de début des spasmes sur la réduction de salves (%)à 12mois du RC	124
10.2. Topiramate.....	124
10.2.1. Impact de sexe sur la réduction de salves (%) à 12mois de TPM	124
10.2.2. Impact du DPM sur la réduction de salves (%)à 12mois de TPM	125
10.2.3. Impact de l'étiologie sur la réduction de salves (%)à 12mois de TPM.....	126
10.2.4. L'impact de l'âge de début des spasmes sur la réduction de salves (%)à 12mois de TPM	126
10.3. Topiramate 3mois puis RC	127
10.3.1. L'impact de sexe sur la réduction de salves (%)à 12mois de TPM+RC ..	127
10.4. L'impact de DPM initiale sur la réduction de salves ("%)à 12mois de TPM+RC	127
10.4.1. L'impact de l'étiologie sur la réduction de salves de spasmes à 12mois du TPM+RC	128

10.4.2. L'impact de début des spasmes sur la réduction de salves de spasmes (%) à 12 mois de TPM+RC	128
DISCUSSION	130
11. METHODOLOGIE ET PROTOCOLE DE L'ETUDE	131
12. Les caractéristiques démographiques et pathologiques.	133
12.1. Population étudiée	133
12.1.1. Age des patients à la consultation.....	133
12.1.2. Le sexe	134
12.1.3. Antécédents	134
12.1.4. L'âge moyen de début des spasmes.....	136
12.2. Caractéristiques démographiques et pathologiques des groupes de la population étudiée	136
12.2.1. L'âge moyen à la première consultation.....	136
12.2.2. Le sexe	137
12.2.3. Les antécédents néonataux	138
12.2.4. L'âge de début des spasmes.....	139
13. LES CARACTERISTIQUES ELECTRO CLINIQUES DES SPASMES.....	139
14. LES ETIOLOGIES.....	143
15. EVALUATION DES THERAPEUTIQUES REÇUES	145
15.1. Réponse primaire et secondaire	145
15.2. Comparaison de l'efficacité thérapeutique à 3 mois entre les groupes 2 (tableau 38)	151
15.3. Réduction des anti épileptiques après TRT dans les groupes étudiés	155
15.4. Devenir des spasmes infantiles à 12 mois de traitement	156
15.5. Les effets secondaires	158
15.6. Facteurs pronostics	160
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	165
CONCLUSION	166

PERSPECTIVES	167
BIBLIOGRAPHIE.....	169
ANNEXES	183

LISTE DES FIGURES

Figure 1 . Interaction cortico - sous corticale par une dysplasie corticale focal frontal gauche à l' origine des spasmes et de l'hypsarythmie [45]	12
Figure 2 . Schéma des interactions entre les composants de la boucle glucocorticoïde hormone-adrénocorticotrope libérant de la corticotropine [57].....	13
Figure 3 . Spasme épileptique asymétrique chez un nourrisson de 6mois selon Fusco 1993[32]	16
Figure 4 . Hypsarythmie typique selon Hrachvy 2003 [72]	19
Figure 5 . Suppression Burst : un variant de l'hypsarythmie chez un nourrisson de 3mois selon Hrachovy 2003 [72]	20
Figure 6 . Hemihypsarythmie gauche avec des ondes lentes triphasiques droites chez un patient avec une agénésie du corps calleux Dulac 2001[2]	20
Figure 7 . Les 3 aspects ictaux EEG des spasmes épileptiques (Fusco1993) [32].....	21
Figure 8. Aspect sur ENMG d'une myoclonie, d'un vrai spasme, d'un spasme tonique et d'une crise tonique (Monica Eiserman 2013)	21
Figure 9 . Décharges temporelle droite associe à l'hypsarythmie Selon Pérrine Plouan 1993.	22
Figure 10. Nouvelle classification des épilepsies selon ILEA 2020	26
Figure 11. Suivi IRM cérébrale à 2 ans	27
Figure 12 . Répartition des patients selon lors âge de consultation.....	83
Figure 13 . Répartition des patients selon le sexe.....	83
Figure 14 . Antécédents des patients avant les spasmes.....	84
Figure 15 . Répartition des patients selon l'âge de début des spasmes.	85
Figure 16 . Répartition des patients selon le développement psychomoteur avant les spasmes.	86
Figure 17 . Anomalies de l'examen neurologique.....	86
Figure 18 . Répartition des patients selon le délai avant le RC.	93
Figure 19 . Répartition des patients selon le délai avant le Topiramate	93
Figure 20 . Répartition des patients selon le délai avant TPM 3mois+RC.....	94
Figure 21 . Les crises partielles associées aux spasmes.	96
Figure 22 . EEG inter critique (Hypsarythmie ou non)	96
Figure 23 . Hypsarythmie à l'EEG	97
Figure 24 . Hypsarythmies atypiques (%).	98

Figure 25 . foyers lents inter critiques dans la population étudiée (%)	98
Figure 26 . IRM cérébrale.....	101
Figure 27 . Types de lésions retrouvées à l'IRM cérébrale	101
Figure 28 . Etiologies identifiées.....	103
Figure 29 . Réduction des salves de spasmes à 1mois du RC (%)	107
Figure 30 . Réduction des salves de spasmes à 3 mois du RC (%).	108
Figure 31 . Réduction des salves de spasmes à 1M du TPM(%).	108
Figure 32 . Réduction des salves de spasmes à 3 mois du TPM (%)	109
Figure 33 . Réduction de salves de spasmes à 1mois du TPM+RC (%)	109
Figure 34 . Réduction des salves de spasmes à 3mois du TPM+RC (%).	110
Figure 35 . Réduction de salves de spasmes à 12mois du RC (%).	111
Figure 36 . Réduction des salves de spasmes à 12mois du Topiramate (%)	112
Figure 37 . Réduction des salves de spasmes à 12mois du TPM+RC (%).	112
Figure 38 . Réduction des salves de spasmes à 1, 3, 12 mois de RC	115
Figure 39 . Réduction des salves de spasmes à 1, 3, 12 mois de TPM	116
Figure 40 . Réduction des salves de spasmes à 1, 3, 12 M de topiramate + RC	117
Figure 41 . tracé EEG inter critique à 12 mois du traitement de traitement	118
Figure 42 . Effets Secondaires du traitement dans G1,G2,G3.....	121
Figure 43 . Devenir des spasmes à 12mois de G1,G2,G3 (%)	121

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Causes prénatales des spasmes infantiles [39]	31
Tableau II: Résultats de l'étude UKISS	40
Tableau III . Age des patients à la première consultation selon G1,G2,G3	88
Tableau IV . Sexe des patients de G1, G2, G3	88
Tableau V . Antécédents neurologiques dans G1, G2, G3	90
Tab. VI. Age de début des spasmes de G1,G2,G3	91
Tableau VII . Retard du neurodéveloppement avant les spasmes G1,G2,G3	91
Tableau VIII . Anomalies de l'examen neurologique dans G1,G2,G3	92
Tableau IX:Retard thérapeutique dans Les 3 Groupes	94
Tableau X . Type de spasmes dans G1,G2,G3	99
Tableau XI . Symétrie des spasmes dans G1,G2,G3	99
Tableau XII . EEG inter critique avec ou sans hypersyrythmie dans G1,G2,G3	100
Tableau XIII . Lésions cérébrales à l'IRM selon les groupes	104
Tableau XIV . Etiologies dans G1, G2, G3	105
Tableau XV . Le nombre moyen d'AE avant le traitement de G1, G2 ,G3.	106
Tableau XVI . Comparaison de la réponse primaire à 1mois entre les trois groupes	110
Tableau XVII . Comparaison de la réponse à 3mois entre les trois Groupes	111
Tableau XVIII . Comparaison de la réponse secondaire à 12mois entre les trois groupes	113
Tableau XIX . Réductions des salves de crises à 1, 3 et 12mois du RC.	114
Tableau XX . Réduction des salves de spasmes à 1, 3 et 12mois de Topiramate.	115
Tableau XXI . Réduction de salves de spasmes à 1,3 et 12mois du TPM+RC	116
Tableau XXII . EEG à 12 mois de traitement dans les trois groupes	117
Tableau XXIII . Retard du neuro-développement avant et après traitement	Erreur ! Signet non défini.
Tableau XXIV . Neurodéveloppement après traitement dans G1,G2,G3	120
Tableau XXV . Répartition de la réponse à 12 mois de RC selon le sexe	122
Tableau XXVI . Répartition de la réponse à 12 mois de RC selon le DPM avant les spasmes	122
Tableau XXVII . Répartition de la réponse à 12 mois de RC selon L'étiologie.	123
Tableau XXVIII . Répartition de la réponse à 12 mois du RC selon le début des spasmes	124

Tableau XXIX . REPARTITION DE LA REponse A12 MOIS DE TPM SELON LE SEXE	124
Tableau XXX . Répartition de la réponse au TPM en fonction du DPM avant les spasmes	125
Tableau XXXI. Répartition de la réponse à12 mois de TPM en (FC) de l'étiologie	126
Tableau XXXII . Répartition de la réponse à 12mois du TPM selon le début des spasmes	126
Tableau XXXIII . Répartition de la réponse à12 mois de TPM selon le DPM avant les spasmes.....	127
Tableau XXXIV . REPARTITION DE LA REponse A 12MOIS DE TPM+RC SELON LE DPM INITIALE	127
Tableau XXXV . Répartition de la réponse à 12mois de TPM+RC selon l'étiologie.....	128
Tableau XXXVI . Répartition de la réponse à 12mois du TPM puis RC selon le début des spasmes.....	128
Tableau XXXVII . Comparaison de la réponse Iaire ou IIaire du RC avec les autres études	152
Tableau XXXVIII . Tableau comparatif de l'efficacité du régime cétogène en fonction de l'étiologie.....	161

LISTE DES ABBREVIATIONS

ACTH	Hormone adrénocorticotrope
CMV	Cytomégalovirus
CP	Crise partielle
CG	Crise généralisé
DC	Diète cétogène.
DPM	Développement psychomoteur
GABA	Acide Gaba-aminobutyrique
G1	Groupe 1
G2	Groupe 2
G3	Groupe 3
EEG	Electroencéphalogramme
ENMG	Electroneuromyogramme
ILEA	Ligue internationale contre l'épilepsie
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LRND	Classification international contre l'épilepsie
MRND	Retard légère du neuro-développement
LRND	Retard modéré du neuro-développement
OLF	Ondes lentes focales
OLD	Ondes lentes diffuses
SRND	Retard sévère du neuro-développement
MCT	Acide gras a moyenne chaine
NGS	Noyaux gris centraux
RC	Régime cétogène
RND	Retard du neuro-développement
SW	Syndrome de West

SSI	Syndrome de spasmes infantiles
SSIS	Syndrome de spasmes infantiles symptomatiques
Spectro IRM	Spectroscopie Imagerie par résonance magnétique.
STB	Sclérose tubéreuse de bourneville
SLG	Syndrome de Lénnox Gastaut
SCT	Acide gras à courte chaîne
TDM	Tomodensitométrie
TPM	Topiramate
TPM+RC	Topiramate puis régime cétogène
REM SLEEP	Sommeil paradoxal
LCT	Acide gras à longue chaîne
NGS	Next génération séquençage
VNS	Stimulation du nerf vague

INTRODUCTION ET OBJECTIFS

INTRODUCTION ET OBJECTIFS

1. INTRODUCTION-PROBLEMATIQUE

Le syndrome de West ou syndrome de spasmes infantiles est une épilepsie rare et sévère du nourrisson de moins de 1 an [1,3].

Son incidence varie selon les pays, elle est de 0,06 à 0,42 pour 1000 naissances[4–6]. Il s'agit d'une encéphalopathie grave de très mauvais pronostic, puisque la vie de l'enfant est menacée, son développement psychomoteur est très altéré, la résistance aux antiépileptiques est fréquente et l'évolution vers d'autres types d'épilepsie pharmaco-résistantes est classique. En effet, les différentes études ont rapporté un taux de mortalité élevé de 31% [5,6], un retard intellectuel allant de 12% à 64% des cas (5,6) qui peut être modéré ou sévère avec un QI d'allant de 50 à 75. Dans le groupe des spasmes infantiles symptomatiques, l'évolution vers un syndrome de Lennox Gastaut a été notée dans des proportions variables selon les auteurs : 25% [7], 40% [4] et 61% [4,7,8].

Le syndrome de West fut décrit la première fois en 1841 par un chirurgien anglais William James West[1]. Ses premières observations décrivaient les spasmes chez son propre fils, qui était âgé d'environ 4 mois à cette époque et il les avait nommés « tics de Salaam ». C'est à travers une lettre adressée au journal Lancet, qu'il a présenté les caractéristiques cliniques des spasmes épileptiques avec la régression du développement psychomoteur. Un Pattern électroencéphalographie typique de ces spasmes a été identifié 100 ans plus tard par Gibbs en 1952 ; il a été nommé « hypsarythmie »[9]. Dans cette entité, il faut insister sur le fait que le spasme est inaugural et que l'hypsarythmie et le retard du neurodéveloppement apparaissent secondairement en cours de l'évolution.

Selon Olivier Dulac en 2001, il faut retenir le diagnostic de syndrome de West idiopathique lorsque, le tableau clinique associe des spasmes épileptiques, une hypsarythmie typique et un bon développement psychomoteur initial.

Il est important de clarifier les choses et comprendre qu'il existe deux entités, le syndrome de West sus cité et les spasmes infantiles. En se référant à la dernière classification SCHAFFER de 2017[10] qui tient compte du type de crise, puis du type d'épilepsie puis du syndrome épileptique ; dans les spasmes infantiles, le type de crise dans notre situation

INTRODUCTION ET OBJECTIFS

est le spasme épileptique qui est à l'origine de la définition du type d'épilepsie : « syndrome épileptique ou syndrome de spasmes infantiles » .

Ces spasmes infantiles peuvent se rencontrer dans différents syndromes épileptiques ou épilepsies comme le syndrome de Dravet, le syndrome de Doose, l'épilepsie génétique STXBP1[11]. Ils sont observés également dans le syndrome des spasmes infantiles où le syndrome de West ne constitue qu'un sous ensemble de ces derniers.

Le syndrome des spasmes infantiles symptomatiques est caractérisé par un retard du neurodéveloppement qui précède les spasmes, l'existence d'une étiologie, une résistance au traitement et un mauvais pronostic[12].

Les nouvelles explorations des spasmes infantiles telles que la neuro-imagerie, le bilan métabolique et la génétique permettent d'identifier une étiologie dans plus de 60% des cas. Celle-ci peut être d'origine génétique, structurale, métabolique, immunitaire, infectieuse ou inconnue. Cette nouvelle technologie permet également d'établir un pronostic et de guider la thérapeutique[10-11-12] .

Les guidelines récentes et l'Association Américaine de Pédiatrie, recommandent la combinaison : hormonothérapie (ACTH), Vigabatrin comme traitement de 1^{ère} ligne des spasmes infantiles. Il faut souligner la supériorité du Vigabatrin quand il s'agit de la scléreuse tubéreuse de Bourneville ; cette efficacité a été démontrée par Chiron en 1987 [13, 14].

Les spasmes infantiles pharmaco-résistants sont définis par la persistance d'un même nombre de crises ou par une réduction de la fréquence de crises de moins de 10% avec persistance de l'hypsarythmie à l'EEG et par l'absence d'une amélioration neurocognitive après 1, 3 et 6 mois de traitement de 1^{ère} ligne [12].

De nouvelles molécules de 2^{ème} ligne ont été utilisées dans des études prospectives et rétrospectives avec un effet limitant sur l'efficacité et la tolérance. Il s'agit du Levetiracetam, le Zonisamide, le Valproate de sodium et les Benzodiazépines[17]. Malgré toutes ces thérapeutiques de 1^{ère} et de 2^{ème}s lignes, les spasmes persistent dans 33 à 56% des cas rendant ainsi la prise en charge très difficile et très problématique.

Face à cette difficulté, d'autres options thérapeutiques sont proposées dans de nombreux travaux publiés avec des résultats non concluants ; les auteurs précisent la nécessité

INTRODUCTION ET OBJECTIFS

d'autres études pour une meilleure évaluation de ces traitements. Les nouvelles propositions en matière de prise en charge des spasmes infantiles sont le Topiramate, la Rapamycine, les régimes nutritionnels et la chirurgie[18,19].

Le Topiramate est une nouvelle molécule qui est utilisée dans les spasmes infantiles persistants après traitement de 1^{ère} ligne dans deux études : une étude pilote et une étude multicentrique. Les résultats obtenus sont très prometteurs puisque la proportion des patients libres de crises est de 45% [20]. D'autres études sont nécessaires pour confirmer son efficacité et son innocuité en particulier chez le nourrisson de moins de 1an.

Le régime cétogène avec sa haute teneur en lipides et sa faible composition en protéines et en glucides, qui a une action mimant l'effet du jeûne [21], a été utilisé avec succès dans les épilepsies réfractaires des enfants)[22]

Il s'agit d'un régime alimentaire dont plusieurs variétés ont émergé comme le régime modifié d'ATKINS[23]. Ce traitement est mieux accepté par les parents par rapport aux antiépileptiques. Les propriétés anticonvulsivantes et les effets neuroprotecteurs du régime cétogène en modulant la neurotransmission ont été démontrés par 3 études rétrospectives[24–26].

Il peut constituer une alternative thérapeutique dans les SI réfractaires. Son efficacité devra être confirmée par des études mono centriques pour passer ensuite à des études plus larges multicentriques.

Dans les anciens protocoles, le jeûne progressif était exigé pour débiter le régime et donc il fallait hospitaliser l'enfant. Actuellement, la gestion du régime est moins contraignante ; le jeûne progressif n'est plus obligatoire de même que l'hospitalisation. Cette attitude est de plus en plus admise car elle réduit le stress familial et les effets secondaires. Le régime modifié d'ATKINS (régime allégé) avec un bon suivi clinique, biologique et diététique avec une supplémentation vitaminique et une éducation convenable des parents a permis de réduire les effets secondaires et d'améliorer la compliance. Kossof en 2006 a soulevé la question de l'utilisation de ce régime dans les pays à faible revenu.

En se basant sur les résultats prometteurs du régime cétogène et de sa bonne tolérance avec des effets secondaires minimes et devant la non réponse aux traitements de 1^{ère} et de 2^{ème}

et en raison de la non disponibilité de certains médicaments et / ou de leurs coûts parfois très élevé, nous avons décidé de faire une étude où on proposera tout en procédant leurs évaluations, le Topiramate et/ ou le régime cétoène chez des enfants présentant une forme réfractaire de spasmes infantiles.

2. OBJECTIFS DE L'ETUDE

2.1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est l'évaluation électro-cliniques de la fréquence de crises, du développement psychomoteur et des effets secondaires du régime cétoène et /ou du Topiramate dans la prise en charge des spasmes infantiles symptomatiques pharmaco-résistantes chez les enfants de moins de 5ans .

2.2. Objectifs secondaires

- Etudier les aspects cliniques et EEG critiques et/ou inter critiques des spasmes infantiles symptomatiques réfractaires au traitement.
- Mettre en place une démarche diagnostique à visée étiologique basée sur la clinique et les outils actuellement disponibles.
- Rechercher les effets secondaires des thérapeutiques associées.
- Définir les comorbidités ou facteurs de risque de mauvais pronostic des spasmes infantiles symptomatiques pour améliorer le pronostic à moyen terme..
- Evaluer le devenir neurologique et cognitif ainsi que le handicap à court terme et à moyen terme (à 1mois, 3 mois et 12 mois du début des spasmes)
- Définir les comorbidités ou facteurs de risque de mauvais pronostic.

**REVUE DE
LITTERATURE**

1. HISTORIQUE

Le syndrome de West actuellement appelé syndrome de spasmes infantiles est une épilepsie grave du nourrisson qui est le plus souvent méconnue. Des études fondamentales et de recherche clinique à l'échelle continentale tendent à définir cette encéphalopathie épileptique distincte et d'identifier son étiologie pour mieux la traiter et suivre sa trajectoire développementale à moyen et à long terme en prenant en charge le handicap neurocognitif qui lui y est associé. C'est une entité classée comme inconnue dont il faut déterminer l'identité, le tableau clinique, les aspects électriques et les possibilités thérapeutiques.

Le syndrome de West a été décrit pour la première par le docteur William James West en 1841 qui envoya une lettre au journal *The Lancet*. Il décrivait l'état clinique de son fils unique James Edwin West, âgé alors de 04 mois au début des symptômes, dans les termes suivants : « a particular form of infantile convulsion », « a strange casting of the eyes toward the ceiling », « sudden bowings of head, drawing up of the legs, and closing of hands tightly, sometimes clenching his thumbs, and généralement screaming during the attack : he some times shrieking and appeared much frightened »

James Edwin West présentait donc « une forme particulière d'épilepsie infantile », qui se manifestait par « des accès de révolutions oculaires (étranges inclinaison des yeux vers le plafond), de flexion de la tête, des jambes repliées ; de fermeture brutale des mains enserrant parfois les pouces, et criant généralement pendant l'attaque : il hurlait parfois et paraissait très effrayé ».

William James West a rapporté ses observations chez son fils en décrivant les spasmes qu'il a nommé « tics de Salaam » (dérivant de l'arabe), sous forme de salves ou clusters de quelques minutes associés à une régression psychomotrice [1].

En 1952, Gibbs et Gibbs, découvrent le pattern EEG spécifique associé à ces spasmes infantiles: l'hypsarythmie (une grande onde lente montagnaise[9]).

En 1958, Sorel et Pusaucy-Bauloye, démontrent l'effet spectaculaire de l'ACTH, sur les 21 cas de syndrome de West découverts par Gibbs[27].

Sur le plan nosologique, Gastaut et ses collègues seraient les premiers auteurs qui ont employé officiellement, le terme « syndrome de West »[28] ; en effet, la monographie qu'ils ont compilés en 1964 porte le sous-titre de « syndrome de West ». en 1964

En 1979, il y'a eu la caractérisation et la quantification électro-cliniques des spasmes épileptiques[29].

En 1984, Hrachovy procède à la description des aspects typiques et atypiques des spasmes infantiles[30].

En 1990, démonstration par Chiron et coll, de l'efficacité du Vigabatrin (VGB) sur les spasmes infantiles rebelles à l'association antiépileptiques-hydrocortisone[31]

Dans les mêmes années, la neuroradiologie a progressé encore avec l'avènement de l'IRM puis des techniques d'imagerie fonctionnelle : PET et SPECT

En 1993, il y'a eu l'enregistrement grâce au monitoring EEG couplé à la vidéo et la polygraphie, de l'aspect ictal des spasmes épileptiques décrits dans le syndrome de West [32].

Dans la même année, P. PLOUIN a démontré l'aspect critique de la crise partiel associé aux spasmes épileptiques et son mauvais pronostic grâce à l'enregistrement vidéo EEG de 24heures [33].

En 2001, Olivier Dulac et Wong, décrivent la phénoménologie et la physiopathologie des Spasmes épileptiques [2] .

En 2004, le Delphi groupe[12] syndrome a réuni des experts du monde afin de parler le même langage par les chercheurs cliniques et permettre une approche thérapeutique consensuelle de cette pathologie. Il a émis des critères de définition cliniques, électroencéphalographies et étiologiques strictes de ce syndrome en apportant des rectifications sur l'âge de survenue plus de 2ans et sur l'hypsarythmie non obligatoire. Une nouvelle terminologie des spasmes infantiles a été proposée ainsi qu'une nouvelle classification. Désormais, on retient le terme de syndrome de spasmes infantiles symptomatiques (avec des étiologies spécifiques comme la sclérose tubéreuse de Bourneville et non spécifiques ou acquise comme une méningite, une encéphalite, un ictère nucléaire) et de spasmes probablement symptomatiques au lieu de spasmes cryptogéniques où l'étiologie probable n'est pas identifiée.

En 2010, Dark, décrit les aspects neurocomportementaux des spasmes infantiles traités par l'ACTH[34].

En 2013, Eiserman décrit le phénotype et l'aspect étiologique des spasmes infantiles à début tardif[35].

En 2017, G Prezioso, étudie l'efficacité du régime cétoène dans les spasmes infantiles[36].

En 2022, l'ILEA classe les spasmes infantiles comme une épilepsie inconnu à caractère généralisé ou focal [37].

2. EPIDEMIOLOGIE

Le SW représente selon les études, 1% à 9% de l'ensemble des épilepsies de l'enfant et 25% de toutes les formes d'épilepsie qui débutent la première année de la vie [3].

Peu d'études épidémiologiques ont été consacrées au syndrome de spasmes infantiles ; elles ont été réalisées pour la plus part d'entre elles, aux Etats Unis.

Le syndrome des spasmes infantiles est une épilepsie rare dont l'incidence varie selon études et les pays. Elle est de 0,14 à 0,19 / 1000 naissances au Japan et aux Etats Unis respectivement[4] pour atteindre 0,42 /1000 naissances vivantes en Finland [6]. L'actualisation des données épidémiologiques, faite notamment par Riikonen, en Finlande, montre une stabilité de cette incidence entre 1960 et 1991, sans différence géographique significative.

La prévalence à 10 ans, selon l'étude de Cowan est d'environ 1/4000 à 1/6000. Ces taux de prévalence plus faible que les taux d'incidence sont expliqués par un taux relativement élevé de mortalité, par l'évolution des spasmes infantiles vers d'autres crises et par l'absence des études étendues aux grands enfants.

Le syndrome de spasmes infantiles (SSI) survient majoritairement au cours de la première année de la vie, rarement après 2ans et exceptionnellement après 3 ans[12,38]. On lui reconnaît deux pics de survenue et de fréquence :

Un 1^{er} pic où les spasmes sont précoces et surviennent entre 2 et 4 mois avec une fréquence de 42 à 45% des cas [32,39].

Un 2^{ème} pic où les spasmes surviennent entre 6 et 9 mois avec des fréquences de 30%, 50% et 54% selon les séries publiées.[7,32,40].

Il existe un 3^{ème} groupe où les spasmes surviennent plus tardivement après 12 mois ; dans cette situation, l'étiologie est génétique dans la grande majorité des cas [35].

Le syndrome de West idiopathique survient entre 3-7 mois dans trois quart des cas [41].

Il existe des spasmes qui débutent durant la période néonatale et qui peuvent s'associer à d'autres types de crises.

Le Sex-Ratio M /F varie de 1,1 à 2 selon les séries, montrant donc une prédominance masculine modérée. [4,6,7,38,41,42]

La mortalité est de 3 à 33% selon les études , elle survient notamment les deux premières années vie et elle est souvent due à la pathologie sous-jacente[43,44].

La morbidité est aussi élevée avec une atteinte cognitive ; un quart des enfants présentent un déficit intellectuel [6], une atteinte comportementale à type de trouble du spectre autistique [45] .Une étude de long suivi à 10 ans, a montré 56% de retard mental avec un QI inférieur à 20% et un passage vers syndrome de Lennox Gastaut dans 12% des cas [46] .

3. DEFINITIONS

Les spasmes infantiles (dont le syndrome de West) sont des entités, qui incluent un type d'épilepsie appelé syndrome de spasmes infantiles ou encéphalopathie épileptique infantile ; ils sont caractérisés par un type de crise particulière nommée : spasme épileptique[43], des anomalies EEG avec ou sans hypsarythmie et un retard psychomoteur inconstant au début ; il devient évident en cours de l'évolution[12] .

Malgré les nouvelles techniques de la neuro-imagerie, la physiopathologie des spasmes infantiles demeure obscure, leur traitement est difficile et problématique et leur pronostic reste sombre [47].

On distingue 2 entités :

➤ **Le syndrome de West** qui est caractérisé par la triade associant :

- Le spasme qui est une contraction musculaire soudaine symétrique axiale et des membres, elle se répète en salves.
- Une régression psychomotrice après un développement initial normal.
- Une activité électrique caractéristique à l'EEG appelée « hypsarythmie ».

Cette entité, se distingue donc par un développement psychomoteur normal au début des spasmes, par l'absence d'autres types de crises en plus des spasmes, par une hypsarythmie à l'EEG et par son caractère idiopathique (IRM cérébrale normale) [32,41,43], et un bon pronostic .[43]

➤ **Le syndrome de spasmes infantiles est** un syndrome épileptique qui comporte des crises appelées « spasmes épileptiques ». Le spasme correspond à une contraction musculaire brutale souvent asymétrique ou symétrique du tronc, de la tête et du cou, des membres supérieurs en flexion et des membres inférieurs en extension.

La particularité de ce syndrome est qu'il se caractérise par l'existence de :

- Un retard initial du neurodéveloppement qui va s'accroître avec le début des spasmes
- Anomalies EEG à type d'hypsarythmie atypique et d'autres anomalies électriques associées ;
- Crises partielles ou d'autres types de crises épileptiques associées ;
- Une étiologie structurelle, génétique, métabolique, infectieuse, ou inconnue
- Un mauvais pronostic lié notamment à la fréquence élevée des crises et les altérations neurocognitives et comportementales[32,41,43].

4. PHYSIOPATHOLOGIE

Le SSI est une épilepsie du nourrisson qui survient à un stade précoce et critique de la maturation cérébrale. Sa physiopathologie reste inconnue mais plusieurs théories sont avancées pour expliquer le mécanisme épileptogène fondé sur l'interaction cortex - sous cortex, les neurotransmetteurs et la génétique. La meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques est le seul garant d'un bon traitement et d'un meilleur pronostic ([47].

- La théorie du tronc cérébral

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer l'implication du tronc cérébral dans la genèse des spasmes.

La présence de spasmes en l'absence de lésions corticales cérébrales et leur présence chez les hydro anencéphales[48] [49] appuie cette théorie sachant que le tronc cérébral est le centre de régulation du sommeil chez l'homme. On a noté une modification du pattern de l'hypsarythmie durant le sommeil profond (non paradoxal ou non REMS) où les pointes se majorent et deviennent synchrones et le tracé dévient périodique. Durant le sommeil paradoxal ou REM Sleep, il existe une réduction voire une disparition de l'hypsarythmie soulignant le rôle des centres de contrôle du sommeil situé dans le tronc cérébral dans la genèse de l'hypsarythmie et du spasme[30].

Le tronc cérébral engendre les spasmes avec des projections allant à la fois au cortex pour générer l'hypsarythmie et à la moelle épinière pour provoquer les spasmes ; c'est le concept centro-encéphalique du sommeil paradoxal qui associe les rythmes rapides sur l'EEG et la contraction musculaire sur ENMG (Hobson). C'est le même concept des épilepsies généralisées idiopathiques évoquées par Gastaut[50]. Le dysfonctionnement du tronc cérébral pourrait être secondaire à une perturbation primaire située sur une autre région du cerveau [41,50,51].

- **La théorie de l'activation de la boucle cortico-sous corticale**

Plusieurs mécanismes sont évoqués :

Existe-t-il une hyperexcitabilité corticale responsable d'une activation des structures sous corticales ? En faveur de cette théorie, les lésions corticales focales ou diffuses sont le trigger qui active les structures sous corticales, les ganglions de la base et l'interaction des 2 génère les spasmes et l'hypsarythmie. Watanabee décrit ces lésions corticales comme responsable de l'activité électrique des spasmes (lissencephalies scléreuse tubéreuse de Bourneville)[52]. Ces lésions sont mises en évidence par les rythmes rapides à l'EEG [53] et les résultats des biopsies cérébrales des enfants décédés [53]. Les études de tomographie par émission de positons (PET SCAN) et l'imagerie fonctionnelle avec injection de glucose marqué et couplé à un monitoring EEG ont déterminé la région épileptogène. Ils ont conclu à la contribution du noyau lenticulaire (hyper métabolisme du noyau lenticulaire) responsables de spasmes symétriques alors qu'il existe une lésion corticale focale (hypo métabolisme cortical focal) [54] (figure 1). Le même auteur a démontré la disparition des crises après ablation chirurgicale d'une dysplasie corticale focale diagnostiqué en post opératoire[55].

Des modifications du sommeil profond avec réduction du sommeil paradoxal chez les enfants avec syndrome de West ont été illustrées par [56]. Une amélioration du pourcentage de temps du sommeil paradoxal ou REM sleep chez l'enfant atteint de syndrome de West et traités par ACTH versus aucune modification chez ceux qui ne recevait ce traitement.

Le concept de l'encéphalopathie stipule qu'il existe déjà un retard initial du neuro développement sur lequel se surajoute un arrêt du développement ou une régression psychomotrice. Il existe un effet nocif permanent des pointes ou de l'hypsarythmie sur le développement. La disparition de l'hypsarythmie ou des pointes par les antiépileptiques qui

est un critère de jugement de l'efficacité du traitement est corrélé avec des meilleurs résultats développementaux[2]

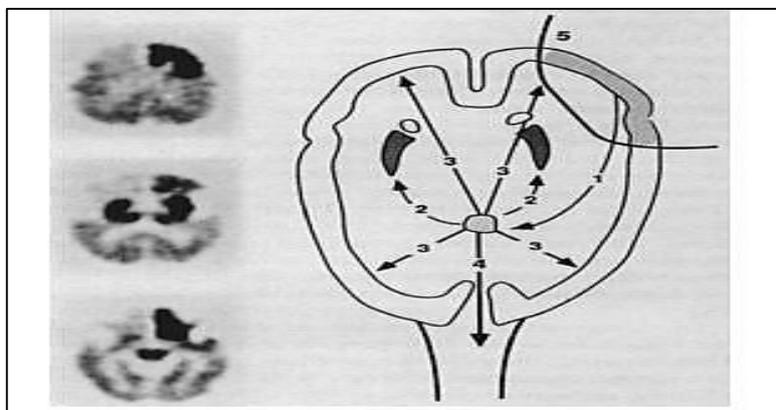


Figure 1 . Interaction cortico - sous corticale par une dysplasie corticale focal frontal gauche à l' origine des spasmes et de l'hypsarythmie [45]

- La théorie du dysfonctionnement de l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénalien

L'implication de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est expliquée par plusieurs hypothèses :

Des expériences animales ont montré une baisse de l'ACTH et du cortisol dans le LCR [57,58]

Une libération accrue de la CRH (Corticotropin-Releasing Hormone) dont l'effet pro convulsivant est connu et une surexpression des récepteurs cérébraux à ce neuropeptide ont été démontrées chez le rat et d'autres modèles animaux.

Le rôle anticonvulsivant de l'ACTH et les corticostéroïdes par un rétrocontrôle négatif dans la suppression des spasmes et la normalisation de l'EEG. L'efficacité de l'ACTH est à l'origine de l'hypothèse selon laquelle la libération de la CRH engendre la mort neuronale des régions cérébrales impliquées dans la mémoire et l'apprentissage. Le blocage des récepteurs neuronaux à la CRH élimine à la fois les crises et l'excitotoxicité. L'élévation de la CRH est à l'origine de changements permanents des circuits épileptogènes dans le tronc cérébral qui devient générateur de spasmes infantiles (figure 2)[58]

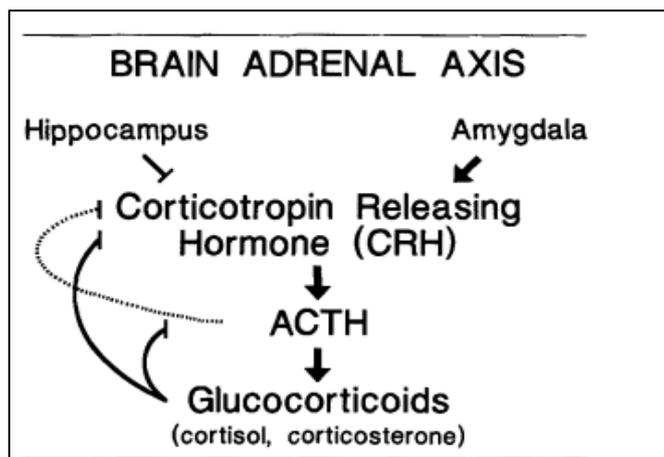


Figure 2 . Schéma des interactions entre les composants de la boucle glucocorticoïde hormone-adrénocorticotrope libérant de la corticotropine [57]

- Les flèches indiquent une synthèse et une sécrétion accrues.
- Les lignes à bout franc dénotent une suppression de la synthèse, de la libération. ou les deux.
- La ligne brisée implique un effet putatif.

- **La théorie des neurotransmetteurs et la théorie génétique**

Les crises épilepsie sont dues à une rupture de l'équilibre entre excitation et inhibition avec une diminution de Gaba inhibiteur ou une augmentation de glutamate acide aminé excitateur [59]

Le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central ; il agit comme excitateur chez le nouveau-né et favorise la maturation neuronale. Le Vigabatrin qui représente le traitement de 1^{ère} ligne du SW agit sur les spasmes par un mécanisme inhibiteur sélectif et irréversible de la GABA transaminase entraînant ainsi son augmentation au niveau de la fente synaptique.

Le Glutamate est un neurotransmetteur excitateur du système nerveux central et activateur des récepteurs NMDA (glutamyl N methyl aspartate 1) qui sont plus abondants au niveau cortical ; ils sont impliqués dans la migration cellulaire, la plasticité et la survie neuronale. L'activation excessive de ces récepteurs est responsable de l'augmentation de calcium intra cellulaire qui est à l'origine de l'activation de nombreuses enzymes qui entraînent des lésions neuronales et une apoptose [60].

De nombreux travaux ont montré l'association entre SW et mutations du gène ARX (aristaless-related homeobox gene). Le gène ARX est responsable de la migration et de la maturation des neurones gabaergiques et glutaminergiques .Sa mutation entraîne une

diminution du gaba (acide γ -aminobutyrique) et une activation de glutamate et des récepteurs NMDA glutamatergique [61].

La STB est due à une mutation du gène TCS1 ; c'est une maladie génétique, structurelle caractérisée par la présence de tubers corticaux impliqués dans la genèse des spasmes et de crises partielles. Le siège des tubers et leurs nombres définissent la sévérité de cette maladie. Leur localisation temporelle est responsable de spasmes et des troubles du neuro-développement à type de trouble du spectre autistique (TSA). Des traitements prometteurs comme la Kanamycine et la résection chirurgicale des tubers corticaux rapportés par des études de haut niveau[18,19], ont entraînés la disparition des spasmes et un meilleur développement en particuliers si des mesures éducatives précoces basées sur le mécanisme de la plasticité cérébrale sont parallèlement entrepris.[62-63].

5. ASPECTS DIAGNOSTICS

5.1. Aspects électro-cliniques

Le syndrome de spasmes infantile est un syndrome électro clinique. Le tableau clinique associe classiquement des spasmes en grappe, une régression psychomotrice et des anomalies électriques inter critiques (hypsarythmie) [2] et critiques.

5.1.1. Les spasmes

Les spasmes infantiles définissent un type de crise d'épilepsie spécifique distinct des autres types de crises appelés « spasmes épileptiques » et un syndrome épileptique infantile qui apparait la première année de la vie, rarement après 2ans[2,43].

Les spasmes infantiles symptomatiques désignent une encéphalopathie développementale avec un retard global initial du neurodéveloppement [51,63] [64]

Il existe toujours un intervalle libre entre agression cérébrale et le développement des spasmes. Sa durée va de 6 semaines à 11mois avec une moyenne de 5 mois. Cette latence temporelle entre la lésion cérébrale et le développement de spasmes ou autres types d'épilepsie est liée à une réorganisation des lésions cérébrales : gliose, germination synaptique et désynchronisation développementale[51,63]

- Les spasmes épileptiques ou saalam like [43]

Les spasmes épileptiques sont définis par des contractions soutenues, brèves et synchrones, des muscles axiaux de la tête, du cou, du tronc et des membres, d'une durée de 400 ms à 2

secondes ([2,12,43]. Les spasmes sont le plus souvent en flexion ; ils peuvent être en extension et parfois même mixtes[29,32] .

Les spasmes surviennent en salves ou en clusters dans 78,8% des cas[29] ; ils se répètent en séries de plusieurs contractions toutes les 5 à 30 secondes, plusieurs fois par jour lors du réveil ou à l'endormissement de l'enfant [2]. Ils peuvent être isolés au début, ce qui peut retarder le diagnostic, mais la répétition du phénomène doit attirer l'attention. Les salves de spasmes deviennent ensuite pluriquotidiennes.

Les spasmes asymétriques sont définis par une contraction des 2 côtés du corps prédominant à droite et une intensification des muscles fléchisseurs déjà fléchis et des muscles extenseurs déjà tendus. Ils traduisent fréquemment une lésion cérébrale sous-jacente[29,32] (figure3)

Les spasmes dans une grappe augmentent d'intensité et de fréquence jusqu'à atteindre un pic puis diminuent progressivement pour enfin disparaître. Les spasmes surviennent aussi bien le jour que la nuit avec une fréquence similaire, respectivement 44% et 55%[29]

Les spasmes sont associés aux crises partielles (CP) (une asymétrie de la contraction avec déviation de la tête et des yeux vers le coté controlatéral) dans 51% des formes symptomatiques et dans 20% des cas, la CP précède une grappe de spasmes indiquant une lésion cérébrale corticale [65] et un pronostic défavorable.

Les spasmes subtiles sont des spasmes épileptiques qui se résument à des symptômes frustes comme un hochement de tête, un arrêt de l'activité, un immobilisme ou une akinésie, des modifications du rythme respiratoire ou de la fréquence cardiaque, une atténuation de la conscience et des mouvements légers du tronc [29] .

Des éléments distinctifs concernant la durée et le nombre des spasmes ont été constatés entre les SI symptomatiques et le SW idiopathique. En effet la durée et le nombre de spasmes est plus élevé dans le groupe symptomatique que dans le groupe cryptogénique. Dans une étude, la durée moyenne du spasme isolé sur le deltoïde à l'ENMG était de 1,25 seconde dans le groupe cryptogénique contre 1,56 secondes dans le groupe symptomatique ; le nombre de spasmes par cluster est de 17 dans le groupe cryptogénique versus 21 dans le groupe symptomatique[32] .

Les spasmes épileptiques peuvent être associés à des encéphalopathies épileptiques telles :

- Le syndrome de Lennox Gastaut qui associe des crises atoniques, des absences atypiques et des spasmes (STB).

- Le syndrome de Dravet à début précoce avant 3 mois qui associe des spasmes et des myoclonies.
- L'encéphalopathie épileptique néonatales progressive comme le STXPB1[11] ou l'épilepsie génétique CDKL5[66]



Figure 3 . Spasme épileptique asymétrique chez un nourrisson de 6mois selon Fusco 1993[32]

5.1.2. La régression psychomotrice

Dans le syndrome de West idiopathique, les enfants ont un développement normal avant la survenue des spasmes épileptiques. Une régression psychomotrice s'installe avec le début des crises ; elle est caractérisée par :

- Une hypotonie axiale responsable de la perte des acquisitions posturales comme la station assise et debout.
- Une perte du contact visuelle ou agnosie visuelle[2] .
- Un retard intellectuel et
- Un trouble du comportement à type de trouble du spectre autistique [67].

Dans le syndrome de SI ou encore appelé « encéphalopathie épileptique développementale », les troubles du ND concernent le langage, le contact visuel, la mémoire, l'intelligence et le comportement [68].

Contrairement au syndrome de West classique, il existe souvent un retard initial du neurodéveloppement [43] qui est majoré par l'activité épileptique inter critique. En effet, c'est la persistance des pointes en inter critique qui retentit sur le neurodéveloppement et non pas le spasme épileptique en lui-même qui ne dure qu'une seconde [41].

Il est nécessaire de faire une évaluation psychomotrice au moment du diagnostic des spasmes pour distinguer ce qui est lié au retard initial de ce qui est lié à l'activité épileptique. Une autre évaluation au cours du suivi devra être réalisée à 6 mois et à 12 mois pour déceler l'amélioration développementale éventuelle qui témoignera de l'efficacité du traitement [69].

Depuis la réunion d'expert [12], le retard du ND n'est plus un critère obligatoire de diagnostic du SW car il est difficile d'apprécier un retard du neurodéveloppement chez le nourrisson d'autant plus si ce retard est préexistant à l'apparition des spasmes et que ces derniers sont subtils. Néanmoins la précision de la présence d'un bon développement initial est importante car il est corrélé à bon pronostic [70].

Une activité d'ondes lentes et de pointes irrégulières de grand voltage, changeant à chaque instant de durée et de topographie, semblant par moments être focales, puis semblant être multifocales, et à d'autres moments encore devenant généralisées, mais sans jamais prendre un aspect répétitif rythmique.

5.1.3. L'Hypsarythmie

L'EEG inter critique standard de sommeil d'une heure avec réveil de 20 minutes permet de mettre en évidence l'**hypsarythmie classique** ou **typique** caractérisant le syndrome de West (voir figure 4). Dans sa forme typique, l'activité est totalement désorganisée, de grande amplitude et comportant des ondes lentes amples, des ondes montagneuses avec des pointes ondes multifocales asynchrones (devenant synchrones durant le sommeil) [9]. Cet aspect est retrouvé dans 44 à 69% des cas [38,71].

L'hypsarythmie est un modèle dynamique variable qui dépend de l'heure de l'enregistrement : état de veille, sommeil, avant ou après traitement (peut disparaître après un traitement bien conduit) ; elle peut manquer au début des spasmes d'où l'intérêt de refaire le tracé EEG après 15 jours. Elle peut disparaître pendant le sommeil paradoxal, lors du

réveil immédiat et au moment de la survenue du spasme. Il faut noter que la persistance de l'hypsarythmie durant les spasmes épileptiques est un signe de bon pronostic [43].

L'hypsarythmie est un phénomène âge dépendant, passant par la suppression de l'activité ou « suppression Burst » chez le nouveau-né (figure 5) à l'hypsarythmie chez le nourrisson puis à un aspect de pointes lentes associées à des rythmes rapides de sommeil caractérisant le syndrome de Lennox Gastaut de la petite enfance. ([2,39].

L'hypsarythmie atypique ou modifiée peut survenir lors du syndrome de spasmes infantiles symptomatiques [38,71] ; elle peut être constituée d'une activité hypersynchrone ou une synchronisation inter hémisphérique [39,41]. Elle peut être asymétrique prédominant sur l'hémisphère controlatéral à la lésion (Hémi hypsarythmie). Elle peut être associée à un foyer constant de décharge anormale (hypsarythmie focalisé). D'autres aspects peuvent la caractériser : des périodes d'atténuation de l'activité ou une activité lente ample avec peu de pointes ou de pointes ondes. Elle survient dans 31 et 33% des cas ([38,71] (figure 6)

L'aspect inter critique, lorsque d'autres crises sont associées à l'hypsarythmie, correspond à des pointes asynchrones de l'hypsarythmie qui alternent avec des ondes lentes focales, multifocales ou généralisées, orientant vers une lésion corticale focale ou multifocale [43,65].

5.1.4. Les anomalies électriques critiques des SI

La classification internationale des crises épileptiques [28] de Gastaut en 1970 a souligné l'importance de l'EEG comme outil incontournable pour le diagnostic de crises épileptiques. Kellway en 1976, Plouin en 1987 et Fusco en 1993, ont réalisés des monitorings avec enregistrements vidéo-EEG couplés à l'ENMG et la polygraphie de 12heurs à 24H des enfants et une analyse visuelle pour déterminer les caractéristiques critiques et inter critiques des spasmes et faire un diagnostic différentiel avec les crises myocloniques et toniques. [7,32]

Le spasme clinique est en général représenté sur l'EEG critique par une onde lente positive de haut voltage sur les régions du vertex [32]. Ils existent 3 Patterns ictiaux électriques différents : ondes lentes au vertex (B) suivies par un aplatissement et des rythmes rapides (A) de 12-14HZ appelés spindle-like (les spindles sont des rythmes rapides physiologiques du sommeil stade II, situés au niveau des régions centrales) ou une activité décrémente (C)[29]. (Figure7).

Le couplage EEG-Vidéo et ENMG ont montrés une contraction phasique d'une durée de 2 secondes suivie par une contraction tonique allant de 2 à 10 secondes prenant un aspect losangique de 1-2secondes concomitamment à l'aspect ictial EEG.

L'EEG associé à l'EMG permet ainsi de distinguer le spasme des myoclonies qui sont des crises brèves durant moins d'une seconde et des crises toniques dont la durée est de 4 secondes (figure 8) .

Une crise partielle associé aux spasmes est caractérisée par une décharge de pointes ou de pointes ondes focales qui viennent interrompre brutalement l'hypsarythmie. Cette crise focale paroxystique indique une lésion corticale et la disparition de l'hypsarythmie en cours de la décharge focale est corrélé à un mauvais pronostic développemental [33] [65] (figure 9)

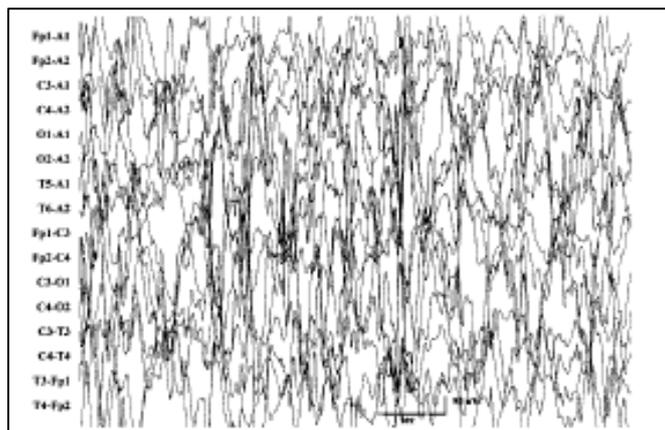


Figure 4 . Hypsarythmie typique selon Hrachvy 2003 [72]

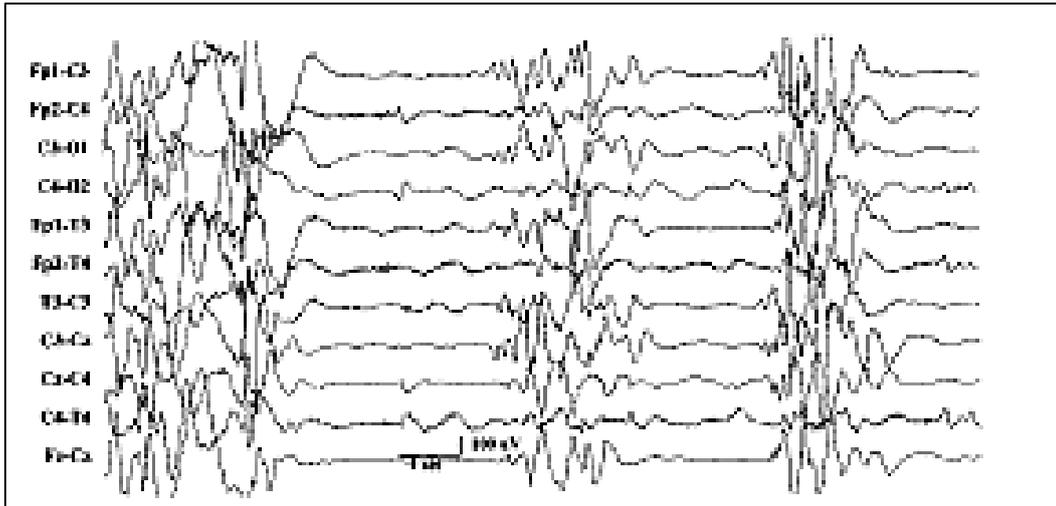


Figure 5 . Suppression Burst : un variant de l'hypsarythmie chez un nourrisson de 3 mois selon Hrachovy 2003 [72]

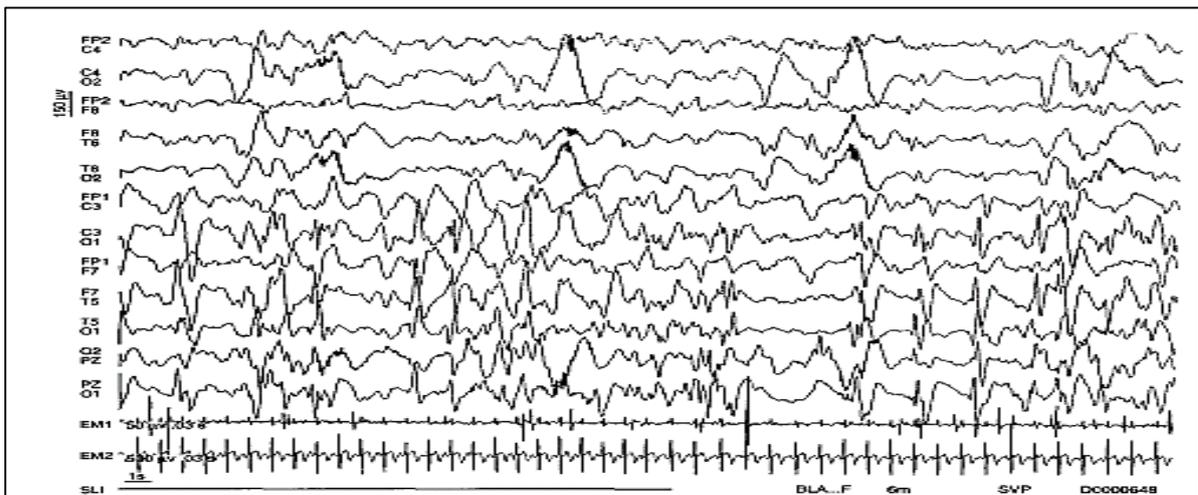
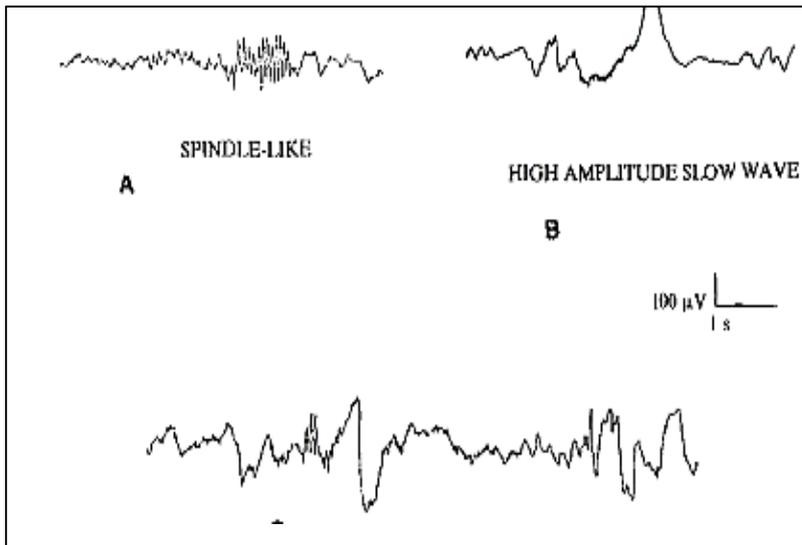


Figure 6 . Hemihypsarythmie gauche avec des ondes lentes triphasiques droites chez un patient avec une agenésie du corps calleux Dulac 2001[2]



A : Activité rapides : Spindle-Like
B Onde lente de grande amplitude
C : Activité décrémentale
Selon Fusco 1993

Figure 7 . Les 3 aspects ictaux EEG des spasmes épileptiques (Fusco1993) [32]

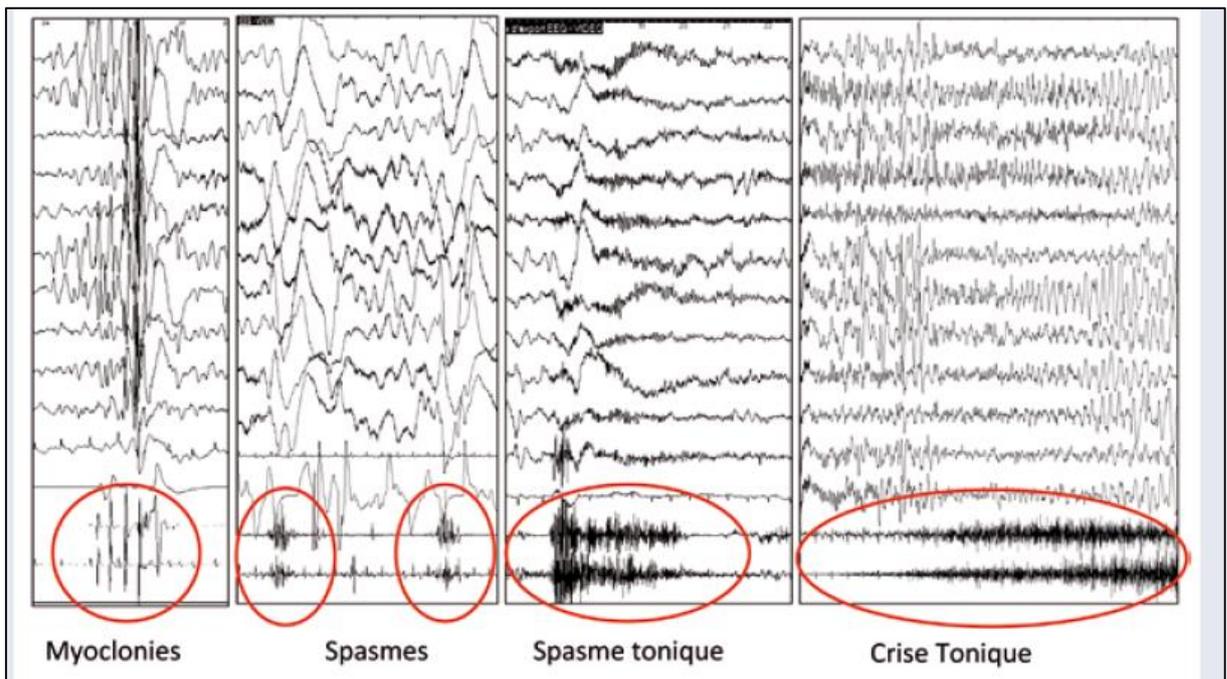


Figure 8. Aspect sur ENMG d'une myoclonie, d'un vrai spasme, d'un spasme tonique et d'une crise tonique (Monica Eiserman 2013)

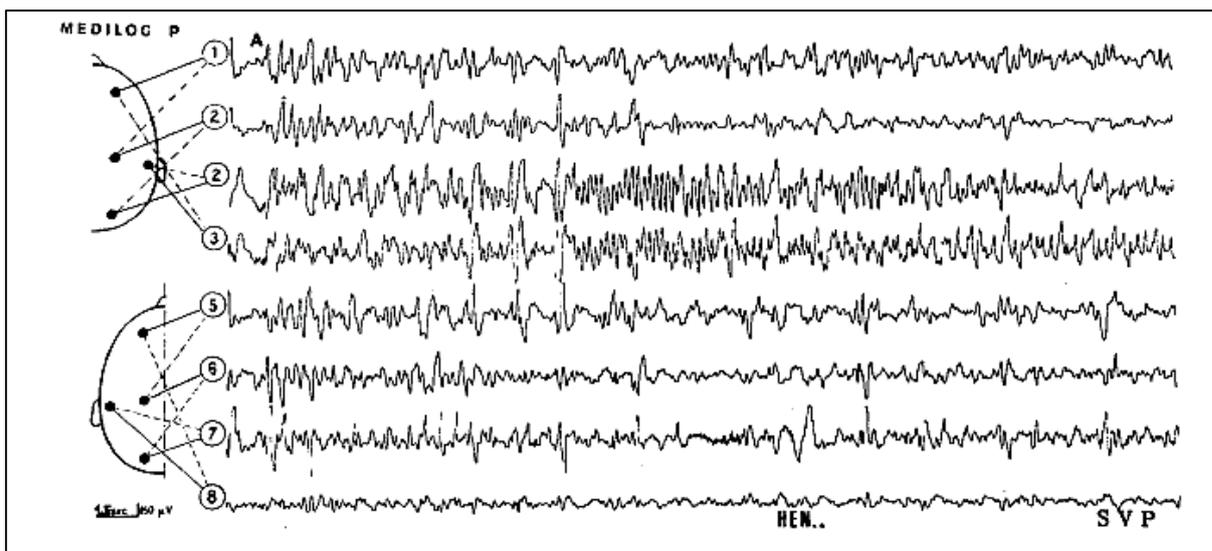


Figure 9 . Décharges temporelle droite associe à l’hypsarythmie Selon Pérrine Plouan 1993.

6. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Plusieurs situations pathologiques sont à discuter et à différencier du SSI. La discussion démarre à partir de phénomènes moins graves tels que les coliques, le reflux gastro-œsophagien, la spasticité, les myoclonies néonatales bénignes du sommeil, les sursauts excessifs ou une exagération du réflexe de Moro jusqu’à des problèmes plus graves. En effet, il faut inclure, les crises réflexes toniques de la petite enfance, les lésions cérébrales et les épilepsies myocloniques sévères.

Comme l’observation visuelle seule ne peut pas faire la distinction, les cliniciens doivent envisager le diagnostic des spasmes infantiles même lorsque le contexte pourrait être un comportement normal du nourrisson.[41]

Les diagnostics à discuter sont :

➤ **Atteintes non neurologiques :**

- Le spasme du sanglot :

Il survient entre 6 mois et 2 ans et il est toujours provoqué par une contrariété, la colère ou la peur. Il comporte des cris ou des pleurs, puis une apnée avec une cyanose et une perte de la conscience (inconstante) suivie d’une hypotonie. Sa durée est de 10 à 20 secondes et la reprise de la conscience est rapide. L’EEG est normal. Il disparaît spontanément vers 3 ans sans aucun traitement[72].

- Les coliques du nourrisson :

Les contractions des muscles abdominaux qui accompagnent de pleurs peuvent prêter à confusion en particulier avec le spasme infantile idiopathique où le développement psychomoteur est normal[74].

- Le syndrome de Sandifer :

Il s'agit d'un trouble du mouvement de type dystonie paroxystique survenant en association avec un reflux gastro-œsophagien, et dans certains cas, une hernie hiatale. Les mouvements dystoniques sont caractérisés par une posture anormale de la tête et du cou (torticolis) et par une courbure importante de la colonne vertébrale. Les épisodes durent généralement entre 1 et 3 minutes et peuvent survenir jusqu'à 10 fois par jour. Plusieurs études ont suggéré que la dystonie est un réflexe pathologique déclenché par la douleur abdominale liée au reflux.

Le diagnostic du syndrome de Sandifer se fonde sur l'association d'un reflux gastroœsophagien et de ce trouble du mouvement caractéristique. L'examen neurologique est généralement normal. Cependant, en l'absence de reflux gastro-œsophagien évident, ce syndrome est fréquemment diagnostiqué à tort comme une épilepsie, des spasmes infantiles ou une dystonie paroxystique. Le diagnostic précoce est essentiel, car la mise en place d'un traitement efficace contre le reflux gastro-œsophagien (par pharmacothérapie ou intervention chirurgicale) fait disparaître le trouble du mouvement. Le pronostic est bon.

➤ **Atteintes neurologiques :**

- Le myoclonus bénin du sommeil où le développement psychomoteur est normal et le mouvement disparaît pendant la veille [75].
- Les trémulations :
Il s'agit de mouvements oscillatoires des extrémités qui s'arrêtent lors de l'immobilisation du membre ; la confusion avec le SSI est habituelle d'où l'intérêt de EEG.
- Les mouvements anormaux accompagnants les mitochondriopathies, les anoxo-ischémies néonatales, l'ictère nucléaire et les accidents vasculaires cérébraux.
- L'hyperplexia ou maladie des « sursauts exagérés » :

Elle est caractérisée par des accès hypertoniques avec une hyperexcitabilité et des sursauts voire des malaises graves, déclenchés par des stimulations de la pyramide nasale.

Le diagnostic d'hyperplexia est purement clinique. Seul un EEG, qui sera dépourvu d'anomalies, pourra être réalisé afin de permettre le diagnostic différentiel avec des manifestations épileptiques. L'hyperplexia est une maladie traitable ; le clonazépam est actuellement la molécule de choix, il peut être utilisé comme test diagnostique [35] .

7. ETIOLOGIES ET CLASSIFICATION DES SPASMES

Les étiologies des spasmes sont définies selon la date d'apparition des spasmes infantiles (prénatales, périnatales ou postnatales [[39] et selon l'identification ou non d'une cause sous-jacente ([13]. Ceci a permis de les classer respectivement, en spasmes symptomatiques, cryptogéniques ou idiopathiques.

La classification des spasmes infantiles a changé au fil du temps en fonction de l'étiologie. Selon ILEA 1989, le syndrome de West représente 2.1% des épilepsies généralisées symptomatiques ou crypto géniques. Reconnus depuis 1960 mais pas inclus de manière explicite dans la première classification des crises épileptiques en 1981 [4], les spasmes épileptiques sont maintenant classés dans une catégorie à part en tant qu'« inconnues » car leur caractère focal ou généralisé reste indéterminé

Le Delphi groupe 2004, distingue deux groupes de spasmes infantiles : un groupe dont l'étiologie est identifiée et un autre sans cause sous-jacente ; il a supprimé le groupe cryptogénique qui a été restitué en 2010 par l'ILEA qui retient désormais la classification des spasmes symptomatiques, cryptogéniques et idiopathiques.

La classification internationale des maladies CIM10, en tenant compte de différentes études scientifiques, retient 3 groupes :

Les spasmes symptomatiques caractérisés par un trouble du neurodéveloppement, des anomalies de l'examen neurologique et par l'identification d'une étiologie ; celle-ci peut être structurelle, génétique, infectieuse ou immunologique.

Les spasmes infantiles idiopathiques caractérisés par un examen clinique normal précédant l'apparition des spasmes, l'absence de régression psychomotrice, des spasmes symétriques,

une hypsarythmie, des examens complémentaires normaux et une efficacité du traitement de 1^{ère} ligne.

- **Les spasmes crypto géniques :**

Le terme crypto génique regroupe les spasmes où l'on suspecte fortement une cause sous-jacente. Ce groupe se caractérise par des anomalies du neurodéveloppement préexistantes au syndrome de West, l'existence de symptômes neurologiques et une évolution défavorable sur le plan thérapeutique et neuropsychologique. Les examens complémentaires n'ont pas mis en évidence une étiologie.

Avec les avancées de la neuroimagerie et la répétition des examens ultérieurement vers l'âge de 2 ans (âge marquant la fin de la myélinisation), ce groupe est passé de 55% à 10% suivant les études [52,76]

L'avant dernière classification, (classification Schaffer 2017) [77] a classé les spasmes infantiles comme les autres syndromes épileptiques en étiologie structurelle, génétique, infectieuse, immunologique ou inconnue.

Selon cette dernière classification, les causes structurelles sont classées en :

- Structurelles **congénitales** comme les malformations congénitales ;
- Structurelles **génétiques** comme la STB et
- Structurelles acquises comme les anoxo-ichémies néonatales et les méningo-encéphalites [14].

Les spasmes selon ILEA 2022, peuvent être classés dans l'épilepsie généralisée, focale ou

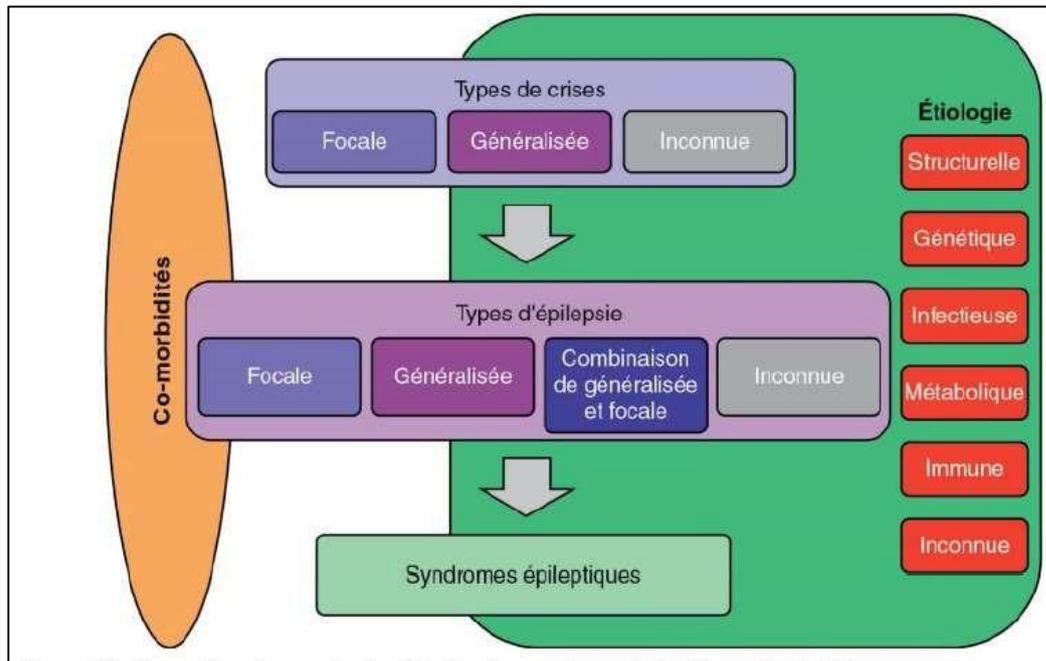


Figure 10. Nouvelle classification des épilepsies selon ILEA 2020

inconnue (figure 10)[37].

Le Manque de moyens d'explorations en neuroimagerie et la difficulté de réaliser les tests génétiques et métaboliques ont conduit à une sous estimations et une sous déclaration des étiologies des spasmes infantiles symptomatiques dont la fréquence varie selon les études, entre 38.8% [39] [12,14,15].

Les études récentes rapportent des proportions plus élevées atteignant 80 à 90%. [76]

Les études récentes prospectives et rétrospectives adoptent une approche étiologique méthodique limitant le coût des explorations, grâce à une bonne évaluation clinique suivie par une exploration paraclinique orienté. L'IRM cérébrale est le gold standard des explorations ; elle permet d'identifier une cause structurelle dans des proportions allant de 55% à 73.23%[13–15].

Les causes génétiques représentent 10% de l'ensemble des spasmes symptomatiques [78] 2014) et les causes métaboliques 12,5% des cas [79].

L'indentification de l'étiologie des spasmes est une étape importante du diagnostic, elle permet d'établir un pronostic et de procéder à un conseil génétique [78].

Les étiologies sont classées comme suit :

- **Causes acquises :**
 - . Traumatismes
 - . Grande prématurité = leucomalacie périventriculaire
 - . Anoxo-ischémie
 - . Infections = méningites, encéphalites
 - . Hémorragies et les accidents vasculaires ischémiques

- **Causes développementales :**
 - . Malformatives[80]
 - . Métaboliques
 - . Génétiques[81] : les mutations monogéniques comme CDKL5, STXBP1, KCNQ2, and GRIN2A

Une IRM Cérébrale normale avant l'âge de 24 mois n'exclue pas l'existence d'une pathologie sous-jacente. Il faut la refaire dès l'âge de 2ans avec la fin de la myélinisation. La normalité de cette dernière à 2ans élimine définitivement une cause structurelle. [78] [76,78](Figure 11)

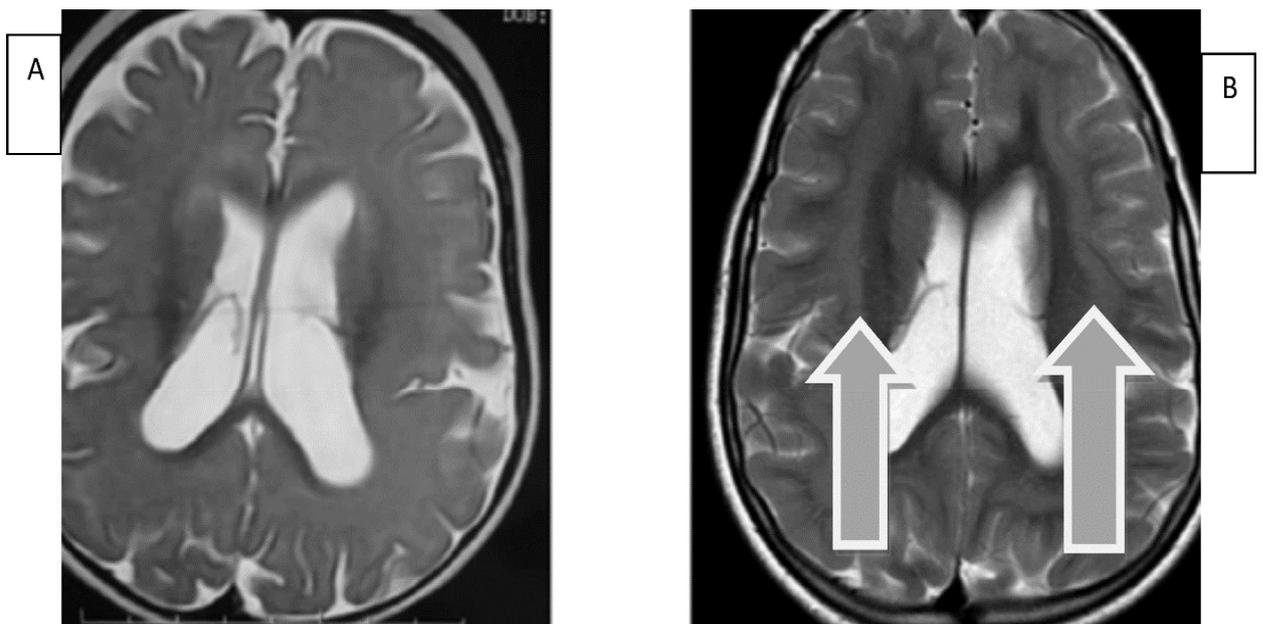


Figure 11. Suivi IRM cérébrale à 2 ans

A : IRM cérébrale normale à l'âge de 6 mois.

B : IRM cérébrale à l'âge de 2 ans : double cortex (21).

Wirrel en 2015, dans une étude de 250 cas, a identifié une étiologie dans 64,4% des cas dont 14,4%

relevaient d'une cause génétique, 33,2% d'une cause structurelle (anténatale, néonatale ou post natale), 4,4% d'une cause métabolique et 2% d'une origine infectieuse(24).

Dans une étude rétrospective qui s'est étalée sur 02 ans (1 janvier 2012 au 30 décembre 2014) et dont les résultats ont été publiés en 2018, Harini a analysé les IRM cérébrales de 232 enfants, âgés entre 02 mois et 02 ans qui présentaient un spasme infantile électro-clinique.

L'objectif de ce travail était d'analyser les anomalies IRM observées et d'établir des corrélations entre l'aspect retrouvé et la clinique.

71 enfants avaient bénéficié d'une IRM cérébrale ; une anomalie était retrouvée chez 52 /71 patients soit 73,2% des cas ; il s'agissait de :

- Une anomalie structurelle développementale dans 44 ,2% des cas (23 /52)
- Une anomalie acquise dans 44 ,2% des cas (23/52)
- Une cause non spécifique dans 11.5% des cas (6/52)

Aucune corrélation entre les anomalies observées et la clinique n'a pu être établie[76].

On peut adopter la classification étiologique suivante en tenant compte de la date de survenue des lésions :

Les causes prénatales représentent les étiologies les plus fréquentes, elles sont observées dans

42,3% selon Ohtahara en 1993 et 63,38% dans l'étude d'Osborn en 2010) (tableau n°1) :

- **La dysplasie corticale focale** est un exemple de malformation focale qui peut donner une épilepsie

généralisée. Les patients ont un développement subnormal et souvent des crises partielles avant les spasmes. L'IRM fait le diagnostic de la malformation, mais souvent difficilement avant l'âge de 2 ans, du fait d'une myélinisation encore incomplète à cet âge. Si les spasmes répondent en règle aisément au traitement par sabril® ou stéroïdes, les crises partielles sont très pharmaco résistantes et la chirurgie d'exérèse focale est souvent nécessaire [82].

- **L'hémi-mégalencephalie**

Il s'agit d'une hypertrophie d'un hémisphère. Les crises débutent souvent dès la naissance, elles sont partielles et partent de l'hémisphère pathologique. Il existe une hémiparésie et une hémianopsie. Les spasmes sont asymétriques avec un EEG inter critique caractéristique. Le diagnostic de la malformation est aisé, sur l'IRM, il est constaté un épaissement cortical et un hyper signal de la substance blanche.

Les spasmes sont en général résistants aux traitements et leur persistance entraîne l'apparition d'anomalies sur l'hémisphère controlatéral supposé sain. Seule la chirurgie (hémisphérectomie) peut contrôler les crises [83,84]

- **La lissencéphalie ou syndrome d'AICARDI**

Dans le syndrome d'AICARDI, il existe une absence complète de développement avant l'apparition des spasmes (il est donc difficile de parler de régression) ; les spasmes sont souvent intriqués à des crises partielles, le tracé inter critique est évocateur (asynergie inter hémisphérique) et le diagnostic de la malformation est fait sur le CT scan et surtout l'IRM. Dans le syndrome d'Aicard, qui n'atteint que les filles, il existe aussi des lacunes chorioretiniennes

Pathognomoniques au fond d'œil.

Les spasmes sont résistants à tous les traitements et peuvent persister après l'âge de 10 ans, ce qui n'est observé que dans les anomalies corticales diffuses[85]

- **Les malformations de la fosse postérieure**

Hypoplasie cérébelleuse

Les malformations vasculaires : syndrome de STURGE WEBER[86]

Les causes génétiques

- **La sclérose tubéreuse de Bourneville : STB**

La STB domine par sa fréquence ; c'est une maladie héréditaire autosomique dominante liée à la mutation de deux gènes : TSC1 (9q34) et TSC2 (16p13.3) qui codent pour des protéines qui inhibent indirectement la voie mTOR qui contrôle elle-même la prolifération cellulaire d'où la présence de tumeurs dans différents organes : hamartome multi systémiques (tumeurs bénignes multiples cardiaques, rénales, pulmonaires, rétiniennes et cutanées). Dans le SNC, il existe des tubers corticaux et sous corticaux qui peuvent se calcifier avec le temps, des nodules sous épendymaires et des astrocytomes à cellules géantes. Ces derniers n'ont pas de potentiel malin mais peuvent obstruer les voies d'écoulement du liquide cébrospinal. Les spasmes

sont observés dans un tiers des cas. Avant les spasmes, le développement est souvent normal et les crises partielles sont fréquentes. Pendant les spasmes, l'EEG montre rarement une hypersyndrome indiquant un pronostic sombre. Dans ces cas, les spasmes persistent en évoluant vers l'âge de 5-6ans vers des crises toniques associées à un comportement psychotique et un retard mental sévère. Le sabril® contrôle les crises de façon spectaculaire [31,87]. La résection chirurgicale des tubers [83,84] peut être discutée quand l'épilepsie est résistante et surtout en cas de tuber unique.

- **Autres causes génétiques**

Le Syndrome De PEHO[88]

Les anomalies chromosomiques : Trisomie 21 [89]

Les causes métaboliques

La phénylcétonurie[90]

Les causes périnatales représentent 15% à 30% des cas des spasmes symptomatiques ; il s'agit essentiellement de lésions anoxo-ischémiques parmi lesquelles :

- La leucomalacie periventriculaire du prématuré est une lésion diffuse diagnostiquée sur les ATCD et l'IRM. Il existe un retard sévère du développement et une atteinte neurologique évidente avant l'apparition des spasmes. L'enfant va perdre ses quelques acquisitions au moment des spasmes alors qu'à l'EEG, une hypersyndrome typique est très fréquente. Les spasmes sont en général sensibles au traitement par les corticoïdes, qui, malgré sa lourdeur, permet aux enfants de retrouver leur état de développement initial[91].
- La porencéphalie, lésion kystique focale, associe un développement relativement satisfaisant avant les spasmes, des crises partielles, et plutôt un foyer d'ondes lentes et de pointes qu'une hypersyndrome typique. Si les spasmes sont résistants, l'enfant peut bénéficier d'un affaiblissement chirurgical du kyste susceptible de contrôler les crises[92].

Les causes postnatales représentent 6% des spasmes symptomatiques, elles regroupent les infections du système nerveux central : méningites et/ ou encéphalites (herpes,

varicelle, entérovirus, adénovirus, EBV), les tumeurs cérébrales du nourrisson (gliomes, astrocytomes), les hémorragies cérébrales et les traumatismes.

Tableau I: Causes prénatales des spasmes infantiles [39]

Causes prénatales du syndrome de West selon Ohthara 1993 (42, 3%)		Causes prénatales du syndrome de West selon Osborn 2010 (63, 38%)
Sclérose Tubéreuse De Bourneville (STB)	23 (29,9)	Malformations non chromosomiques
Anomalies chromosomiques	10 (13%)	Agénésie du corps calleux
Malformations cérébrales	31 (40,3%)	Agyrie/Polygérie
Dysgénésie corticale	10	Dysplasie corticale
Porencéphalie	7	Schizencéphalie
Hydrocéphalies	5	Hétérotopie
Aicardie syndrome	4	Lissencéphalie
Microcéphalie	2	Hydrocéphalie
Holoprosencéphalie	1	Microcéphalie
Hydraencephalie	1	Autres incontinentia Pigmenti
Angiome Caverneux	1	Malformations Spécifiques
Anomalies multiples	2 (2,6%)	Scléreuse tubéreuse
Phénylcétonurie	1 (1,3%)	Hypomélanose ITO
Déficit en biotine	1 (1,3%)	Kyste arachnoïdien
Autres	9 (11,7%)	Causes chromosomiques
Total (n)	77 (100%)	Syndrome Down
		XXY
		22q
		17p13 ;3microdélétions
		Maladie artérielle cérébrale ou STROKE
		Porencéphalie
		Muscle Eye Brain
		Encéphalopathie anoxo-ischémique

En résumé :

Dans les cas où aucune lésion anatomique n'est visible sur l'IRM, le problème est de savoir s'il existe une lésion non détectée (spasmes cryptogéniques) ou s'il n'y a pas de lésion cérébrale (spasmes idiopathiques). S'il y a une lésion, le pronostic sera celui des spasmes symptomatiques avec lésion focale. S'il n'y a pas de lésion, on se trouvera dans le cas d'une épilepsie d'évolution favorable, avec arrêt des spasmes au prix d'un traitement souvent minime et un développement intellectuel normal [92].

Une lésion cérébrale est fortement suspectée si les patients présentent [93] :

- Des signes neurologiques déficitaires ;
- Un retard psychomoteur avant l'apparition des spasmes ;
- Des spasmes asymétriques ou avec une déviation unilatérale des yeux, des crises partielles ou des décharges focales associées aux spasmes ou les ayant précédés, ce qui nécessite des enregistrements EEG prolongés au moins sur 24 heures et avec vidéo, car les crises partielles sont souvent méconnues à cet âge.
- Un ou plusieurs foyers détectables au sein de l'hypsarythmie, au besoin après injection de Valium® pendant l'EEG (qui "gomme" transitoirement les pointes et peut révéler un foyer d'ondes lentes masqué) ;
- Une absence de reprise de l'hypsarythmie entre les spasmes d'une même salve ;
- Un hypométabolisme ou un hypodébit localisé sur la TEP (tomographie par émission de positons) ou la TEMP (tomographie d'émission monophotonique) intercritique, surtout si ce dernier correspond à la localisation d'un foyer EEG.

8. PRISE EN CHARGE

Le syndrome de spasmes infantiles est une épilepsie rare qui survient précocement sur un cerveau en développement. Il est caractérisé sur le plan électro-clinique par une triade inconstante : « spasmes épileptiques, régression psychomotrice et ou hypsarythmie » et sur le plan thérapeutique par une pharmacorésistance [93].

Différentes études ont démontré que la réponse au traitement et le pronostic dépendent de plusieurs facteurs en particuliers le délai du diagnostic et l'étiologie sous-jacente. Par exemple : les spasmes dans le cadre du syndrome de Down et de la sclérose tubéreuse de Bourneville répondent mieux au traitement en comparaison avec les autres étiologies [47].

8.1. Les moyens thérapeutiques

L'ACTH et le Vigabatrin constituent le gold standard du traitement des spasmes infantiles ; ils sont proposés en 1^{ère} intention depuis une quarantaine d'année [94]. L'efficacité des deux médicaments est similaire avec cependant une supériorité du Vigabatrin dans la STB. Des médicaments de 2^{ème} ligne sont proposés en cas d'efficacité incomplète des deux médicaments sus cités. De nombreuses molécules ont été utilisées : le Nitrazépan, le Topiramate, les Benzodiazépines et d'autres produits. L'efficacité du traitement de 2^{ème} ligne ne semble pas supérieure au premier d'autant plus que ces produits n'ont pas été utilisés à grande échelle en raison de leurs nombreux effets secondaires. D'autres traitements médicamenteux et non médicamenteux tels que les inhibiteurs de la voie M'TOR, la chirurgie, et les régimes nutritionnels comme le régime cétoène ont été mis en place pour traiter les SI pharmaco résistants [94,96].

8.1.1. Les moyens médicamenteux

8.1.1.1 Traitement de première ligne

L'Académie Américain de Neurologie et le Consortium Nord-Américain, recommandent l'utilisation de l'ACTH et le Vigabatrin comme traitement de choix de 1^{ère} ligne des spasmes infantiles en préférant cependant l'ACTH aux Vigabatrin. [36]

Le groupe d'expert européen recommande le Vigabatrin comme traitement de 1^{ère} ligne dans les SI symptomatiques surtout lorsqu'il s'agit de SI sur STB à cause de son effet bénéfique supérieur démontré dans cette étiologie spécifique . [84,86,97]

➤ Les corticoïdes

C'est en 1958 que Sorel et Dusaucy-Bauloye ont décrit pour la première fois l'efficacité spectaculaire de l'ACTH sur les 21 cas de spasmes identifiés par Gibbs et col en entraînant non seulement un contrôle total des crises, mais aussi des améliorations électriques et comportementales [27,97].

Les corticoïdes existent sous plusieurs formes (ACTH de synthèse en Europe et au Japon, ACTH naturelle aux Etats-Unis, les corticostéroïdes oraux), à différentes posologies et pour une durée de traitement variable

Le mécanisme d'action des CTC sur les spasmes reste imparfaitement compris mais il est lié à l'hypothèse du dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire et de l'implication de la CRH, hormone pro-convulsivante.

L'administration d'ACTH entraîne une augmentation du taux de cette hormone dans le sang qui engendre une inhibition de la sécrétion de CRH via un double mécanisme (figure 12 / **voie (a)**) : une inhibition directe liée

à l'augmentation du taux d'ACTH et une inhibition indirecte liée à l'augmentation de taux de corticostéroïdes qui exercent alors sur la synthèse de CRH un rétrocontrôle négatif. Ce double verrou bloquant la synthèse de CRH est à l'origine des théories en faveur d'une supériorité de l'ACTH par rapport aux corticostéroïdes dans le traitement des SI [57].

Les corticostéroïdes oraux ont deux effets opposés sur la production de CRH : en premier lieu, l'augmentation de leur taux sanguin, inhibe à la fois la sécrétion de CRH et la sécrétion d'ACTH (figure 12 **voie (b)**). 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

L'ACTH agit également en entraînant une augmentation de la synthèse de déoxycorticostéroïdes, eux-mêmes convertis en un neurostéroïde particulier : l'allotétrahydrodéoxycorticostérone. Ce dernier induit un effet anticonvulsivant en activant le récepteur GABA-A dont l'action antiépileptique est puissante.

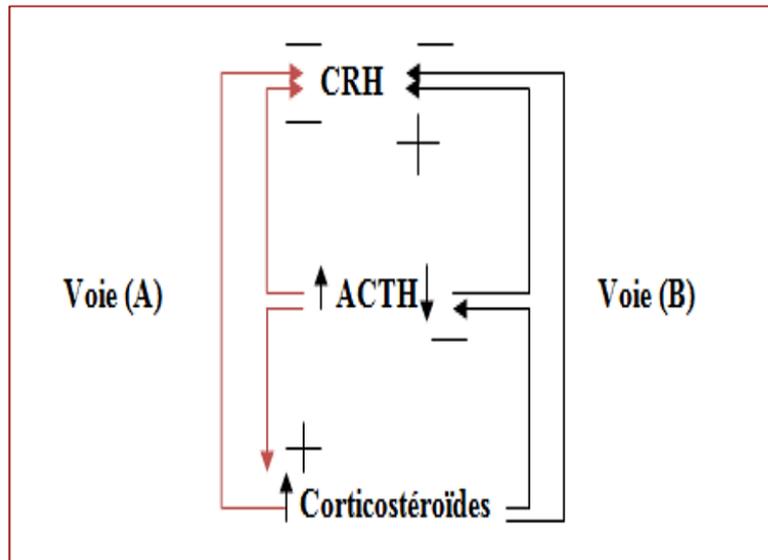


Figure 12 . Interaction des circuits de rétrocontrôle de l'ACTH et des corticostéroïdes sur l'axe hypothalamo-hypophysaire [57]

L'ACTH :

L'ACTH est le traitement de 1^{ère} intention aux USA et au Japon. En Europe et au Japon, un dérivé synthétique de l'ACTH, moins coûteux que l'ACTH naturelle commercialisée aux Etats-Unis, est disponible : il s'agit du tétracosactide ou Synacthène, utilisé en injection intra musculaire. 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 serait préférable (15 jours). L'ACTH à dose élevée serait logiquement à plus efficace comparée avec une faible dose. En effet, des doses élevées d'ACTH permettrait le passage d'une quantité plus importante à travers la barrière

hématoencéphalique, menant à une action directe sur le SNC, ce qui conduirait à une amélioration

Il existe une divergence d'opinions concernant l'efficacité de l'ACTH en tenant compte de la dose (efficacité dose dépendante) et de la durée du traitement (efficacité durée dépendante).

Les études qui ont analysées l'efficacité dose dépendante :

En 1996, l'ACTH a été utilisée à des doses faibles et hautes : la dose initiale était de 20 UI/kg/j en IM pendant 2 semaines, si pas de réponse, la posologie est augmentée à 30 UI/kg/j pour une durée de 4 semaines. Ce protocole a permis un contrôle des crises dans 25% des cas [98] [36]. L'utilisation de doses moyennes ou élevées allant jusqu'à 150 UI/kg/j en IM pendant 3 semaines a montré un contrôle des crises et une normalisation de l'EEG dans 86% des cas.

Les études qui ont analysées l'efficacité durée dépendante :

Certaines publications [7,57] ont démontré qu'une durée de traitement de 4 semaines par l'ACTH (indépendamment de la dose) permettait un contrôle des crises dans 87% des cas contre 32% lorsque la durée était de 15 jours.

Il n'existe pas de consensus quant à sa durée d'utilisation et à sa posologie optimale.

En 2012, une étude de la société neurologique de pédiatrie réalisée sur 222 patients rapporte que l'ACTH est efficace dans 67% des cas de SW sans cause retrouvée, et dans 44% des cas de SW symptomatique (cause structurelle ou métabolique)[99]

Les corticoïdes oraux : Prednisone, Hydrocortisone

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

De nombreux auteurs ont utilisé les corticoïdes oraux avec une suppression des spasmes dans 74% des cas et beaucoup moins d'effets secondaires que l'ACTH. [95]

En 1994, l'hydrocortisone utilisé à raison de 15 mg/kg/j pendant deux semaines en association avec le valproate de sodium à la dose de 40 mg/kg /j, a permis un contrôle des crises dans 60% des cas dans les spasmes symptomatiques. [100]

En 1996, une étude randomisée contrôlée prospective testant de fortes doses d'ACTH (150 UI/m²/j) et la prednisone à raison de 2 mg/kg/j, chez les enfants atteints de spasmes infantiles. L'évaluation à 2 semaines a montré une supériorité de l'ACTH à fortes doses par rapport à la prednisone mais avec l'apparition d'importants effets secondaires. Dans d'autres

études où l'ACTH était utilisée à faibles doses, les résultats étaient similaires dans les 2 groupes (ACTH à faible dose et prednisone) . [57,96]

Une méta analyse incluant, une étude randomisée contrôlée et 10 études rétrospectives, n'a pas montré de différence significative entre l'ACTH, le Vigabatrin et les corticoïdes. Les auteurs concluent à la nécessité d'autres études randomisées contrôlées pour une meilleure évaluation des résultats. [94]

Les effets indésirables des corticoïdes surviennent après une période prolongée de traitement et rarement après une corticothérapie en cure courte. Ils constituent l'inconvénient majeur de la corticothérapie, avec une fréquence plus élevée avec l'ACTH de synthèse.

L'hypertension artérielle et la dépression du système immunitaire sont les effets secondaires les plus souvent signalés. De rares cas de décès par pneumopathie à *Pneumocystis carinii* ont été rapportés. Des infections graves à staphylocoque ont été décrites.

Les autres effets observés sont : un syndrome cushingoïde, des troubles du comportement à type d'hyperexcitabilité, d'insomnie et d'agitation. Certains enfants présentent une cardiomyopathie hypertrophique régressive à l'arrêt du traitement. On retrouve aussi des troubles ioniques avec une hypokaliémie, une glycosurie et une insuffisance surrénalienne à la décroissance , Une atrophie cérébrale a été signalée [43,94,96,101,104].

➤ **Le Vigabatrin**

L'efficacité et la tolérance du Vigabatrin en tant que traitement d'appoint (associé aux corticoïdes) ont incité un groupe d'enquête d'experts européens, par une étude rétrospective à explorer son utilisation en première ligne. Un taux de réponse de 68% dans la suppression de crises indépendamment de l'étiologie et un taux de 96% dans la STB ont été observés. Le délai médian de suppression des crises était de quatre jours avec une dose médiane de 99mg/kg /j. Ce résultat vient soutenir l'opinion que le Vigabatrin peut être utilisé comme traitement de première ligne dans les SI quelque'en soit la cause [96].

Dans les années 1990, le Vigabatrin a montré son efficacité à travers une étude prospective randomisée contrôlée multicentrique incluant 22 nourrissons atteints de spasme infantile sur STB, nouvellement diagnostiqués ; onze enfants sont randomisés à recevoir le vigabatrin à la dose de 150mg/kg/j et onze autres à recevoir de l'hydrocortisone à ma dose 2mg/kg /j.

Tous les patients du groupe Vigabatrin (100%) étaient libres de crises contre seulement 5 (5/11 = 45,5%) dans le groupe hydrocortisone et ceci après 1 mois de traitement .[31]

Le Vigabatrin est un antiépileptique gaba-ergique. C'est un inhibiteur irréversible de la gaba transaminase, enzyme responsable du catabolisme du GABA. Il en résulte, une élévation du taux de GABA dans la fente synaptique (principal neurotransmetteur inhibiteur). [26 ,27].

Le Vigabatrin est débuté à la dose de 40 à 100mg/kg/j dans les 24 heures qui suivent le diagnostic clinique et EEG des spasmes. La dose est par la suite augmentée pour atteindre 100mg/kg/j à 150mg/kg/j en 3 à 6 jours si les spasmes persistent. [58]

Une étude randomisée en simple aveugle testant des doses élevées à 150mg/K/j et des doses faibles de 18-36mg/kg/j, a montré une meilleure réponse avec les doses élevées et la différence entre les groupes était statistiquement significative. [103]La première évaluation de la réponse au traitement des spasmes est réalisée entre sept et 20 jours.

Une réponse au traitement est définie par l'absence de spasmes à l'observation cliniques, y compris les spasmes subtils ou les crises sub-cliniques après le premier mois et des pointes multifocales à l'enregistrement vidéo-EEG de 4-6 heures ou à l'EEG standard, comprenant un réveil de 20minutes. Si les spasmes persistent au-delà de 15jours, l'ACTH est introduite à des doses de 3-6 UI/kg /j ; cette dose sera doublée si les crises persistent après 15jours. De fortes doses de 12UI/kg/j sont administrées chez tous les enfants en cas de non réponse, avec relais chez certains enfants par le Valproate de sodium en cas de persistance des crises . [103]

Voici le Schéma thérapeutique proposé par Chiron en 1987[31]

➤ **Sabril® (Vigabatrin) en première intention :**

- . 100mg/K/j en 2 prises (comprimés ou sachet de 500mg)
- . A J3, si les spasmes persistent, augmenter à 150mg/kg/j
- . A J7, Si les spasmes ou des pointes sur EEG persistent, ajouter Hydrocortisone :
15mg/kg/j en 2 prises pendant 15jours Associé à un régime hyposodé + supplémentation en K, Calcium, Vitamine D et pansement gastrique.
- . A J15, si les spasmes ont cessé et les pointes ont disparu à l'EEG,
 - Arrêter hydrocortisone après 15jours et relais par
 - Synacthène retard pendant 15jours Puis revenir à l'Hydrocortisone à la dose de 10mg/kg/j et arrêter progressivement sur 2mois
- . Si échec, discuter :
 - Dépakine® (valproate de sodium),
 - Urbanyl® (clozapam) ou Rivotril(Clonazépam),
 - Lamictal® (Lamotrigine),
 - Eptomax® (topiramate),
 - Taloxa® (Felbamate) ,
 - Régime cétogène

Si rechute après contrôle initial des spasmes et persistance de pointes diffuses sur l'EEG, reprendre Hydrocortisone à 10mg/K/j en baissant progressivement sur 6mois

L'effet secondaire principal du Vigabatrin est l'altération du champs visuel périphérique qui persiste même après l'arrêt du traitement. Les autres effets indésirables, rapportés sont : une sédation avec somnolence, des troubles du comportement à type d'irritabilité, insomnie, une hypotonie et une atrophie cérébrale détectée généralement sur les IRM cérébrales de suivi [96,104].

La combinaison des corticoïdes - Vigabatrin

Dans une étude, chez des patients randomisés pour recevoir le Vigabatrin (n = 23) ou corticoïde (n = 19), on a retrouvé une cessation des spasmes à J14 dans 48% des cas dans le groupe Vigabatrin avec des effets secondaires observés dans 13% des cas contre 74% des cas dans le groupe ACTH avec des effets secondaires plus fréquents, 37% des cas. Il n'y avait pas de différence significative de réponse thérapeutique pour les SW cryptogéniques, mais le VGB était plus efficace les SW dus à la STB et l'ACTH agissait mieux dans les SW secondaires à des lésions anoxo-ischémiques. Le taux de rechute à trois mois était plus élevé dans le groupe ACTH [195].

Chiron, dans le cadre d'une étude à l'INSERM en 1987 a démontré la supériorité du Vigabatrin sur l'ACTH en termes de tolérance, de sécurité et de réponse rapide au traitement au bout de 3 à 5j en cas de sclérose tubéreuse de Bourneville .[31]

L'étude Cochrane par HANCOCK EC en 2013 a repris 16 petits essais contrôlés randomisés (ECR) à moins de 100 enfants et 2 ECR plus étendus à plus de 100 patients. Cette analyse a donc concerné 916 enfants traités par 12 agents différents. .[47]

Les études de haut niveau de preuves suggèrent que le traitement hormonal (Prednisolone, ou Tétracosactide) entraîne une résolution des spasmes plus rapidement que le Vigabatrin. Les mêmes études précisent que le traitement hormonal peut améliorer le développement ultérieur par rapport au Vigabatrin dans les spasmes sans étiologie sous-jacente. Les réponses sans rechutes ultérieures ne sont pas différentes pour les 2 traitements [179].

L'étude UKISS (Unformation from the United Kingdom Infantile Spasms Study) : est une étude randomisée contrôlée réalisée chez 377 nourrissons présentant des spasmes infantiles ; ils ont été répartis en 2 groupes : groupe Corticoïdes seul et groupe Vigabatrin + corticoïdes en prenant comme critère d'évaluation le temps de réponse au traitement. .[34]

Le temps de réponse complète au traitement est défini par l'arrêt des spasmes entre j14 et j42. La réponse électro clinique au traitement et les effets secondaires ont également ont été évalués. L'évolution à 18 mois est jugée sur la présence d'épilepsie, la persistance des spasmes et le VABS (Vineland Adaptative Behavior Scales) [34].

Tableau II: Résultats de l'étude UKISS

	Groupe corticoïdes seul	Groupe corticoïdes vigabatrin
Arrêt spasmes entre j14-j42	108/191((57%))	133/186(72%)
Temps de réponse	4jours	2jours
Réponse électro-clinique	55%	66%
Effets secondaires sérieux	16 dont 5 infections	17 dont 4 infections
Evolution à 18mois :		
- Présence d'épilepsie	52/178(29,2%)	54/180
- Persistance de spasmes	28/178(15,7%)	27/180
- Vas	73,9	72,7
	Contrôle initial des spasmes	Non contrôle initial des spasmes
VABS	79,1	63,2%
Crises à 18mois	17%	51%

On constate à travers cette étude que la combinaison Vigabatrin et corticoïdes est plus efficace sur les spasmes à court terme avec un taux de réponse de 72% vs 57% (Corticoïdes seuls).

Les corticoïdes seuls semblent être plus efficaces à long terme ; les crises à 18mois diminuent pour atteindre 17% dans le groupe corticoïdes contre 51% en cas de combinaison corticoïdes / Vigabatrin. Le score neurocognitif est également meilleur dans le groupe corticoïdes (79,1%) contre 63,2% dans le groupe corticoïdes + Vigabatrin).

L'étude ICISS a été réalisée chez 377 enfants (2-14mois) randomisés en ouvert pour recevoir soit un traitement corticoïdes (n=191): Prednisolone à 40 mg/j ou Tétracosactide 0,5mg(40UI)1j/2 seul ou associé au Vigabatrin (n=186) : 50mg/kg/j puis 100mg/kg/j, augmentation possible à j7 ou si rechute précoce, Vigabatrin à 150mg/kg/j, Tétracosactide : 0,75mg 1j/2, prednisolone 60mg/j. Arrêt des corticoïdes à 1mois et du Vigabatrin vers 4mois (figure 13). [30]

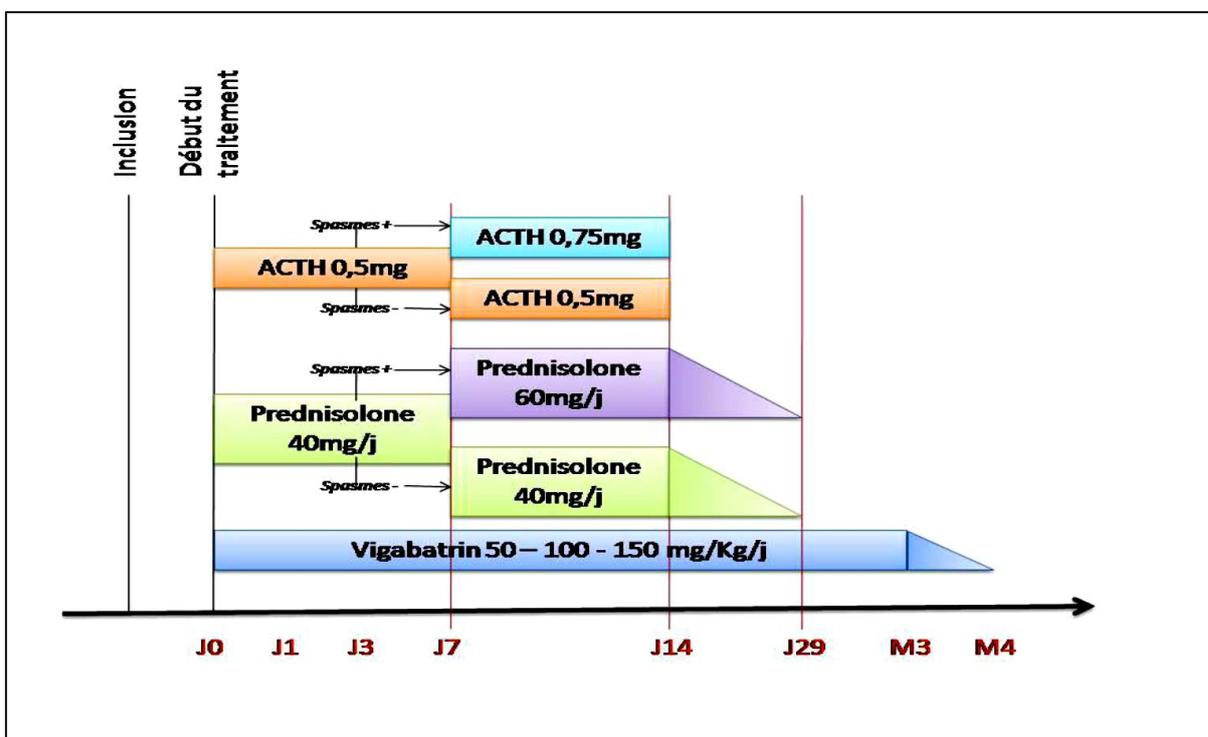


Figure 13. Protocole ICISS [30]

Résultats :

Patients libres de spasmes :

- Groupe corticoïdes = 57% (pas de différence significative entre ACTH et Prednisolone)
- Groupe vigabatrin + corticoïdes = 72%

Patients à haut risque de troubles neurodéveloppementaux : 58% répondeurs (CTC+ VGB) contre 52% (CTC).

Patients à faible risque de troubles neurodéveloppementaux : 88% répondeurs (CTC+ VGB) contre 62% (CTC).

La combinaison des deux thérapies(corticoides et Vigabatrin®) n'améliore pas le devenir développemental et épileptique à 18mois. Par contre la réponse clinique précoce au traitement est associée à un meilleur devenir développemental et épileptique. Le délai plus long du traitement est associé au mauvais devenir.

Un diagnostic et un traitement précoce et efficace pourrait donc améliorer l'évolution à long terme .

8.1.1.2 Le traitement de deuxième ligne

L'académie américaine de pédiatrie recommande l'ACTH et ou le Vigabatrin comme traitement de première ligne qui entraîne une réduction de la fréquence de crises dans une proportion variant entre 30 % et 100% des cas et une résolution de l'hypsarythmie dans 21% à 100% des cas ; une rechute est constatée dans 8% à 33% des cas. Comme signalé précédemment, le pronostic est meilleur dans les spasmes cryptogéniques.

Lorsque le traitement de 1^{ère} ligne est jugé inefficace, une thérapeutique de 2^{ème} ligne est alors envisagée. Les médicaments utilisés sont : le Nitrazépam, les Benzodiazépines, le Topiramate et d'autres molécules [36,93].

➤ **Le Topiramate** est l'antiépileptique le plus investigué parmi les nouvelles molécules avec un taux d'efficacité satisfaisant et des résultats encourageants. Il agit par potentialisation du neurotransmetteur GABA, antagoniste du glutamate, et blocage des canaux sodiques.[93]

Etudes prouvant l'efficacité du Topiramate :

Une étude randomisée contrôlée incluant quarante nourrissons atteints de spasmes infantiles après échec de la prednisone à 2mg/K/J. Un groupe randomisé Topiramate, débuté à 1mg/kg /j augmenté chaque 3 jours jusqu'à 10mg/kg/j et le groupe levetiracétam qui est débuté à 10mg/kg /j pendant 5jours, puis augmenté de 10mg/kg /j jusqu'à 60mg/kg/j. L'analyse des résultats montre que dix-huit nourrissons sont non répondeurs dans le groupe Topiramate[104].

Une ERC en simple aveugle, testant l'efficacité et l'innocuité du Topiramate (20 garçons) et Nitrazépam (30filles) avec un âge moyen de 9mois .Une cessation de spasmes est observée chez 48 % enfants dans le groupe Topiramate versus 16% dans le groupe Nitrazépam. Une réduction de la fréquence de spasmes de plus de 50% est observée chez 32% dans le groupe Topiramate et 28% dans le groupe Nitrazépam. Les effets secondaires

ont été observés dans une même proportion dans les deux groupes (30%). Donc le Topiramate est plus efficace que le Nitrazépam .[105]

Dans Une étude multicentrique, le Topiramate s'est révélé être une monothérapie efficace et sûre et une thérapie complémentaire chez les patients souffrant de spasmes infantiles de moins d'un an. Il s'agissait d'une étude multicentrique qui a concerné 544 : 43% d'entre eux sont devenus libres de crises, les effets secondaires ont été observés dans 38,8% des cas (Zou, Li-Ping MD). [183]

Une étude prospective testant le Topiramate en monothérapie sur 28 patients avec spasmes infantiles, de 2 à 18 mois. Les spasmes et leur fréquence sont documentés pendant deux semaines, puis le Topiramate est initié à 2mg/kg/j. Cette dose est augmenté de 2mg/kg chaque semaine jusqu' à un maximum de 12mg/kg /j. L'évaluation est basée sur l'examen clinique, et les constatations des parents et la comparaison des EEG avant, à 2 semaines et à 1 mois. Après traitement, 60% des patients ont une réduction des crises de plus de 50% dont 39% sont libres de crises ; aucune réponse n'est obtenue chez 29% des malades .[106]

Une étude rétrospective à l'hôpital de Philadelphie testant l'ACTH ou le Topiramate comme traitement de première ligne de spasmes infantiles (31 patients) : le groupe ACTH (n=12) et le groupe Topiramate (n=19). A 1 mois de traitement, chez 6 patients sur 12 (50%) du groupe ACTH, une résolution des spasmes cliniques et de l'hypsarythmie a été constaté et 25% ont rechuté. Les dix-neuf enfants traités par Topiramate ont très bien évolué avec une résolution des spasmes et de l'hypsarythmie qui se maintenait (période d'observation = 1 mois, 8 mois et 69 mois. Une étude Croatienne prospective, testant l'efficacité et la tolérance du Topiramate chez 19 patients de moins de 12 mois atteints de syndrome de West, a retrouvé une amélioration significative avec une réduction de crises de 50 à 75% et une réduction de fréquence de crises de plus de 75% chez 5 patients (21%) [107]

➤ **Autres molécules utilisées en 2^{ème} ligne :**

○ **L'acide Valproïque**

L'acide valproïque est un puissant inhibiteur gabaergique du système nerveux au niveau cortical et sous cortical. Il empêche le déclenchement neuronal en bloquant les canaux sodiques voltage dépendant. La seule étude randomisée utilisant le Valproate de sodium chez vingt nourrissons a obtenu un contrôle de crises de 25 à 100% au prix de doses toxiques à 100 mg/kg/j avec des effets secondaires importants à type de purpura thrombopénique et d'insuffisance hépatique sévère [108]

○ **Le Zonisamide (ZNS) (Zonegran®)**

Il présente le même mécanisme d'action que le Topiramate, c'est un inhibiteur de l'anyhdrase carbonique et du cytochrome 450 .C'est une thérapie utilisée au Japon dans les spasmes infantiles après échec de la vitamine B6 et du valproate avec un contrôle de crises dans 33% des cas et un taux de rechute de 50% [109].

○ **La Pyridoxine (Vitamine B6) :**

La pyridoxine est une coenzyme de l'acide glutamique décarboxylase ; elle améliore la synthèse du GABA. Son administration dans les SI est justifiée d'une part par le fait que les spasmes infantiles peuvent être la première manifestation de convulsions pyridoxino-dépendants de survenue néonatale mais aussi tardive et d'autre part, par l'abaissement du taux de GABA dans le liquide cérébro-spinal. A des doses élevées (supérieures à 1g/jour), un contrôle de crises est obtenue dans 35-40% des spasmes cryptogéniques et 10% des spasmes symptomatiques avec un taux de récidence de 29% et un développement normal chez 48% des patients [110].

○ **Les Benzodiazépines : Clonazepam et Nitrazepam (Urbanyl)**

Ce sont les deux benzodiazépines utilisées dans les SI en modifiant la sensibilité des récepteurs GABA. Le Nitrazepam est au stade expérimental aux états unis avec des cas reportés de contrôle de crises chez 50% des patients à une posologie de 0,6 à 1mg/kg/j et chez 33% des patients ayant reçu une à dose de 0,1mg/kg/j.

Le caractère limitant de ces molécules est lié aux effets secondaires observés : sédation, sécrétions bronchiques, atélectasie, bradypnée et hyper salivation. [111]

○ **Le levetiracetam**

Une efficacité de cette molécule a été rapportée dans des études incluant un nombre réduit de patients ; le médicament était donné comme appoint après échec de deux antiépileptiques ou en première intention [112]

II.8.1.1.3. Les nouvelles molécules émergentes

➤ **Le Felbamate**

Le felbamate est un antiépileptique efficace contre les crises partielles et les crises atoniques du SLG. Son utilisation chez 11 nourrissons atteints de spasme infantile a montré une réduction de spasmes de 72%. [113]

Il a été utilisé avec succès chez un nourrisson atteint de STB et chez trois autres nourrissons atteints de spasmes infantiles d'étiologies différentes ayant échappé aux thérapies antiépileptiques conventionnelles avec résolution complète des spasmes [114]

➤ **L' Everolimus**

L'évérolimus est utilisé comme adjuvant chez les patients résistants au traitement des crises d'épilepsie focales associées à la Sclérose Tubéreuse de Bourneville. Dans une étude, les auteurs rapportent une réduction significative des crises et une bonne tolérance ($p=0,001$)[115]

8.1.2. Les moyens non médicamenteux

8.1.2.1 La chirurgie

Les indications chirurgicales des spasmes épileptiques sont définies par des critères électro-cliniques et de la neuro-imagerie : l'asymétrie des spasmes infantiles, l'association des spasmes à une crise partielle, les anomalies hémisphériques et focalisées (hémi Hypsarythmie ou Hypsarythmie focalisé) et la découverte de la lésion à L'IRM cérébrale, au PETScann et à l' IRM fonctionnelle(Kramer1997)[116] .

La chirurgie est actuellement une option thérapeutique de dernier recours dans la prise en charge des spasmes infantiles réfractaires. Sa réalisation nécessite un centre tertiaire disposant de PETSCAN ou d'une IRM fonctionnelle, d'un monitoring VideoEEG avec polygraphie et ENMG et des évaluations neuropsychologiques avant et après la chirurgie.

Elle exige une réunion de concertation multidisciplinaire associant pédiatre, neuropédiatre, neurologue, neurochirurgien et pédopsychiatre ou neuropsychologue [116–119].

8.1.2.2 Les immunoglobulines IV dans le syndrome de West

Les immunoglobulines IV à hautes doses de 100 à 200mg/K/J ont été essayés et les résultats sont discordants[120].

8.1.2.3 Le régime cétogène

➤ Historique :

L'effet du jeûne sur l'épilepsie est connu depuis l'antiquité et il a été démontré par Hippocrate qui a guéri un adulte de sa maladie et Jésus christ qui a traité une fillette par la prière et le jeûne[121].

En 1920, Wilder et son équipe à la clinique Mayo et du fait de la pénurie de médicaments pour traiter les états de mal épileptiques, ont reproduit les effets du jeûne sans réduire l'apport calorique et ils ont initié un régime comportant 3 fois plus de lipides que de protéines et 4 fois plus de lipides que de glucides [122]

En 1928, Peterman a développé pendant 3 ans le régime cétogène initié par Wilder en apportant des modifications sur ce dernier pour traiter les épilepsies rebelles des enfants [123]

En 1930, le Docteur Talbot, invente un protocole beaucoup plus près du régime proposé actuellement. Cependant, celui-ci tomba en désuétude avec la découverte de la phénytoïne en 1938 et l'arrivée de l'industrie pharmaceutique[124].

En 1990, l'hôpital John HOPKINS, utilisait le régime cétogène avec des résultats équivalents aux antiépileptiques.

En 1992, Kinsman, utilisait le régime cétogène dans les épilepsies pharmaco résistantes avec un bon contrôle de crises et de meilleurs résultats sur le plan comportementale[125].

En 1997, à l'hôpital John Hopkins à Baltimore, Jim ABRAHMS, sénateur producteur de films à Hollywood, adopta le régime cétogène pour son fils Charlie atteint d'épilepsie pharmaco-résistante. Le succès était au rendez-vous et Il décida par la suite de créer la

fondation Charlie puis le film de Charlie au risque de te perdre pour la promotion de cette thérapeutique[126].

Depuis, le régime cétogène est devenu, une alternative thérapeutique non pharmacologique aux antiépileptiques et à la chirurgie dans les épilepsies pharmaco-résistantes. il figure désormais dans des recommandations internationales et des consensus nationaux [124]

En 2017, l'académie de nutrition et de diététique a adopté le régime cétogène dans les troubles épileptiques [127]

➤ **Définition du régime cétogène :**

Le régime cétogène est un régime alimentaire nutritionnel basé sur un apport massif en lipides 70-90% de l'apport calorique total (contre 30% dans un régime normal), une réduction drastique de l'apport en glucides (55% dans un régime normal) et un apport pauvre en protéines qui doit cependant être optimal pour permettre une croissance normale.[21,128,129]

Le mot cétogène est en rapport avec les aliments qui provoquent la cétose qui résulte de la dégradation et de l'oxydation des lipides par le foie produisant les corps cétoniques : acide hydro butyrate et acetylcoa réducats. Au niveau du cerveau, ces derniers entrent dans le cycle de Krebs mitochondrial et se transforment en adénosine triphosphate substituant le glucose : principal carburant cérébral.

Le régime cétogène représente une alternative thérapeutique aux antiépileptiques et parfois à la chirurgie dans la prise en charge d'épilepsie pharmaco résistante. Il ne remplace pas le traitement pharmacologique mais il permet de réduire le nombre de crises et la poly thérapie. Il reste un traitement de choix de la pharmacorésistance dans les pays en voie de développement ne disposant pas d'antiépileptiques actuellement préconisés dans un tel contexte[130]. Il a prouvé son efficacité comme traitement adjuvant aux antiépileptiques pour le traitement des épilepsies pharmaco résistantes, mais certains auteurs préconisent son utilisation précoce en 1^{ère} ligne en particulier dans les spasmes infantiles. [131,132]

Le régime cétogène doit être prescrit par un neuropédiatre avec une diététicienne dans un service spécialisé de neurologie ou de neuro pédiatrie. Son application nécessite un suivi clinique, biologique et diététique pour évaluer son efficacité en se basant sur la fréquence des crises, pour guetter les effets secondaires et pour surveiller la croissance des enfants.

➤ **Différents types de régime cétogène :**

Le régime cétogène est contraignant pour les parents et les enfants et il le plus souvent abandonné. Pour augmenter l'adhésion et la tolérance du régime, les auteurs ont essayé de modifier le régime classique en proposant des formules similaires[130]

- **Le régime classique modifié [133]:**

Le régime cétogène dit classique est principalement basé sur des triglycérides à chaînes longues et il est le plus restrictif puisque toute nourriture ou boisson doit être calculée et pesée de façon précise, puis préparée selon des recettes préétablies avec un nutritionniste. Il est prescrit à divers ratios de grammes de lipides par rapport aux grammes de protéines et glucides combinés, habituellement 4:1 ou 3:1, mais des ratios aussi bas que 2:1 et 1:1 sont utilisés.[127] En général, les lipides représentent 70 à 90 % des apports énergétiques totaux alors que la proportion des protéines et les glucides est de 10 à 30 % [134]. Il utilise des acides gras longues (LCT) ou des acides gras à moyenne chaîne ou (MCT). Ces derniers sont plus pourvoyeurs de cétose que les LCT avec une efficacité similaire. [135,136]

- **Formulation liquide :**

Une formule liquide (katocal 4/1), peut être proposée exclusivement pour remplacer le régime classique qui comprend des aliments solides à base de produits lipidiques (crème fraîche des œufs et du thon). Cette formule maternisée ne diffère pas des laits de suite, elle est proposée pour les nourrissons atteints de SI réfractaire. Le goût proche des formules lactées, la tolérance et l'efficacité rendent ces formules meilleurs par rapport au régime cétogène solide ([94].

La formule liquide est conseillée aussi chez les enfants en réanimation ou aux urgences pédiatriques ou elle est administrée par sonde nasogastrique pour traiter les états de mal épileptiques réfractaires en complément des antiépileptiques ([137]. Les enfants présentant une encéphalopathie sévère et qui ont une sonde de gastrostomie, devraient eux aussi bénéficier de cette formule qui va traiter les crises diminuant ainsi la charge de préparation du régime solide par les parents souvent occupés par d'autres soins.

MD Hosain en 2005 [26] a démontré l'efficacité de cette formule chez 12 enfants avec une encéphalopathie épileptique réfractaire en constatant une réduction du taux de crises de 61% à 12 mois et une diminution des antiépileptiques avec une bonne tolérance chez tous les patients.

- **Le régime modifié d'ATKINS :**

C'est un régime développé pour pallier aux contraintes du régime classique et offre plus de liberté pour une meilleure observance. Il s'agit d'un régime libre en lipides et en protéines mais restreint en glucides. On débute le régime avec un apport journalier en glucides de 10 g/j les trois premiers mois puis on augmente à 15 g/j ou 20 g/j dans les cas où la restriction est mal tolérée[138]. Si l'augmentation de la quantité de glucides est responsable d'une augmentation de la fréquence des crises épileptiques, on revient à 10 g/jour. Le régime modifié d'Atkins induit une cétose chez les patients en environ quatre jours sans jeûne préalable [138,139] ; il a l'avantage d'être plus permissif, ce qui améliore la compliance.

Ce régime a été testé efficacement chez des enfants présentant une épilepsie réfractaire : une réduction de crises de plus de 50% a été observée dans 36% à 65% des cas ([25,141] avec une cétose toujours forte (β -hydroxybutyrate > 3 mmol/l) qui permettait de maintenir l'efficacité du régime et une observance de l'ordre de 50%. [141]

Dans le régime cétogène modifié, les auteurs avaient pour objectif de reproduire l'effet du jeûne pour provoquer la cétose[142]. Le protocole utilise le jeûne initial puis un apport énergétique 4/1 : 4 portions lipidiques pour une portion glucidique et protéique. Les ratios lipidiques sont changés au cours du temps 3/1 ; 2/1 ; 1/1 [124]. La diminution du ratio lipidique au profit de glucides et la suppression du jeûne initial ont été préconisées pour améliorer l'observance et la tolérance.

La composition des lipides du régime cétogène comprend les LCT ou MCT. Le régime cétogène peut être composé uniquement de LCT ou de MCT ou bien associer deux. Quelle que soit la nature des triglycérides administrés, l'efficacité demeure identique. Toutefois, les MCT induisent une cétose plus intense que les LCT. CHANG a démontré par une étude in vitro et ex vivo la supériorité du régime à base MCT par rapport aux Valproate avec comme effet : réduction de crises, neuro-protection et sédation.

Ce régime cétogène 4/1 à base de MCT dont la portion lipidique est à base d'huile exclusivement a montré son efficacité en réduisant les crises épileptiques chez 16 patients

sur 20 avec une bonne acceptation du régime chez les répondeurs. Chez les non répondeurs, le régime a été arrêté [136]

Cette même formule 4/1 avec MCT a été testée chez 48 enfants sur une durée de 24 mois ; elle a montré une réduction des crises de l'ordre de 16% à 6mois et 22% à 9 mois avec une amélioration de l'éveil des enfants, un ralentissement du poids dans 30% et une perte de poids chez 15% des patients.

➤ **Régime cétogène à faible index glycémique :**

Un régime alimentaire restrictif en glucides, en utilisant les aliments à faible index glycémique à moins de 50% a été utilisé ; une réduction de crises a été observée chez 90% de patients (nombre de cas testés = 20 [120]. Il a été constaté lors d'une étude expérimentale, une réduction de l'excitabilité de l'hippocampe après un régime riche en lipides et restrictif en glucides[143].

➤ **Mécanisme d'action du régime cétogène :**

Plusieurs mécanismes d'action sont évoqués pour expliquer l'effet antiépileptique de la diète cétogène. [21]

Modulation de la neurotransmission : diminution du glutamate, augmentation du GABA

- Stimulation de la biogenèse mitochondriale et modification du milieu cellulaire
- Action antiépileptique directe des corps cétoniques, du 2-déoxyglucose, du fructose 1,6- diphosphate.
- Action neuroprotectrice

➤ **Efficacité du régime cétogène**

Les études d'efficacité du régime cétogène ont été rapportées par Klepper en 2004, elles ont été réalisées chez des patients présentant un déficit du transporteur cérébral du glucose GLUT1 où le glucose ne peut plus être utilisé comme source énergétique. Il est substitué par les corps cétoniques qui représentent le substrat énergétique pour le cerveau et il a été constaté une suppression complète des spasmes et des autres crises [144,145]

Depuis plusieurs décennies, des études ont prouvés l'efficacité du régime cétogène ou de ses variant en complément des antiépileptiques sur la réduction du nombre de crises, diminuant ainsi le coût des soins et améliorant ainsi la qualité de vie des parents et des enfants qui fréquentent moins l'hôpital. Cette efficacité a été également évaluée sur les progrès du développement psychomoteur, l'amélioration du comportement et des fonctions neurocognitives ; les enfants sont plus calmes, plus attentifs, plus communicants avec leurs parents et moins hyperactifs [25,141,146]

Deux études multicentriques ont montré une efficacité du régime cétogène avec une réduction de la fréquence de crises de plus de 50% chez la moitié des patients étudiés [36,147]. Des résultats encourageants ont été rapportés par plusieurs études multicentriques [93,139,148] et des études prospectives [174, 176,177]

➤ **La mise en place ambulatoire du régime**

Les protocoles récents incluent de moins en moins le jeûne initial et les hospitalisations [124]. Cette attitude a pour but de diminuer le stress familial, de favoriser une meilleure acceptation et adhésion au régime et de diminuer le coût des hospitalisations wirrel,[151]

Le régime cétogène est le traitement des épilepsie pharmaco-résistantes ; sa mise en place doit être faite dans un centre référent dans le cadre d'une consultation multidisciplinaire par un médecin référent neuropédiatre ou un neurologue en présence d'une diététicienne et d'un psychologue. L'initiation du régime en ambulatoire est moins stressante pour les parents et les enfants à condition que le suivi soit assuré en présentiel ou par téléphone pour évaluer l'efficacité et surmonter les difficultés initiales.[139,152] . Pour une meilleure efficacité, il faut faire supprimer les médicaments contenant du sucre et faire une transformation galénique[153].

Dans une étude réalisée aux royaume des pays bas ; il a été démontré des effets similaires entre un régime initié à l'hôpital avec jeûne préalable et le régime débuté en ambulatoire. Une réduction de crises à 60% et une perte pondérale de 15% avec une amélioration de l'éveil de 30%([146]) ont été constatés dans les deux cas

L'association du régime cétogène aux autres antiépileptiques ou à un stimulateur de nerf vague dans le traitement de l'épilepsie réfractaire est positive.

Pour maintenir une croissance normale, le régime cétogène doit couvrir 80 à 100% des besoins énergétiques théoriques de l'enfant ; il est basé sur une proportionnalité ou un

pourcentage entre les lipides et les non lipides (glucides + protéines) de l'alimentation dans un but de créer une cétose. Ainsi le principe de calcul du RC passe par plusieurs étapes :

- Calcul des apports énergétiques totaux
- Choix du ratio cétogène et
- Calcul de l'unité diététique[21].
- . Apports nutritionnels conseillés :

Les besoins énergétiques normaux d'un enfant doivent couvrir 80 à 100% de ses apports nutritionnelles conseillés. Ces derniers varient en fonction de l'âge de l'enfant, de son poids idéal, du sexe et de l'activité physique.

Un apport nutritionnel adéquat doit contenir :

- 30 % à 40 % de lipides dont $\frac{1}{4}$ acides gras mono insaturé, $\frac{1}{4}$ acides gras à chaîne moyenne et $\frac{1}{4}$ acides gras polyinsaturés avec de acides gras essentiels (acide linoléique et linoléique et acide Arachidonique).
- 50% de glucides
- 10 à 20% de protéines
- . Ratio Cétogène :

Dans le régime classique «4/1 » : l'alimentation apporte quatre proportions de lipides (en grammes) et une proportion (en grammes) de protéines et glucides . Dans un autre exemple de régime classique 3/1 appliqué chez le nourrisson, la ration lipidique représente 3 fois plus que les glucides et les protéines .

- . Unité diététique (UD):

C'est la détermination de l'unité énergétique de base par la sommation de la quantité de calories en lipides et la quantité de calories en glucides et en protéines. Par exemple dans un régime 4/1 : l'unité diététique est égale à 4 portions de lipides fois 9 (un gramme de lipides=9calories) +1 Portion glucidoprotéique fois 4(1g de protéines ou de glucides égal à 4 calories) ce qui donne un total de 40. **Donc pour un RC 4/1, l' UD = 40**[154].

- . Calcul de l'apport alimentaire journalier lipidique et non lipidique :

Le calcul de l'apport lipidique en gramme est obtenu par le rapport de l'apport énergétique total sur l'unité diététique que multiplie 4. Le calcul de l'apport non lipidique (G+P) est calculé par la soustraction de l'apport lipidique de l'apport énergétique total. L'apport en protéine est déterminé en tenant compte de l'âge et doit assurer les besoins optimaux pour la croissance.

La dernière étape consiste à calculer le taux de glucides en gramme en faisant la soustraction de l'apport non lipidique (glucides + protéines) de l'apport protéique préalablement déterminé.

➤ **La mise en place du régime cétogène [128] :**

Pendant des années, le régime cétogène débutait par une période de jeûne plus ou moins longue jusqu'à l'apparition de 3 croix d'acétone dans les urines. Par la suite, on procède à une réalimentation sur 3 jours avec 1/3 des calories le premier jour, 2/3 le second jour, la totalité le troisième jour en limitant les apports hydriques.

Cette étape de mise en place du régime cétogène était très difficile à vivre pour l'enfant et son entourage. En 2002, le laboratoire SHS a lancé sur le marché français un lait thérapeutique type de régime cétogène qui est parfaitement adapté ; il s'agit du kétocal® qui facilite la gestion du régime cétogène [155]

➤ **Le suivi du régime cétogène :**

Une évaluation de suivi du régime est nécessaire pour tester son efficacité ; elle est basée sur la fréquence de réduction de crises, sur l'EEG, et sur le développement psychomoteur, la survenue des effets secondaires, la réduction des antiépileptiques et la croissance staturo-pondérale.

La surveillance est clinique ; elle consiste à noter à établir un calendrier des crises qui est noté sur un cahier et à vérifier la cétonurie une fois par semaine. Un EEG inter critique de sommeil d'une heure plus réveil de 20minutes pour vérifier l'absence de l'hypsarythmie est réalisé en même temps qu'une évaluation du neurodéveloppement en utilisant le score de Brunet et Lézine pour apprécier en particulier le sourire, la préhension manuelle, la poursuite oculaire et le langage.

Une évaluation neuropsychiatrique est également effectuée (intelligence par le quotient intellectuelle et comportement).

Certains auteurs pratiquent de façon périodique :

- Un bilan sanguin comportant les dosages suivants :
 - Acide hydroxy butyrate et acide acéto-acétique,
 - Cholestérol, triglycéride, HDL, LDL,
 - Bilan phosphocalcique et Vitamine D
- Une échographie abdominale et une échocardiographie.

Le rythme de surveillance est rapproché pour les nourrissons de moins de un an à raison de tous les 15 jours à un mois du début du régime, puis chaque 3 mois la première année de régime, puis tous les 6 mois à partir de la deuxième année [124].

La durée de régime reste individuelle et semble dépendre de son efficacité. La plupart des auteurs concluent à une réponse favorable devant une réduction de crises dans les quatorze jours suivant le début du régime. Si le nombre de crises s'aggravent ou restent pareil, on peut interrompre le régime.

La décision d'arrêter le régime est faite en général au bout de 3 mois en cas d'inefficacité ; il est possible de le poursuivre jusqu'à 6 mois, si les parents le souhaitent.

Si la réduction de la fréquence des crises est plus de 50% avec une amélioration de l'EEG, il sera poursuivi pendant 02 ans.

Dans le cas des patients sans crise avec disparition de l'hypsarythmie, le régime peut être poursuivi pendant 6 à 12 ans.

Les auteurs qui préconisent une période moyenne de 2 ans ont fait une extrapolation à partir des recommandations concernant l'arrêt des antiépileptiques : ces derniers sont en effet arrêtés généralement au bout d'une durée de 02 ans sans crise et après vérification de l'EEG.

Pour le déficit de Glut1 et la scléreuse tubéreuse de Bournonville, le traitement par le régime cétoène est plus long, pouvant aller jusqu'à l'adolescence et plus

Les effets secondaires sont bénins à type de troubles digestifs notamment ; les autres effets sont rares : calculs rénaux, élévation du cholestérol plasmatique, pancréatite ; cardiomyopathie [152,156–158].

8.2. Prise en charge de handicap et thérapie neurocognitive et comportementale

➤ Thérapie neurocognitive et comportementale

La prise en charge des différents troubles cognitifs se fait dans un cadre multidisciplinaire où le neuropédiatre travaille en collaboration avec le psychomotricien (pour la déficience intellectuelle), l'orthophoniste (pour le retard du langage), le kinésithérapeute (pour la rééducation fonctionnelle) et d'autres spécialistes en fonction du trouble existant.

Par des mesures éducatives précoces et un programme d'entraînement aux habiletés familiales, la famille pourra s'impliquer d'une manière objective dans la prise en charge du malade. L'éducation doit être structurée ; elle est basée sur deux approches :

- L'approche de LOVAAS TEACCH et
- L'approche A.B.C.

La première a pour objectif, l'apprentissage et la deuxième, cherche à reconnaître les manques en essayant de les comprendre.

Bien que nettement moins diffusé et connu que l'A.B.C, le programme LOVAAS est aussi utilisé pour acquérir diverses compétences qui manquent au patient, en lui apprenant à se servir par exemple de «béquilles» pour compenser ses difficultés et exercer une meilleure maîtrise sur son environnement [159].

➤ **Prise en charge du handicap**

Le syndrome de spasmes infantiles est pourvoyeur de plusieurs handicaps de sévérité variables (légers, modérés ou sévères). La prise en charge de ces derniers relève de structures disposant d'un personnel médical et paramédical spécialisé (neuropédiatre, pédopsychiatre, psychologue, kinésithérapeute motrice, orthophoniste, psychomotricien et un ergothérapeute).

Le neuropédiatre, en collaboration avec l'équipe, définit la nature du handicap et délivre un certificat médical précisant le degré d'incapacité physique (IPP) et les moyens de compensation.

9. EVOLUTION ET PRONOSTIC

Le pronostic du syndrome des SSI est globalement mauvais ; il est conditionné par l'étiologie sous-jacente, le degré du retard du neuro-développement préexistant aux spasmes [42,160], la thérapeutique proposée et la date de la prise en charge par rapport au début de la symptomatologie [95].

9.1. Pronostic à court et moyen termes

L'évaluation du pronostic à court et à moyen terme, consiste à définir la réponse primaire au traitement à J15, 1mois, 3mois, 6 mois et 12 mois.

Les modalités évolutives possibles de l'épilepsie sont :

- Une disparition spontanée des spasmes
- Une persistance de la symptomatologie
- Une rechute

9.1.1. Evolution spontanée

En l'absence de traitement, on peut assister à une résolution spontanée des spasmes, en particuliers lorsqu'il s'agit d'une forme idiopathique. Cette évolution est observée dans 10% des cas dans certaines travaux publiés ([6,41]. Dans une autre étude, plus ancienne, une rémission spontanée des crises a été rapportée dans 25% des cas au cours des 12 premiers mois suivant le diagnostic [161].

La revue de la littérature confirme le mauvais pronostic des SI symptomatiques en comparaison aux formes cryptogénétiques dont l'évolution est plus favorable[16,38,70,160].

9.1.2. Evolution sous traitement

Une efficacité thérapeutique est admise, lorsqu'on assiste à une disparition électro clinique des spasmes ou uniquement une réduction de la fréquence des crises de plus de 50% après la mise en route d'un traitement de 1^{ère} ligne à base d'ACTH, de corticoïdes et/ ou de Vigabatrin . [12,36,57]

L'évaluation de l'efficacité thérapeutique est débutée (ceci varie selon les auteurs) à J15, le 1^{er} mois, le 2^{ème} mois ou le 3^{ème} mois . [12,36,57]

Les modalités de cette évaluation varient selon les auteurs, certains se contentent de l'observation clinique et l'EEG (l'hypsarythmie) et d'autres préfèrent l'enregistrement couplée Vidéo-EEG sur 2 à 4 heures.

Le groupe de Delphi, juge le traitement efficace devant la cessation des spasmes cliniques et électriques y compris des spasmes subtiles ou infra cliniques et ce à partir de 14^{ème} jour du début de traitement pour une période d'observation de plus de 28jours consécutives à partir du dernier spasme et une résolution de l'hypsarythmie sur l'EEG pratiqué au 30^{ème} jour. [12]

Dans une étude multicentrique, l'efficacité thérapeutique est définie par une disparition des spasmes ou une réduction de leur fréquence de plus de 50% dans un délai allant de 1 à 6 mois après la mise en route du traitement.[12,148]

Dans une étude Pakistanaise, l'évaluation commence à 6 semaines du début du traitement et une réponse complète est admise devant la disparition électro-clinique des spasmes et de l'hypsarythmie. La réponse est partielle, lorsque la fréquence de crises est réduite à plus de 50%. Le traitement est inefficace (absence de réponse) devant la persistance du même nombre de spasmes ([71].

9.1.3. La rechute

La rechute est définie selon le Delphi groupe syndrome comme une récurrence clinique des spasmes, en clusters ou une récurrence de deux épisodes de spasmes isolés (Single spasm) à n'importe quel stade de la réponse primaire ou secondaire du traitement. La survenue d'un seul épisode de spasmes isolés n'est pas considérée comme une récurrence. ([12,20,21]).

La rechute est précoce, lorsqu'elle survient dans les 02 mois qui suivent la mise en route du traitement ; elle est observée dans des proportions variables allant de 33% à 56% des cas [95]. Chez les patients sous ACTH, une rechute précoce est signalée dans 35% des cas ; elle est liée en partie à l'arrêt précoce du traitement ([93,95,162]).

9.2. Evolution à long terme ou devenir secondaire

L'évolution des spasmes infantiles à long terme obéit à plusieurs modalités :

- Une persistance des spasmes témoigne d'une pharmacorésistance et on parlera d'épilepsie chronique réfractaire.
- Une rechute tardive.
- Une apparition d'autres types de crises : crises partielles, crises généralisées ou un syndrome de Lennox Gastaut.
- Un retentissement de l'épilepsie sur les fonctions neurocognitives sous forme de troubles du neurodéveloppement (retard de langage, retard intellectuel, trouble du spectre autistique).

9.2.1. Evolution de l'épilepsie

➤ **Epilepsie chronique réfractaire :**

Les spasmes persistent dans 33 % à 56% [93,95,162] . Certains facteurs ont été identifiés comme favorisant le non contrôle des spasmes et cette corrélation a été statistiquement démontrée à travers la littérature ; il s'agit de :

- La présence d'autres types de crises associées aux spasmes
- Un mauvais développement préexistant aux spasmes,
- L'existence d'anomalies à la neuroimagerie,
- L'étiologie sous-jacente en cas de SSI symptomatique,
- L'utilisation du vigabatrin en 1^{ère} intention
- La mauvaise réponse initiale au traitement. [42]

➤ **Autres types de crises**

Les spasmes évoluent dans 65% vers un autre type de crises : Des crises partielles qui relèvent d'un traitement par Dépakine ([85]). Des crises épileptique généralisées ou un syndrome de Lennox Gastaut (SLG) ([163]

- **Le syndrome de Lennox Gastaut** compliquerait l'évolution des SSI dans 40% des cas. Il existe une grande similitude entre les deux syndromes ; en effet, le SLG se présente également sous forme de crises en séries associées à des anomalies électriques, des troubles du comportement et un retard mental [164]. Sur le plan du pronostic, les SI symptomatiques ont un mauvais pronostic dans 87% des cas ; cette proportion atteint les 100% en cas d'évolution vers un SLG. En revanche, le pronostic favorable des SI cryptogéniques, devient péjoratif en cas d'évolution vers un SLG. Ainsi, on comprend à travers cette constatation, que le pronostic est plus lié à la lésion cérébrale sous-jacente qu'à l'épilepsie elle-même [165].

9.2.2. La rechute Tardive

Elle survient dans 10% des cas vers le 6ème mois après traitement par ACTH ([166]. Elle est d'autant plus fréquente que le traitement est débuté tardivement (au-delà d'un mois après l'apparition des spasmes) et que sa durée est insuffisante ([95]

Une évolution vers une résolution des spasmes à long terme peut se voir ; dans une étude, tous les patients étaient libres de crises après un suivi sur 2 ans ([67]. Dans une autre, les spasmes ont cessé dans 92% des cas au bout de 05 ans de suivi [167].

9.2.3. Le taux de mortalité

Le taux de mortalité dans les SSI varie selon les auteurs ; il est de 3 à 33% dans une étude récente de Morgan en 2019[44] et 20% pour Robert P en 1984 [163]. Les causes du décès sont multiples mais il est important de signaler la fréquence des infections secondaires à l'immunodépression consécutive à l'utilisation de l'ACTH comme par exemple les septicémies à staphylocoque [43,57]. Parmi les autres causes de mortalité, il faut citer les pneumopathies d'inhalation ([163] « le SUEDEP : Sudden Unexpected Death in Epilepsy » [37,168]

9.2.4. Troubles du neuro-développement

Le syndrome de West est une encéphalopathie développementale qui associe en plus de l'épilepsie, des anomalies du neurodéveloppement [64] ; les troubles neurologiques se traduisent par une hypotonie et une perte des acquisitions posturales (tenue de la tête, station assise, station debout [2,169] et les problèmes neurocognitifs se traduisent par un retard intellectuel, une absence ou une perte du langage et une régression neuropsychiatrique à type de troubles envahissants de développement[170].

Ces troubles neurocognitifs sont liés à des anomalies neurobiologiques (lésions primaires du cerveau), des événements qui sont survenus précocement en cours de développement du cerveau (prématurité, EAI, méningoencéphalite ou autre) [39,91]ou encore à des facteurs environnementaux (qualité de vie de la communauté et de la famille) (dyade parent bébé).[45]

➤ **Les troubles neurocognitifs :**

Le retard du neurodéveloppement peut être global intéressant toutes les dimensions de la cognition : intelligence, langage, fonctions mnésique, coordination, ou sélectif portant sur un des domaines sus cités.

L'intérêt de faire un inventaire de ces troubles au début des spasmes puis tous les 6 à 12 mois, est de préciser leur évolution après le traitement ou la chirurgie. L'évaluation est faite par un neuropsychologue, un orthophoniste ou un psychomotricien ; ils utilisent des outils comme le « Wechsler Preschool primary scale of intelligenc :WPPSI » et le VABS (Vineland Adaptive Behavior Scales) ainsi que d' autres tests. [12,171]

- **Le retard mental :**

Il survient chez 70 % à 90% des patients atteints de SSI. Un QI inférieur à 70 est observé chez 56% des malades. Il est quasi constant dans les formes symptomatiques (80-90% des cas) [43] ; il faut signaler cependant, le bon pronostic lorsqu'il s'agit d'une neurofibromatose de type 1 ou d'un syndrome de Down ([35,89,172].

Le type de traitement initial (ACTH ou Vigabatrin®), le délai de sa mise en route (précoce ou tardif) et l'absence de rechute sont autant de facteurs qui interviennent dans la survenue ou non d'un retard mental ([70].

- **Le retard du langage :**

Le retard du langage associé à l'autisme est observé essentiellement dans la STB ; il est lié aux tubers temporaux dont l'ablation chirurgicale entraîne une amélioration des troubles. [62,107,108]

➤ **Les troubles envahissants du développement ,**

Il s'agit d'un autisme secondaire ou d'un trouble du spectre autistique. Le taux d'autisme à 5 ans après traitement de 1^{ère} ligne varie de 7% à 37,5% selon les auteurs ([6,45,174]. Il est observé après 2ans chez 11% des malades traités par Vigabatrin. La HAS en 2017[175] recommande un dépistage précoce de l'autisme pour une meilleure prise en charge.

Le risque de l'autisme est 50 fois plus élevé dans le syndrome de West par rapport à la population générale[45].

Les outils utilisés pour le dépistage sont : PREAUT à 17 mois, WPPSI entre 2 - 4ans, ADA à 5ans et CHAT à 18mois.

Il existe un « tronc commun » développemental entre les troubles du développement et les troubles envahissants du développement. La question est de savoir si le repérage et l'accompagnement précoce des troubles de communication évitera le passage des troubles du neurodéveloppement vers les troubles du développement autistique et vice versa ([45]. La découverte de l'encéphalopathie épileptique comme cause sous-jacente à l'autisme a un effet déculpabilisant pour la famille ([176].

9.3. Facteurs de mauvais pronostic

Pour améliorer le pronostic et vaincre la pharmacorésistance, certains auteurs, ont essayé à travers des études d'identifier les facteurs associés à une évolution péjorative. Ainsi, l'intervention sur certains de ces facteurs, pourrait s'accompagner d'une meilleure réponse au traitement et un meilleur pronostic à long terme.

Les facteurs de mauvais pronostic identifiés sont les suivants [168] :

- Convulsions néonatales
- Crises associées aux spasmes
- Retard initial du neurodéveloppement avant les spasmes
- Evolution vers d'autres types de spasmes
- Rechutes après ACTH

- Etiologie symptomatiques
- Asphyxie néonatale
- Etiologie prénatale

9.4. La pharmacorésistance

L'élaboration d'une définition consensuelle de la pharmacorésistance a été justifiée par la demande croissante des chercheurs cliniques et l'apparition de nouvelles options thérapeutiques : stimulation du nerf vague, régime cétoène et chirurgie

La pharmacorésistance dans l'épilepsie est un problème de santé public ; elle a des conséquences graves en termes de morbidité et de mortalité par état de mal épileptique notamment. Les patients présentent des chutes fréquentes avec traumatisme crânien ; la qualité de vie des épileptiques et celle des parents est précaire car ils sont perturbés sur le plan psychique sans oublier l'aspect économique. En effet, le coût de l'épilepsie par patient a été évalué à 4 272 dollars pour une personne stabilisée, contre 138 602 dollars pour un patient qui continue à présenter des crises fréquentes en plus des conséquences psychiques familiales et sociales [64,177–179]

Il a été démontré que si un patient est résistant à un antiépileptique, il n'est répondeur à un 2^{ème} antiépileptique que dans 11% des cas et la réponse n'est que de 3% lorsqu'un 3^{ème} antiépileptique est rajouté ; les mécanismes d'action ne sont pas précisés [39]

➤ Pharmacorésistance dans les spasmes infantiles

Le traitement des spasmes infantiles constitue une urgence thérapeutique, pour sauver un cerveau en pleine maturation.

Le syndrome de spasmes infantiles remplit tous les critères cliniques et électriques de la pharmacorésistance définie par la ligue internationale contre l'épilepsie :

- L'âge de survenue de l'épilepsie inférieur à 3 ans [41] ;
- Le début précoce de crises (42% des spasmes surviennent moins de 4 mois),
- La coexistence de plusieurs types de crises et de crise partielle [65],
- La définition des spasmes infantiles comme encéphalopathie épileptique développementale [12] ;
- La fréquence initiale de spasmes [32].

L'ILEA 2017 et E Rraffot ont également défini les critères électriques péjoratifs de pharmacorésistance : l'activité de fond anormale, l'asymétrie, les anomalies multifocales,

les anomalies diffuses durant la veille et le sommeil, les aplatissements des tracés et les états de mal épileptiques.[77,179]

Les conséquences de la pharmacorésistance dans le cadre des SI sont nombreuses :

- La mortalité ou la mort subite du nourrisson ou SUEDEP[6] est fréquente chez les enfants avec encéphalopathie ou ceux qui font des crises généralisées avec état de mal épileptique.
- La morbidité : un quart des enfants atteints de SI présentent à l'âge de 6 ans des handicaps sévères (moteur et cognitif) avec des troubles du spectre autistique interférant avec une scolarité normale. Le coût des hospitalisations multiples est à l'origine d'un handicap économique majeur rendant la prise en charge difficile ce qui majore dans notre pays notamment les perturbations familiales et psychosociales.[6]

Une étude multicentrique sur la prise en charge des spasmes infantiles par le régime céto-gène définit la pharmacorésistance des spasmes infantiles comme une réponse inadéquate à 2 ou plus de deux antiépileptiques [148].

La disparition clinique et électrique des spasmes et de l'hypsarythmie à 1 mois de traitement a été adoptée par la plupart des auteurs comme un critère d'efficacité du traitement de 1^{ère} ligne Corticoïdes et ou Vigabatrin[12,25,57].

La Tolérance de la combinaison de l'hormonothérapie ACTH ou corticoïdes et ou Vigabatrin est actuellement admise par l'association américaine de pédiatrie et toutes les études mondiales. Le but de cette association agressive qui doit débiter dès le diagnostic clinique et électrique, est de supprimer les crises et l'hypsarythmie dans un délai court allant de 15 jours jusqu' à 3 mois. Ces études ont démontré qu'un délai diagnostique et thérapeutique de plus d'un mois est statistiquement corrélé à un mauvais pronostic neurodéveloppemental[93,148,180].

La pharmacorésistance est définie aussi par la persistance du même nombre de crises ou une réduction de la fréquence de crises de moins de 10% [12,71].

Malgré l'efficacité de la bithérapie à court terme jusqu'à 50 à 70% de réduction de crises, à long terme, il existe uniquement 50% de patients libres de crises avec un bon score de développement neurocognitif (étude UKIDESS)[180].

Cette efficacité est atteinte au prix de doses élevées pouvant être toxiques et de durées suffisamment prolongées pouvant aller jusqu'à un an. Les effets secondaires majeurs observés sont à l'origine de l'arrêt prématuré du traitement [44].

A cause de ces effets certains auteurs utilisent des doses faibles avec comme conséquence une inefficacité thérapeutique.

PARTIE PRATIQUE

1. OBJECTIFS DE L'ETUDE

1.1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est l'évaluation électro-clinique de la fréquence des crises, du développement psychomoteur et des effets secondaires à 1 mois à 3 et à 12 mois du régime céto-gène et /ou du Topiramate dans la prise en charge des spasmes infantiles symptomatiques pharmaco-résistants chez les enfants de moins de 5ans

1.2. Objectifs secondaires

- Etudier les aspects cliniques et EEG critiques et/ou inter critiques des spasmes infantiles symptomatiques réfractaires au traitement.
- Mettre en place une démarche diagnostique à visée étiologique basée sur la clinique et les outils actuellement disponibles.
- Rechercher les effets secondaires des thérapeutiques associées.
- Evaluer le devenir neurologique et cognitif ainsi que le handicap à court terme et à moyen terme (à 1 mois, 3 mois et 12 mois du début des spasmes).
- Définir les comorbidités ou facteurs de risque de mauvais pronostic des spasmes infantiles symptomatiques pour améliorer le pronostic à moyen terme.

2. LIEU DE L'ETUDE

Notre étude s'est déroulée dans le service de pédiatrie B du CHU de Constantine. Ce dernier a été créé en 2014 à la suite de la subdivision de l'ancien service. La structure comporte 05 unités qui sont gérées par un Médecin chef de grade de professeur, quatre maîtres assistantes et des résidents de différents paliers :

- Unité « nourrissons » de 20 lits, qui prend en charge des enfants âgés de moins de quatre ans, toutes pathologies confondues.
- Unité « maladies infectieuses et neurologiques » de 15lits, qui prend en charge des enfants atteints de maladies infectieuses et pathologie neurologiques : méningites, encéphalites, myosites, polyradiculonévrites type Guillain barré ou autre,
- Unité « hôpital de jour » où sont réalisés les tests de stimulation (GH), les ponctions biopsies du foie, les ponctions et les biopsies de moelle. Les patients sous

PROTOCOLE DE L'ETUDE

enzymothérapie substitutive (maladies métaboliques comme les mucopolysaccharides) et sous biothérapie, sont également pris en charge à ce niveau.

- Unité « urgences pédiatriques » qui est gérée par un maître-assistant chef d'unité, deux médecins généralistes, des résidents et des internes. Elle comporte une salle de consultation où sont examinés les patients qui se présentent pour différents problèmes et une unité d'hospitalisation avec 08 lits pour la prise en charge immédiate des urgences et pour stabiliser certains enfants avant de les admettre en hospitalisation conventionnelle.
- Une salle pour les différentes consultations spécialisées qui se trouve au sein des urgences. La consultation de neurologie pédiatrique est effectuée à ce niveau tous les mardis par un neuropédiatre (la candidate), deux résidents, deux internes et un externe. Les médecins travaillent en collaboration avec une infirmière et deux diététiciennes dont le rôle est primordial ; elles préparent les menus hebdomadaires pour les malades sous régime cétogène en donnant des explications et en accompagnant les parents pendant la mise en place de cette thérapeutique. Elles participent également à l'éducation thérapeutique au côté du neuropédiatre. L'équipe soignante est secondée par un psychologue qui sur place prend en charge les parents des enfants en particulier les mamans afin de les aider à mieux accepter la maladie et les différents traitements aussi contraignants qu'ils soient.

3. PROTOCOLE DE L'ETUDE

3.1. Matériel à étudier

3.1.1. Population Cible

Tous les enfants âgés de moins de 05 ans pris en charge au sein du service B de pédiatrie du CHU de Constantine qui présentent un syndrome des spasmes infantiles symptomatiques résistant au traitement de première ligne (enfants originaires ou non de Constantine).

3.1.2. Critères d'inclusion et de non inclusion

3.1.2.1 Critères d'inclusion

- Tous les enfants âgés de moins de 5ans et présentant des spasmes infantiles symptomatiques pharmaco-résistants définis par des critères cliniques et électriques.
- Tous les enfants présentant des spasmes infantiles entrant dans le cadre d'autres syndromes épileptiques comme le syndrome de Lennox Gastaut et les enfants présentant un aspect d'hypsarythmie sans spasmes.
- Tous les enfants avec spasmes infantiles :
 - o Dont l'étiologie a été établie par une IRM cérébrale, un PETSCAN, un bilan métabolique ou une étude génétique.
 - o Dont l'étiologie est inconnue.
- Tous les enfants avec spasmes infantiles avec au moins une crise par jour et n'ayant pas répondu à deux antiépileptique.

3.1.2.2 Critères de non inclusion

- Tous les enfants âgés de plus de 5 ans.
- Tous les patients présentant :
 - o Des spasmes infantiles idiopathiques.
 - o Des spasmes infantiles sensibles au traitement de 1^{ère} ligne.
 - o Tous les enfants présentant des spasmes infantiles symptomatiques où il existe une contre-indication au régime cétogène tels qu'une anomalie de la bêta oxydation des acides gras.
 - o Tous les patients qui ne peuvent pas être suivis.

3.1.3. Définition des groupes d'étude

Trois groupes sont définis en fonction de l'âge, l'étiologie et la thérapeutique.

3.1.3.1 Groupes selon l'âge du début des spasmes

La définition des groupes de notre étude en fonction de l'âge du début des spasmes tient compte de la classification internationale des épilepsies et syndromes épileptiques (Commission 1989) et les informations données par le Delphi Groupe West (2004).

Les spasmes débutent habituellement entre 3 et 12 mois, rarement après 2ans et exceptionnellement après 3ans.

Le début est dit précoce quand les spasmes apparaissent avant 3mois. Il est dit tardif quand les spasmes débutent après 12 mois.

Pour notre étude, nous avons considéré :

- Un groupe précoce avec un début des spasmes avant 4mois
- Un groupe classique avec un début des spasmes entre 5-12mois
- Un groupe tardif avec un début des spasmes après 12mois et avant 5ans. Ce groupe comprend en plus des spasmes, d'autres types de crises entrant dans le cadre d'autres syndromes épileptiques tels que le syndrome de Lennox Gastaut et les anomalies génétiques chromosomiques [172]

3.1.3.2 Groupes selon les étiologies des spasmes

La définition des groupes étiologiques se base sur les données anamnestiques, cliniques et para cliniques (IRM, bilan métabolique...). On distingue :

- Groupe symptomatique défini par les éléments suivants :
 - Une naissance anormale
 - Un développement psychomoteur anormal
 - Un examen neurologique anormal
 - Une étiologie identifiée par l'IRM, le bilan métabolique ou l'étude génétique.

- Groupe probablement symptomatique défini par les éléments suivants :
 - Une naissance normale.
 - Un développement psychomoteur normal.
 - Un examen neurologique anormal.
 - Une étiologie suspectée mais non identifiée ni par l'IRM, ni par le bilan métabolique ou l'étude génétique.

3.1.3.3 Groupes selon la thérapeutique reçue

- Groupe G1 « Régime Cétogène » qui comprend :
 - Tous les enfants avec spasmes infantiles symptomatiques (SIS) âgés de plus de 12 mois à l'exception de 8 patients.
 - Tous les enfants avec spasmes infantiles symptomatiques d'origine métabolique, connus pour répondre uniquement au régime cétogène, comme le déficit en Glut1.
 - Tous les enfants avec spasme infantile symptomatique après échec du Topiramate.

- Groupe G2 « Topiramate » qui comprend :
 - Tous les enfants atteints de spasmes infantiles symptomatiques âgés de moins de 12 mois chez lesquels le régime cétogène est difficile à réaliser.
 - Tous les enfants atteints de spasmes infantiles symptomatiques âgés de plus 12 mois et dont les parents refusent le régime cétogène.
 - Tous les enfants n'ayant pas répondu au régime cétogène.

- Groupe G3 « Topiramate puis Régime Cétogène »:
 - Les enfants âgés de plus de 12mois atteints de spasmes infantiles symptomatiques après échec du Topiramate après une durée de 3mois.

3.2. Méthode

3.2.1. Type de l'étude

C'est une étude observationnelle, prospective à visée évaluative comparant trois cohortes d'enfants atteints de spasmes infantiles symptomatiques pharmaco-résistants. Elle a débuté le 1^{er} octobre 2020 et s'est achevée le 30 octobre 2022.

3.2.2. Les critères de jugement

Les critères de jugement d'efficacité des 3 méthodes thérapeutiques (RC seul, Topiramate seul et Topiramate 3mois +RC) sont :

- Une réponse complète est caractérisée par :

PROTOCOLE DE L'ETUDE

- Une disparition des spasmes et ou de l'hypsarythmie ou une réduction du nombre de fréquence des crises de plus de 50% avec une amélioration du tracé EEG inter critique.
- Une amélioration du développement psychomoteur.
- Des effets secondaires absents ou discrets.

- Une réponse partielle ou intermédiaire est définie par :
 - Une réduction des crises entre 10 et 50%.
 - Une persistance de l'hypsarythmie ou la présence d'anomalies lentes en foyers.
 - Un mauvais développement psychomoteur.

- Une résistance au traitement est définie par :
 - Une persistance du même nombre de crises et ou de l'hypsarythmie.
 - Une réduction de crises inférieur à 10%.
 - Une aggravation du retard du neurodéveloppement.
 - Des effets secondaires importants.
 - Un abandon du régime .

3.2.3. Méthode de sélection (échantillonnage)

Tous les patients qui présentent des spasmes infantiles symptomatiques réfractaires qui répondent aux critères d'inclusion. Les malades sont recrutés durant leur hospitalisation en Pédiatrie B du CHU de Constantine ou lors de la consultation. Le recrutement s'arrête lorsque l'échantillon nécessaire à l'étude est atteint.

3.2.3.1 La taille de l'échantillon

Le recueil des données ainsi que l'exploitation des résultats se sont faits à l'aide du logiciel IBM SPSS version 25.

Dans un premier temps, nous avons procédé à une analyse uni-variée des caractéristiques épidémiologiques et cliniques de notre population d'étude.

$$N = \frac{p_0 q_0 \left\{ z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta} \sqrt{\frac{p_1 q_1}{p_0 q_0}} \right\}}{(p_1 - p_0)^2}$$

$$q_0 = 1 - p_0$$

$$q_1 = 1 - p_1$$

$$N = \frac{0.5 * 0.5 \left\{ 1.96 + 0.84 \sqrt{\frac{0.75 * 0.25}{0.5 * 0.5}} \right\}}{(0.75 - 0.5)^2}$$

La taille d'échantillon finale a été évalué à 21 patients par groupe. [20,105,106,139,182,184]. Ainsi, en tenant compte de ce calcul, la taille de notre échantillon est de 70 :

- Le groupe cétoène = 38 patients
- Le groupe Topiramate = 19 patients
- Le groupe Topiramate 3 mois puis régime cétoène = 13 patients

3.2.3.2 Analyse statistique

En second temps, une analyse statistique bi-variée entre les paramètres pertinents de notre évaluation à savoir :

- La disparition ou le pourcentage de réduction des salves, et des spasmes dans chaque groupe thérapeutique.
- L'EEG avec analyse de la disparition voire de l'amélioration de EEG
- L'amélioration du comportement

et les différentes caractéristiques de notre population d'étude (âge, sexe, âge du début des spasmes, étiologie et développement psychomoteur ...).

La comparaison des pourcentages a été faite à l'aide du test Khi2, du test exact de Fisher et également à l'aide de la corrélation de Spearman.

Les tests statistiques sont considérés comme concluants à hauteur d'une p value inférieur à 0,05.

Enfin, nous avons procédé à une analyse multivariée dans le but de déterminer les facteurs de risques.

Pour établir les liens entre les différentes variables nous avons calculé les coefficients de corrélation linéaire.

Dans un second temps, une analyse statistique bi-variée entre les paramètres pertinents de notre évaluation à savoir :

- La disparation ou le pourcentage de réduction des salves, et des spasmes dans chaque groupe thérapeutique.
- L'EEG avec analyse de la disparition voire de l'amélioration de EEG
- L'amélioration du comportement

et les différentes caractéristiques de notre population d'étude (âge, sexe, âge du début des spasmes, étiologie et développement psychomoteur ...).

La comparaison des pourcentages a été faite à l'aide du test Khi2, du test exact de Fisher et également à l'aide de la corrélation de Spearman.

Les tests statistiques sont considérés comme concluants à hauteur d'une p value inférieur à 0,05.

Enfin, nous avons procédé à une analyse multivariée dans le but de déterminer les facteurs de risques.

Pour établir les liens entre les différentes variables nous avons calculé les coefficients de corrélation linéaire.

3.2.3.3 Période de recrutement de l'échantillon

La période de recrutement s'étale du 1^{er} octobre 2020 au 30 octobre 2022 ; la durée globale de l'étude est de 3ans.

3.2.4. Techniques statistiques employées et Analyse des données

Le recueil des données ainsi que l'exploitation des résultats se sont faits à l'aide du logiciel IBM SPSS version 25.

Dans un premier temps, nous avons procédé à une analyse uni-variée des caractéristiques épidémiologiques et cliniques de notre population d'étude.

Dans un second temps, une analyse statistique bi-variée entre les paramètres pertinents de notre évaluation à savoir :

- La disparation ou le pourcentage de réduction des salves, et des spasmes dans chaque groupe thérapeutique.
- L'EEG avec analyse de la disparition voire de l'amélioration de EEG

- L'amélioration du comportement

et les différentes caractéristiques de notre population d'étude (âge, sexe, âge du début des spasmes, étiologie et développement psychomoteur ...).

La comparaison des pourcentages a été faite à l'aide du test Khi2, du test exact de Fisher et également à l'aide de la corrélation de Spearman.

Les tests statistiques sont considérés comme concluants à hauteur d'une p value inférieur à 0,05.

Enfin, nous avons procédé à une analyse multivariée dans le but de déterminer les facteurs de risques.

Pour établir les liens entre les différentes variables nous avons calculé les coefficients de corrélation linéaire.

4. CONSIDERATIONS ETHIQUES

Il s'agit d'une étude non interventionnelle qui sert avant tout d'audit à des pratiques existantes et à adapter une stratégie thérapeutique dans les spasmes infantiles symptomatiques ; une approbation éthique n'a pas été jugée nécessaire.

Tout de même un consentement parental est signé par les parents avant de débiter les deux schémas thérapeutiques proposés.

5. DEROULEMENT DU TRAVAIL

- Fiche d'exploitation des données du patient

Une fiche de patient nominative est établie comportant des rubriques : interrogatoire, démarche clinique, paraclinique, et thérapeutique (Annexe n°1).

Le recueil des données a pour but de reconstituer l'histoire du malade. Les informations sont obtenues durant la consultation de neuropédiatrie ou recueillies à partir des dossiers d'hospitalisation si le malade a été hospitalisé.

Différents paramètres sont analysés

- L'interrogatoire des parents précise le (s) :

PROTOCOLE DE L'ETUDE

- Antécédents familiaux : Notion d'épilepsie ou de maladies neurologiques chez les parents ou la famille, antécédents dans la fratrie : cas similaires ou notion de décès dans la fratrie oriente vers une maladie métabolique.

- Antécédents personnels :

- Période anténatale :

L'interrogatoire de la maman avec consultation des échographies et des sérologies TORCHE (Toxoplasmose, Oreillons, Rubéole, Cytomégalovirus, Herpès Simplex, Ebstein Barr), réalisées, durant la grossesse. Il précise le déroulement de la grossesse et oriente vers une cause anténatale des spasmes en cas de découverte d'une hydrocéphalie, d'un AVC à l'échographie anténatale ou d'une sérologie positive pour le CMV.

- Période néo-natale :

L'interrogatoire des parents et la consultation du carnet de santé apportent des précisions sur le terme de l'accouchement (prématurité ou pas), sur le poids de naissance, l'Apgar pouvant orienter vers une leuco malacie péri ventriculaire, ou une encéphalopathie anoxo-ischémique à l'origine des spasmes.

- Période post-natale :

La notion d'un événement post-natal comme une méningo-encéphalite, un traumatisme oriente vers une cause post-natale des spasmes.

- Histoire des spasmes en précisant l'âge du patient à la première consultation, le sexe, l'âge du début des spasmes, leur association avec des crises partielles ou autres types de crises, un retard du neurodéveloppement préexistant aux spasmes, les délais entre le début des spasmes et le début du régime cétogène et ou le Topiramate.

- L'examen clinique :

L'examen somatique et cutané peut montrer des taches café au lait. L'examen neurologique précise le tonus, les réflexes, recherche un déficit moteur (paraplégie spastique, quadriparésie spastique, hémiplégie), précise le développement psychomoteur initial ainsi que les acquisitions posturales.

Des anomalies sensorielles à type de troubles visuels (déficit de l'attention visuelle, strabisme) ou troubles auditifs seront notés. Une évaluation neurocognitive initiale chez le

pédopsychiatre sera réalisée avant la mise en place du traitement et à 6 et 12 mois après le début de la thérapeutique.

➤ **L'EEG :**

La confirmation des spasmes se fait par une video-EEG critique avec un ENMG et si possible une polygraphie, sinon la description des anomalies EEG inter critiques des spasmes ou hypsarythmie : typique, atypique ou des anomalies lentes focales ou généralisés. Les critères diagnostiques avec description des caractéristiques sémiologiques cliniques des spasmes : visualisés directement lors d'un examen en observant l'enfant dans les 20 minutes du réveil, soit sur la vidéo des crises prise sur le téléphone des parents ou celui du résident. L'existence de crises associées aux spasmes : crise partielle, crise généralisée.

➤ **Définition de l'étiologie des spasmes :**

Après l'anamnèse et l'examen clinique, une Spectro IRM cérébrale est réalisée pour mettre en évidence une cause cérébrale développementale ou acquise et ou un pic de lactates en faveur d'une mitochondriopathie. Si l'IRM cérébrale est normale, une TDM cérébrale à la recherche de calcifications est réalisée en deuxième intention. Une ponction lombaire avec étude du rapport glycorachie sur glycémie est faite à la recherche d'un déficit en GLUT1.

Ces investigations sont complétées par un bilan métabolique comprenant : un dosage des lactates, pyruvate et le rapport lactates /pyruvate, une chromatographie des acides aminés sanguins et des acides organiques urinaires et un profil des acyl carnitines. Ces examens sont réalisés en 2^{ème} position si l'IRM cérébrale est normale et lorsqu'il existe une consanguinité et ou une notion de décès dans la fratrie. Ces explorations recherchent une encéphalopathie épileptique métabolique traitable.

Un phénotype génétique est demandé devant des antécédents familiaux, une dysmorphie faciale et lorsque l'IRM cérébrale et le bilan métabolique sont normaux.

Ce bilan génétique est facultatif. Il sera déterminé par une neurogénéticienne selon les moyens et l'accord des parents. Ce bilan peut aller de la méthode FISH, aux panels de gènes d'épilepsie, au séquençage des exomes, voire au génome séquençage dernière génération (NGS).

Les examens réalisés SpectroIRM, les EEG critiques et inter critiques cérébrale, les études génétiques et métaboliques sont réalisées selon la disponibilité soit en secteur public soit en secteur privé à l'étranger.

➤ **Prise en charge des patients :**

1. Par le régime cétogène :

Une évaluation pré régime est nécessaire selon les recommandations et les guidelines des experts pour la gestion du régime cétogène [124].

- Un bilan de salves de crises journalières :

Cliniquement : un inventaire du nombre de salves de spasmes par jour est établi avec les parents sur les 3 jours précédant la mise sous régime et répertoriés sur un cahier ; les salves sont filmées par vidéo sur le téléphone ou sur un flash disque.

Electriquement : une vidéo EEG +/-ENMG de 6 heures est demandée pour confirmer les salves de crises. A défaut un EEG de base inter critique de sommeil d'une heure avec un réveil de 20 minutes sera réalisé.

- Un bilan des médicaments reçus :

Les doses, la durée et l'observance du traitement de première ligne : hydrocortisone et Vigabatrin, ou de deuxième ligne : Dépakine, Lamotrigine, Urbanyl, Keppra® ainsi que les effets secondaires des corticoïdes et des autres traitements seront précisés. Le nombre d'antiépileptiques doit aussi être noté

- Un bilan pré thérapeutique :

- Un bilan biologique : une urée sanguine, un ionogramme sanguin, une glycémie, une calcémie, ASAT, ALAT, dosage de la vitamine D3 et de l'acide urique, cholestérol, triglycérides, HDL, LDL, parfois dosage des triglycérides à longues chaînes.
- Un bilan radiologique comportant une échographie abdomino-pelvienne et une échographie cardiaque.

PROTOCOLE DE L'ETUDE

Ces bilans sont réalisés pour éliminer une contre-indication au régime cétogène comme les anomalies de la bêta oxydation ou il existe un déficit enzymatique empêchant le métabolisme des acides gras ; ils serviront de base pour le suivi à 3mois et à 12mois de traitement.

- Une évaluation neurocognitive initiale par le pédopsychiatre précisera la nature et le degré de déficit et servira de base pour un suivi ultérieur.(Annexe 2)

- Une évaluation de la croissance staturo-pondérale des patients :

Les paramètres anthropométriques poids, taille, et périmètre crânien des enfants ont été notés sur les courbes de croissance de Sempé et Pédrón ou de l'OMS. Cette évaluation servira de base pour dépister un fléchissement de la courbe durant la phase de traitement et éliminer une malnutrition sévère pouvant interdire la mise en place du régime.

- Les habitudes alimentaires des enfants doivent être connues avant le début du régime pour corriger d'éventuelles anomalies, avant la mise en place du régime. Ainsi, nous avons recommandé une suppression des sucres rapides pour faciliter l'adhésion au régime par la suite.

- Mise en place du régime cétogène.

- Mise en place du régime en ambulatoire :

En se basant sur la théorie de Wirrel « le jeûne est-il nécessaire pour l'efficacité du régime ». Nous avons adopté l'attitude de mise en place du régime sans jeûne préalable et sans hospitalisation pour diminuer le stress familial et le coût des hospitalisations. Les patients présentant un état de mal épileptique avec spasmes sont les seuls à bénéficier d'un séjour à l'hôpital.

- Le type et la nature du régime (annexe3):

Pour le type de régime, nous avons choisi pour nos malades, l'option : régime classique basé sur quatre ou trois portions lipidiques et une portion glucido-lipidique en raison de la sévérité du phénotype. Un ratio cétogène large 3/1 a été proposé pour les nourrissons de moins de 12mois pour éviter des carences nutritionnelles et une ration 4/1 pour les plus grands.

Pour la nature du régime, nous avons utilisé exclusivement un lait cétogène nommé KétoCal® (Annexe n°6), pour les nourrissons moins de 1an ; pour les plus grands, nous avons

réalisé un régime mixte à base d'aliments solides associé aux kétocal pour éviter les carences nutritionnelles en vitamines et en micronutriments : zinc, cuivre.

Un calendrier des repas hebdomadaire comportant le petit déjeuner, le déjeuner et le dîner est établi par la diététicienne et remis aux parents pour faciliter la mise en place initiale du RC. Les parents peuvent ultérieurement préparer les repas de leurs enfants eux même après une éducation nutritionnelle et une bonne compréhension du régime.

Une éducation nutritionnelle des parents doit être réalisée dans le cadre d'une réunion multidisciplinaire incluant le neuropédiatre, la diététicienne et la psychologue. Des explications éclairées doivent être données aux parents concernant :

- L'efficacité du régime qui sera jugée sur la suppression des crises ou leur réduction d'au moins 50%.
- La surveillance des signes cliniques d'hypoglycémie, la réalisation des glycémies capillaires, la conduite à tenir devant une hypoglycémie sévère, la recherche de cétonurie qui est un reflet de l'efficacité du traitement si elle est entre 2 et 3 croix.
- Les parents doivent se munir d'une balance pour peser les aliments, d'un lecteur de glycémie et de bandelettes urinaires.

Il existe une interaction positive entre le jeune et les anticonvulsivants et le VNS (stimulation du nerf vague).

Le RC ne modifie pas la concentration plasmatique des antiépileptique [185]. Il a été noté une somnolence des enfants avec l'association Urbanyl et régime cétogène ; donc il est judicieux de diminuer la dose des Benzodiazépines pendant le régime. En cas de succès du régime, les antiépileptiques peuvent être diminués précocement, mais la prudence est de diminuer surtout les doses de Benzodiazépines[139]

Pour obtenir une bonne efficacité du régime, il faut supprimer les sucres contenus dans les antiépileptiques en procédant à leur transformation galénique.

La supplémentation vitaminique et en oligoéléments est conseillé d'autant plus que le régime est poursuivi pour une longue durée

2. Traitement par le Topiramate : l'Epitomax®

Il est débuté progressivement à la dose de 1 à 2 mg/kg/j et augmenté de 2 à 3mg/kg / 3j jusqu'à atteindre la dose efficace de 15 à 25 mg/kg /j au 14^{ème} jour.

Le même procédé de mise en route et de surveillance du régime cétoène est adopté pour l'Epitomax®.

Le malade devra poursuivre son traitement de base de 1^{ère}, 2^{ème} ou 3^{ème} ligne.

3. Traitement par le Topiramate 3mois puis le régime cétoène :

Quand les enfants sont très jeunes, nous débutons d'abord le Topiramate pendant 3mois et quand ils résistent à ce dernier ou ils rechutent, on bascule vers le régime cétoène.

Une évaluation clinique de la réponse aux traitements et surveillance :

- Un comptage clinique parental : un agenda des crises en ambulatoire journalier de la fréquence et de la durée des crises.
- Un enregistrement des salves sur téléphone avec une notification sur un cahier pour permettre d'établir un calendrier des crises.
- Une évaluation du développement psychomoteur à 1mois, à 3 mois et à 12mois.
- Une évaluation EEG à 1 mois, à 3mois et à 12mois.

Une surveillance de la glycémie capillaire et de l'acétonurie : une surveillance de la glycémie par bandelettes est réalisée 2 fois par jour à distance des repas, uniquement les premières semaines du régime ; les résultats sont notés sur le cahier de surveillance des crises.

6. MOYENS / DEROULEMENT DE L'ETUDE ET LOGISTIQUE

6.1. Personnel

- Médical :
 - Les médecins résidents ou médecins généralistes de la consultation de neuropédiatrie.
 - Les internes et les résidents de pédopsychiatre en stage à la consultation de neuropédiatrie.
 - Un médecin orthopédiste.
 - Un médecin kinésithérapeute.
 - Un pédopsychiatre.
- Paramédical :
 - Une diététicienne du service

- Une infirmière affectée en consultation de neuropédiatrie
- Une secrétaire
- Un orthophoniste
- Un kinésithérapeute
- Un psychomotricien

6.2. Matériel

- Pour le poids = un pèse bébé
- Pour la taille = mètre ruban ou une toise murale
- Pour le périmètre crânien = mètre ruban
- Un marteau à réflexes.
- Une table de consultation
- Un stéthoscope
- Un ordinateur
- Une tablette ou un téléphone pour enregistrer les crises
- Un registre pour consigner les rendez-vous des patients
- Un cahier par patient pour consigner tous les évènements (fréquence des crises en particulier).

6.3. Modalités de recueil des données

6.3.1. Les données à recueillir (variables d'analyse)

- **Variables quantitatives :**
 - Age
 - Nombre de salves des spasmes
 - Durée des salves de spasmes
 - Nombres de spasmes par salves de spasmes et leur durée
- **Variables qualitatives :**
 - ATCD périnataux
 - ATCD familiaux
 - ATCD Personnels
 - Développement psychomoteur initial
 - Données de l'examen neurologique
 - Caractéristiques électro cliniques des spasmes

PROTOCOLE DE L'ETUDE

- Horaires de survenue des salves de spasmes
- Etiologies des spasmes
- Thérapeutiques reçues avant l'initiation de l'étude
- Thérapeutiques suivies : régime cétogène ou Topiramate.
- Données de l'évaluation à 1mois, à 3 mois et à 6mois

RESULTATS

RESULTATS

7. DESCRIPTION GENERALE

7.1. Caractéristiques démographique et pathologique de la population de l'étude

7.1.1. Répartition de la population par groupe thérapeutique

Durant la période de l'étude allant du 1^{er} octobre 2020 au 30 octobre 2022, nous avons colligé 70 enfants répondant aux critères d'inclusion. Nous avons défini 3 groupes thérapeutiques :

- Un groupe sous régime cétogène seul (38 patients) ou G1.
- Un groupe sous Topiramate seul (19 patients) ou G2.
- Un groupe sous Topiramate 3mois puis régime cétogène (13 patients) G3.

Un suivi est réalisé à 1mois, à 3 mois et à 12mois du traitement. Nous avons analysé l'évolution des patients sous traitement en se basant sur la fréquence de crises. Ainsi plusieurs aspects évolutifs sont observés :

- Les enfants libres de crises.
- Les enfants avec une réduction de la fréquence de crises plus de 50%.
- Les enfants avec persistance des spasmes ou une réduction des crises de moins de 10%.
- Les enfants répondeurs initialement, puis ils rechutent.
- Les enfants qui évoluent vers un autre type d'épilepsie tels qu'un syndrome de Lennox Gastaut ou autre.

Le tracé EEG à 1 mois, à 3mois et à 12mois et la thérapeutique reçue ont été analysés. Une évaluation neurocognitive et comportementale a été aussi réalisée à 12mois, permettant ainsi de distinguer les enfants avec un développement normal de ceux qui présentent un retard.

7.1.2. Age des patients

L'âge moyen des patients est de 30.37mois +/-18,70 avec des extrêmes allant de 2 à 60 mois ; un peu plus de la moitié des patients sont âgés plus de 2ans au moment de la consultation (37 enfants soit 52,9% des cas).

Les patients âgés de moins de 1an étaient au nombre de 18 soit 25,7%. Quinze patients étaient âgés entre 1et 2ans soit 21,4%.

RESULTATS

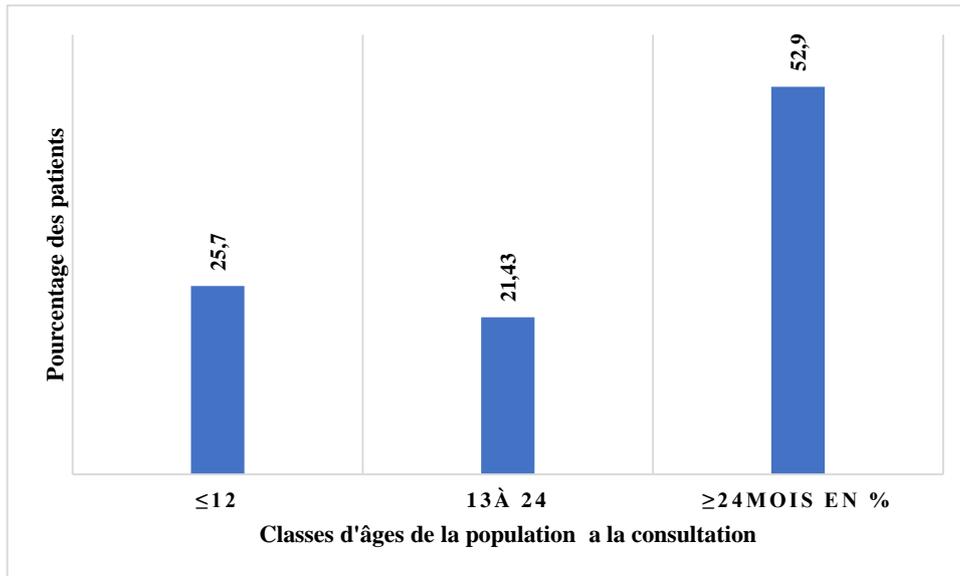


Figure 12 . Répartition des patients selon lors âge de consultation.

7.1.3. Sexe des patients

On note une discrète prédominance masculine : 37 Garçons pour 33 filles soit un Sex- ratio de 1,12.

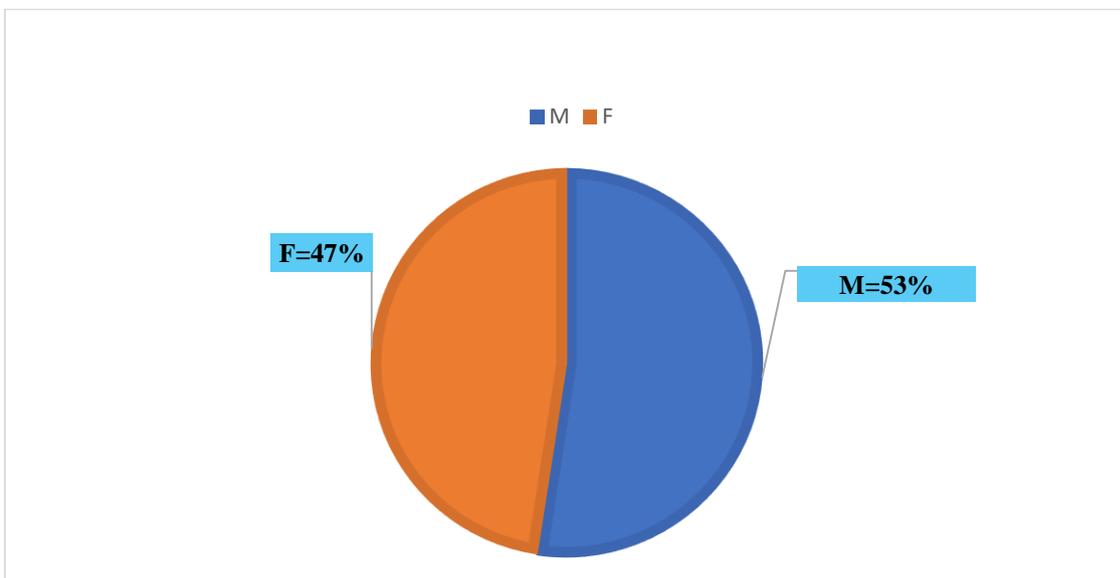


Figure 13 . Répartition des patients selon le sexe

7.1.4. Antécédents des patients

7.1.4.1 Antécédents néonataux

Concernant le terme de l'accouchement des patients : 68 patients sont nés à terme, deux sont nés prématurément à 36SA.

L'encéphalopathie anoxo-ischémique a concerné six (06) patients ayant présenté un antécédent de souffrance néonatale avec un Apgar à 5 à 5minutes, dont un présente un ictère nucléaire et une infection à CMV.

Les patients étaient tous eutrophique par rapport à l'âge gestationnel y compris ceux qui sont nés prématurément.

7.1.4.2 Autres antécédents

Un antécédent neurologique pathologique est retrouvé chez trente-huit patients soit (54, 3 %) avant le début des spasmes, il s'agissait : de crises épileptiques : généralisée dans dix-sept cas (24,3%), crises partielles dans 10 cas soit (14,3%), 10 patients avaient une encéphalite ou une méningite soit 14,3%, et cinq soit 7,1% avaient des convulsions dans un contexte fébrile.

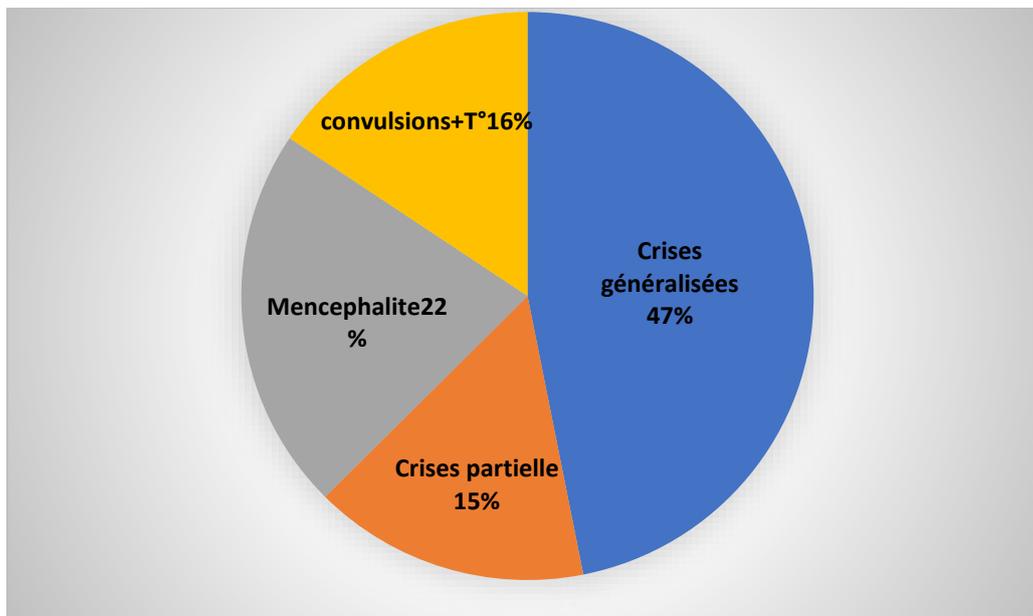


Figure 14 . Antécédents des patients avant les spasmes.

7.1.5. Age de début des spasmes

L'âge moyen de début des spasmes infantiles est de $7,86 \pm 8,86$ mois, avec une médiane de 6 mois et des extrêmes allant de 1 à 48 mois. Nous avons noté 2 pics de survenue des spasmes : un 1^{er} pic avant 4mois concernant 32 patients soit 47,7% des cas et un 2^{ème} pic entre 5 et 12mois concernant 22 patients soit 31,4% de la population étudiée.



Figure 15 . Répartition des patients selon l'âge de début des spasmes.

7.1.6. Développement psychomoteur avant les spasmes

Un développement normal a été noté chez 21 patients soit (30%). Dans les autres cas, il existe un retard du neurodéveloppement : léger chez 17 patients soit (24%) , modéré chez 10 patients soit (14%) et sévère chez 22 patients soit 31% .

RESULTATS

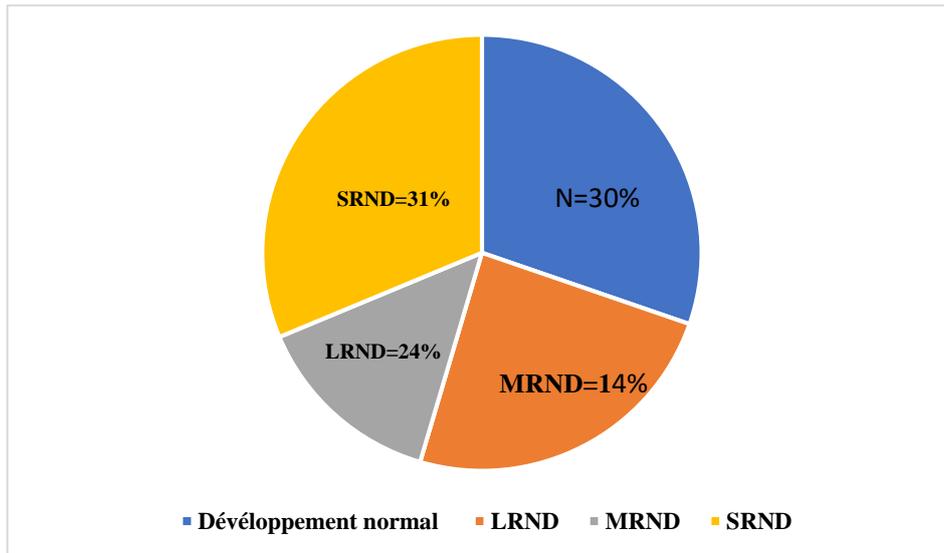


Figure 16 . Répartition des patients selon le développement psychomoteur avant les spasmes.

RND=Retard du neurodéveloppement, LRND=léger, MRND=modéré,

7.1.7. Anomalies de l'examen neurologique

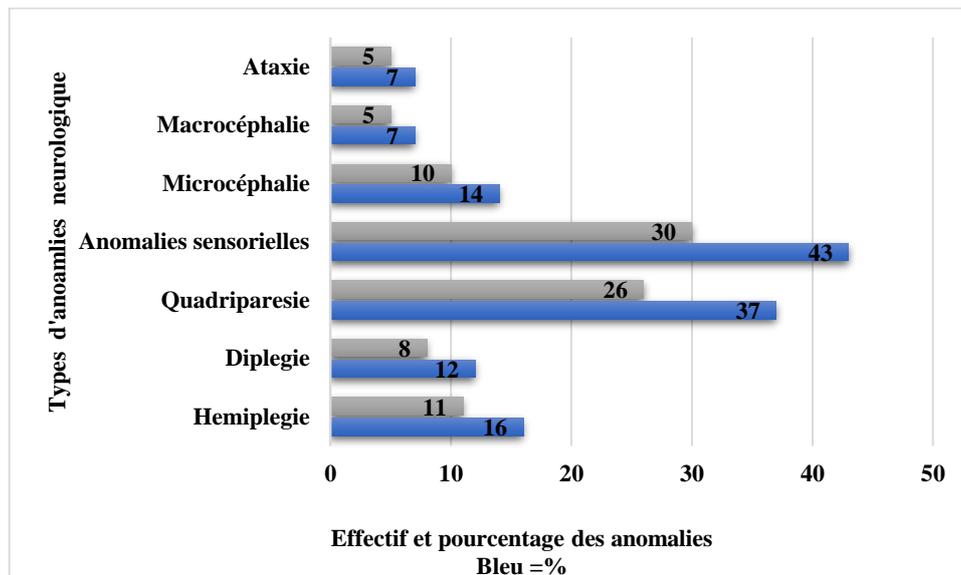


Figure 17 . Anomalies de l'examen neurologique

RESULTATS

Un patient peut avoir une ou plusieurs anomalies de l'examen neurologique. La paralysie cérébrale et les anomalies sensorielles dominent par leur fréquence avec respectivement 65% et 43%.

7.1.8. Le retard diagnostique ou thérapeutique

L'âge moyen de la consultation est de 30.37 mois. Trente-sept patients (52,9%, un peu plus de la moitié de notre population) ont consulté après l'âge de 24 mois. En sachant que l'âge moyen de début des spasmes est de 7,86 mois, il existe un retard diagnostique ou thérapeutique de 22,5 mois entre l'âge moyen lors de la première consultation et l'âge moyen de début des spasmes.

7.1.9. Caractéristiques démographiques et pathologiques des groupes d'étude

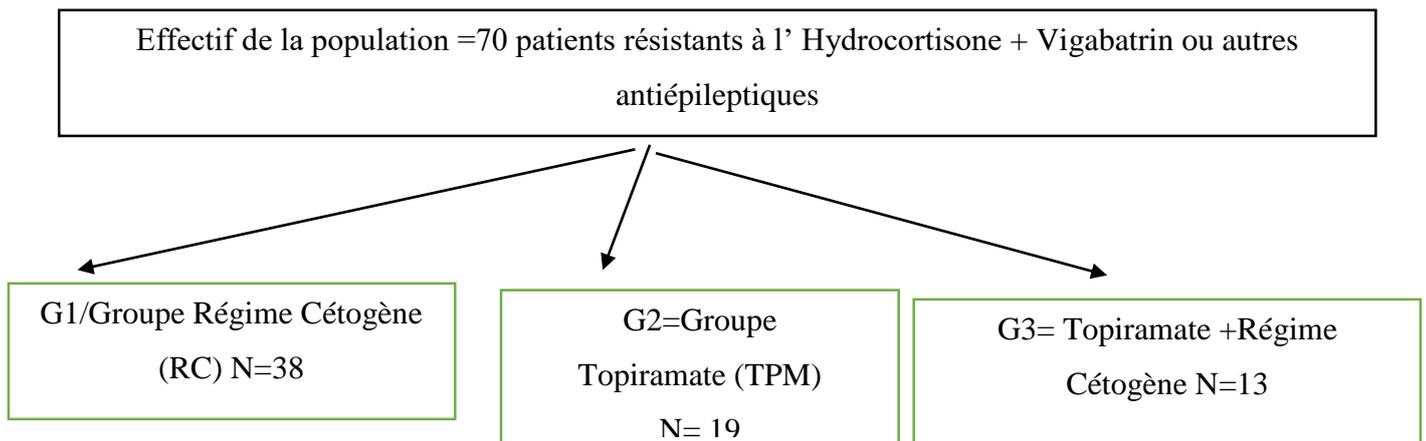


Figure 20. Répartition des patients selon les groupes d'étude.

RESULTATS

7.1.10. Age des patients à la première consultation dans G1,G2,G3

Tableau III . Age des patients à la première consultation selon G1,G2,G3

N (%)	G1(RC)	G2(TPM)	G3 (TPM+RC)
AGE MOYEN EN (MOIS)	35,66 ± 19,67	20,74 ±11,49	29 ± 19,54
	[5- 48]	[3- 48]	[3-60]
≤12	8 (21,0)	6 (31,6)	4 (30,8)
12-24	3 (7,8)	4 (21,0)	1 (7,7)
≥24	27 (71,0)	9 (47,4)	8(61,5)
TOTAL	38(100)	19(100)	13(100)

7.1.11. Sexe des patients dans G1, G2,G3

Tableau IV . Sexe des patients de G1, G2, G3

	G1(RC)	G2(TPM)	G3(TPM+RC)	TOTAL
M	22 [57,8%]	5 [26.3%]	10 [76,9%]	37 [52,9%]
F	16 [42,2%]	14 [73,7%]	3 [23,1%]	33 [47,1%]
SEX- RATIO	1,37	2,8	3,3	7,4
TOTAL	38(100%)	19(100%)	13(100%)	70(100%)

7.1.12. Antécédents des patients dans G1,G2,G3.

7.1.12.1 Antécédents néonataux dans G1, G2, G3

➤ **Dans le groupe cétoène :**

- 36 patients sont nés à terme et deux autres sont nés prématurément à 36 semaines
- Tous les enfants avaient un poids de naissance (PN) normal y compris les nouveau-nés prématurés.
- Un patient avait une microcéphalie
- Une encéphalopathie anoxo-ischémique a concerné six patients qui avaient un antécédent de souffrance néonatale avec un Apgar à 5 à 5minutes avec un enfant qui a présenté un ictère nucléaire et une infection à CMV.

➤ **Dans le groupe Topiramate :**

- Tous les enfants sont nés à terme avec un PN normal et un Apgar normal
- Un événement anténatal malformatif à type d'hydrocéphalie est noté chez 4 enfants.
- Trois patients avaient une dysmorphie orientant vers une cause génétique anténatale.

➤ **Dans le groupe Topiramate puis régime cétoène :**

- Tous les enfants sont nés à terme avec un PN normal et un Apgar normal.
- Un patient est né avec une microcéphalie anténatale.

7.1.12.2 Autres antécédents

➤ **Le groupe cétoène :**

Un antécédent de pathologie neurologique est retrouvé chez 16 enfants (42.1%) ; il s'agissait de crises convulsives généralisées chez 10 patients (26,3%), de crises partielles dans 6 cas (15,8%) et d'encéphalites ou de méningites 6 fois (15,8%). Aucun cas de convulsions fébriles n'a été observé.

RESULTATS

➤ **Le groupe Topiramate :**

Un antécédent neurologique est retrouvé chez 10 enfants (52,6%), il s'agissait de crises convulsives généralisées chez 4 patients soit 21%, de crises partielles dans un cas (5,3%) et de convulsions fébriles 5 fois (26,3%).

➤ **Le groupe Topiramate puis régime cétogène :**

Un antécédent neurologique est retrouvé chez 11 patients (84,6%), il s'agissait de crises convulsives généralisées chez 3 patients soit 23%, crises partielles dans un cas dans un cas (7,7%), d'encéphalites ou de méningites 2 fois (15,4%). Aucun cas de convulsions fébriles n'a été observé.

Tableau V . Antécédents neurologiques dans G1, G2, G3

N (%)	G1(RC)	G2(TPM)	G3 (TPM +RC)
CRISES GENERALISEES	10 (26,4)	4 (21,1)	3 (23 ,0)
CRISES PARTIELLES	8(21)	1 (5,2)	1 (7.7)
ENCEPHALITE / MENINGITE	8(21)	0 (0.0)	2 (15.4)
CONVULSIONS FEBRILES	0 (0,0%)	5 (26,3)	0 (0.0)
AUCUN ATCD	12 (31.6)	9 (47,4)	7(53,9)
TOTAL	38(100)	19(100)	13(100)

RESULTATS

7.1.13. Age de début des spasmes dans G1, G2, G3

Tab. VI. Age de début des spasmes de G1,G2,G3

n(%)	G1(RC)	G2(TPM)	G3 (TPM +RC)	P-VALUE
AGE MOYEN (MOIS)	9.13 ± 10.54 [1- 48]	6.89 ± 7.60 [1- 24]	5.54 ± 3.152 [1- 12]	
≤ 4	17 [44,7]	11 [57,8]	4 [30,8]	0.108
4-12	10 [26,3]	5 [26,3]	7 [53,8]	
12-24	3 [7,9]	3 [15,9]	0 [0,0]	
≥24	8 [21,1]	0[0,00]	2[15,4]	
TOTAL	38(100)	19(100)	13(100)	

La répartition des patients selon l'âge du début des spasmes ne montre pas de différence significative entre les trois groupes étudiés (p)

7.1.14. Neuro-développement avant les spasmes dans G1, G2, G3 :

Tableau VII . Retard du neuro-développement avant les spasmes G1,G2,G3

N (%)	G1(RC)	G2(TPM)	G3 TPM +RC)
DEVELOPPEMENT NORMAL	16 (42,1)	4 (21,1)	1 (7,7)
LRND	12 (31.5)	2 (10.5)	3 (23.1)
MRND	5 (13.2)	1 (5.2)	4 (30.7)
SRND	5 (13.2)	12 (63.2)	5 (38.5)
TOTAL	38(100)	19(100)	13(100)

LRND : retard léger du neurodéveloppements (RND), MRND = retard moyen du RND, SRND= retard sévère du RND

7.1.15. Anomalies de l'examen neurologique de G1, G2, G3

Concernant l'examen neurologique, nous avons analysé les anomalies les plus fréquemment observées : les paralysies cérébrales et les troubles sensoriels (tableau 9)

Tableau VIII . Anomalies de l'examens neurologique dans G1, G2,G3

N(%)	G1=RC	G2=TPM.	G3 TPM+RC	TOTAL
HEMIPARESIE	10 (26,3)	0(0,0)	4(30,8)	14(20)
QUADRI-PARESIE	13 (34,2)	13 (68,4)	4 (30,8)	30 (42,9)
ATTEINTE SENSORIELLE	13 (34,2)	5 (26,3)	4(30,8)	22 (31,4)
MICROCEPHALIE	2 (5,3)	1 (5,3)	1(7,6)	4 (5.7)
TOTAL	38(100)	19(100)	13(100)	70 100)

7.1.16.Retard thérapeutique dans G1, G2, G3

7.1.16.1.Retard thérapeutique dans le groupe G1

Le délai moyen entre le début des spasmes et le régime céto-gène est de 29.68 ± 20.51 mois avec une médiane de 30 mois et des extrêmes allant de 1 à 66 mois.

9 autres soit 23,7 % ont débuté le régime céto-gène avant un an, 8 entre un et deux ans et 21 patients ont débuté le régime après 24mois

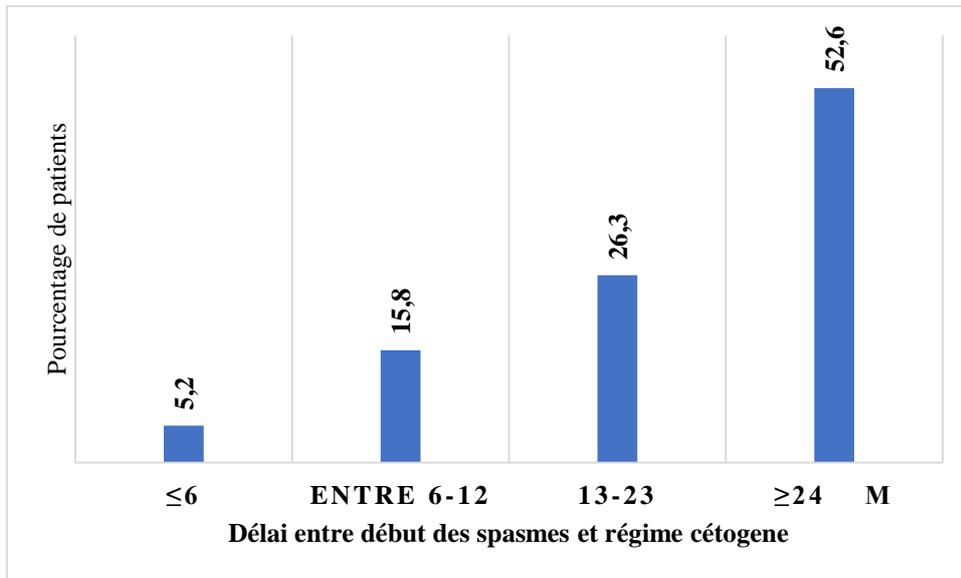


Figure 18 . Répartition des patients selon le délai avant le RC.

7.1.16.2.Retard thérapeutique dans le groupe G2(TPM)

Le délai moyen entre le début des spasmes et le début le Topiramate est de 14,6 mois \pm 10,9 mois et des extrêmes allant de 2 à 40mois.

Dix patients soit 52,7% ont débuté le Topiramate avant 1an, six patients soit 31,7% ont débuté le Topiramate entre un et deux ans, et uniquement 3patients soit 15,8% ont débuté le traitement après vingt-quatre mois.

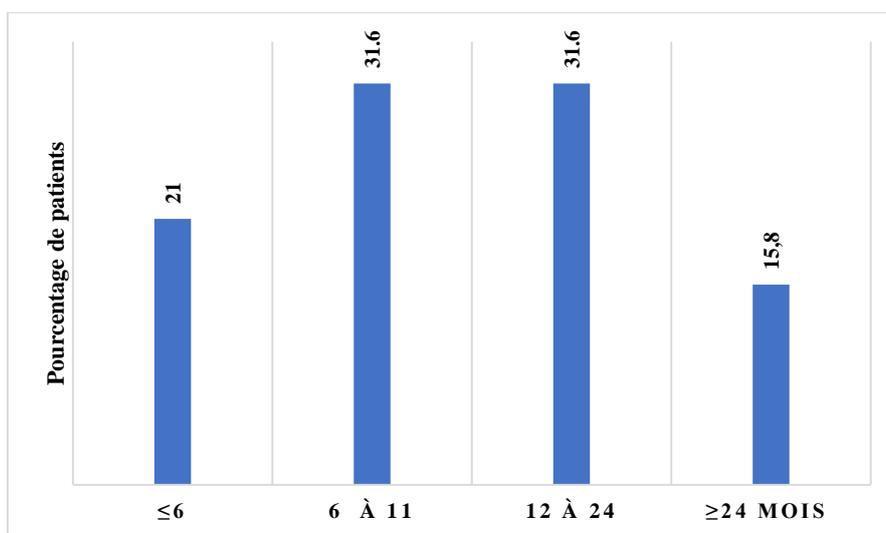


Figure 19 . Répartition des patients selon le délai avant le Topiramate

RESULTATS

7.1.12.3 Retard thérapeutique dans le groupe TPM+3mois puis RC

Le délai moyen entre le début des spasmes et le traitement par le Topiramate puis le régime cétogène est de 29,23 +/- 18,87 mois avec des extrêmes allant de 6 à 68 mois.

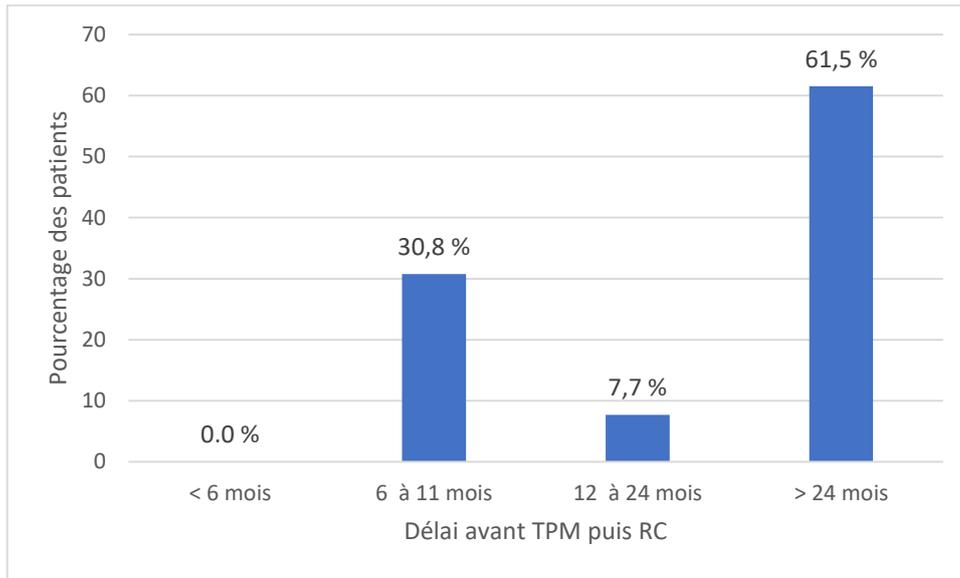


Figure 20 . Répartition des patients selon le délai avant TPM 3mois+RC

Tableau IX:Retard thérapeutique dans Les 3 Groupes

N(%)	G1(RC)	G2(TPM)	G3 (TPM +RC)
≤6MOIS	8 (21.1 %)	4 (21,0 %)	0 (0,0%)
6-11MOIS	1 (2,6)	6 (31,6 %)	4 (30,7 %)
12-24MOIS	8 (21.1 %)	6 (31,6 %)	1 (7,6 %)
≥24mois	21 (55,2)	3(15,8 %)	8(61,5 %)
TOTAL	38(100 %)	19(100 %)	13(100 %)

7.2. Aspects électro-cliniques de la population étudiée

Les aspects cliniques sont obtenus à travers l'enregistrement en consultation des crises par Vidéo ou sur les Smartphones des parents.

L'EEG critique n'a pu être réalisé que chez 5 patients.

L'EEG inter critique a été effectué chez tous les enfants ; différents aspects ont été objectivés : hypsarythmie typique et atypique ou aspect non hypsarythmique avec des foyers lents hémisphériques, focaux ou généralisés.

Les caractéristiques cliniques et pour cinq patients cliniques et électriques des spasmes ont pu être précisés : le nombre de salves de spasmes, le nombre de spasmes dans une salve, le nombre de single spasme, le type de spasmes en flexion ou en extension, leur caractère symétrique ou asymétrique ainsi que l'association ou non à une crise partielle.

7.2.1. Le type de spasmes

Les spasmes étaient fléchisseurs chez 46 patients (65,7%) et extenseurs 24 fois (34,3%).

Les spasmes étaient asymétriques dans 78,6% des cas et symétriques chez 21,4% des patients.

7.2.2. Le nombre de salves avant les thérapeutiques

Le nombre de salves de spasmes et le nombre de spasmes dans une salve de spasme avant l'application des trois schémas thérapeutiques était le suivant :

- Le nombre moyen de salves de spasmes avant le régime cétoène est de 4.82 ± 3.772 , avec une médiane de 4 et des extrêmes allant de 2 à 20.
- Le nombre moyen de spasmes avant le régime cétoène est de 12.71 ± 14.275 , avec une médiane de 6 et des extrêmes allant de 2 à 60.
- Le nombre moyen de salves de spasmes avant le Topiramate est de 4.69 ± 3.01 , avec une médiane de 4 et des extrêmes allant de 2 à 12.
- Le nombre moyen de spasmes avant Topiramate est de 6.71 ± 6.788 ; une médiane de 3 et des extrêmes allant 1 à 20.

7.2.3. Les crises partielles associées

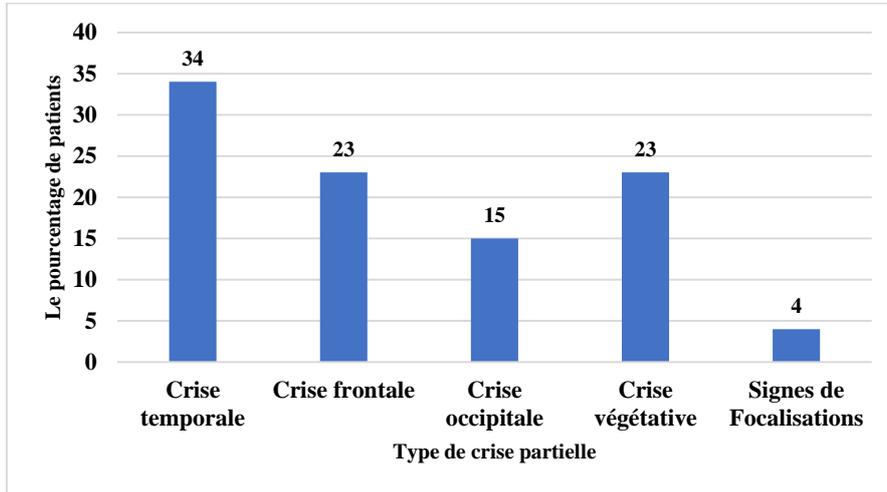


Figure 21 . Les crises partielles associées aux spasmes.

7.3. L'EEG inter critiques de la population étudiée

7.3.1. Hypsarythmie

L'hypsarythmie a été observée chez 56 patients uniquement soit 80% des cas.

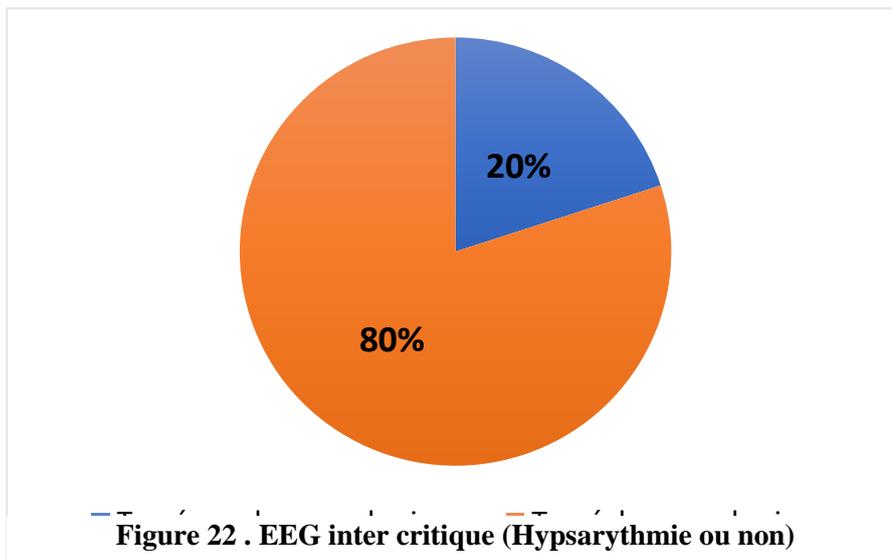


Figure 22 . EEG inter critique (Hypsarythmie ou non)

7.3.2. Hypsarythmie typique / atypique

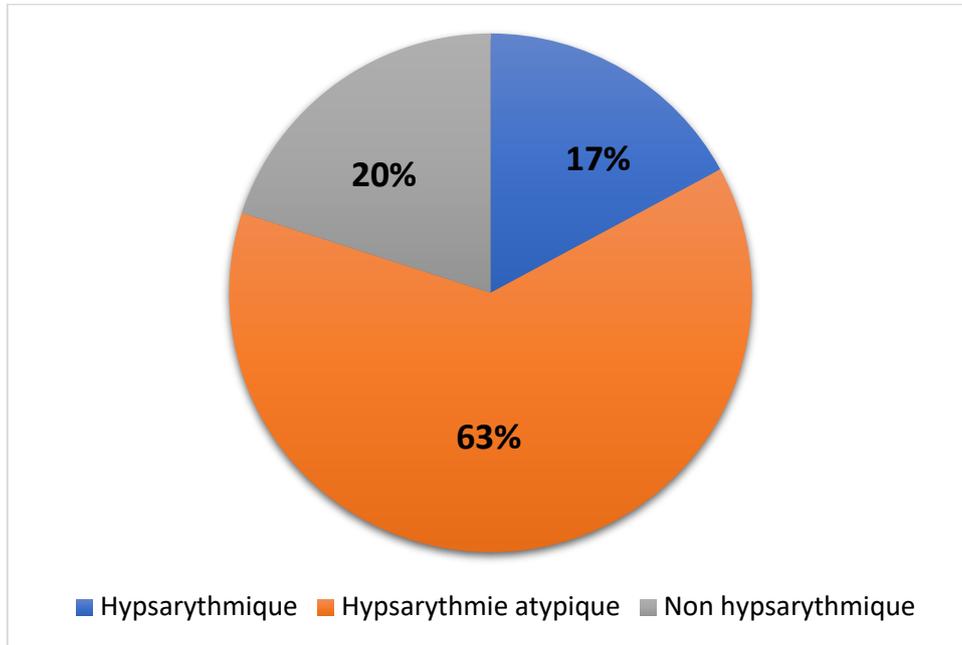


Figure 23 . Hypsarythmie à l'EEG

7.3.3. Les types d'hypsarythmie dans la population étudiée

L'hypsarythmie atypique encore appelée hypsarythmie modifiée par un traitement ou par une étiologie a été observée chez 44 patients soit 62,8% ; elle se traduit par différents aspects :

- Des pointes amples généralisées = 34 patients soit 48,6% des cas ;
- Une hypsarythmie atypique généralisée avec des pointes hémisphériques ou hypsarythmie hémisphérique = 8 patients soit 11,4% des cas ;
- Des pointes focalisées ou hypsarythmie focalisée = 2 patients soit 2,9% des cas .

RESULTATS

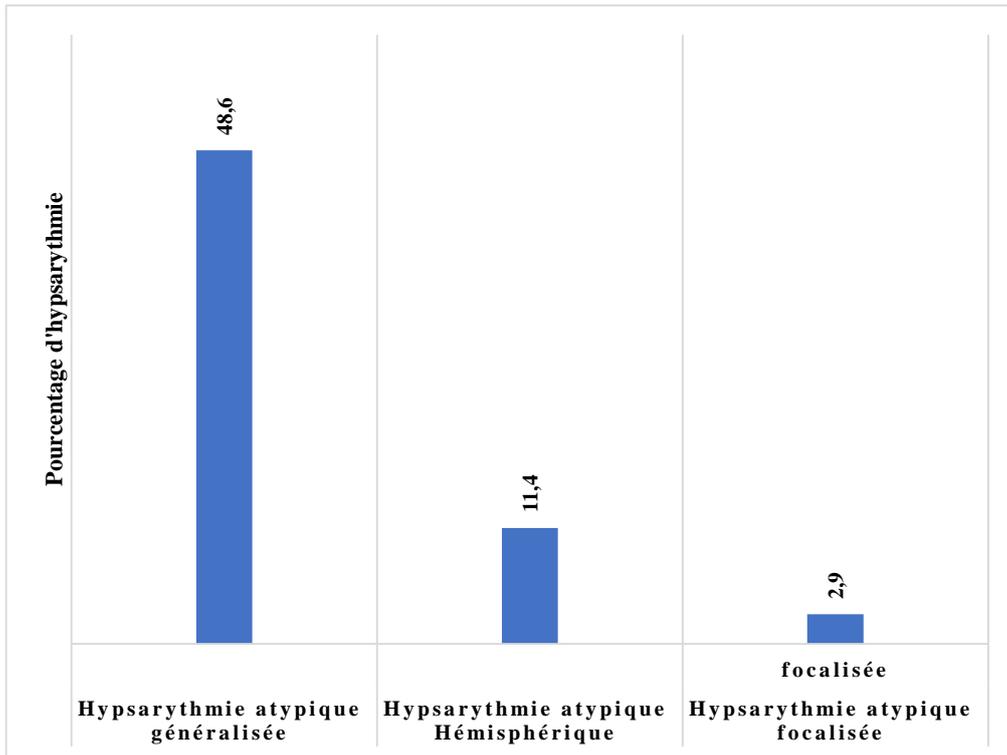


Figure 24 . Hypsarythmies atypiques (%).

7.3.4. L'EEG inter critique avec ou sans des foyers lents

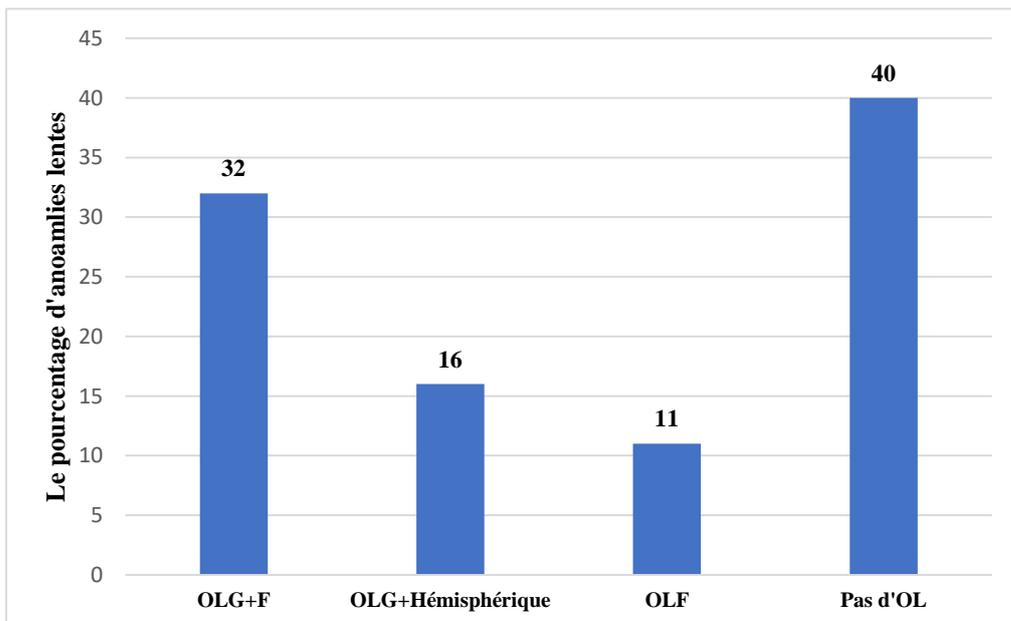


Figure 25 . foyers lents inter critiques dans la population étudiée (%)

7.4. Aspects électro cliniques des spasmes dans G1, G2, G3.

Tableau X . Type de spasmes dans G1,G2,G3

N (%)	G1(RC	G2(TPM)	G3 (TPM+RC)	TOTAL
FLEXION	27(71,1)	10(52,6)	9(69,2)	46 (65,7)
EXTENSION	11(28,9	9(47,4)	4(30,8)	24 (34,3)
TOTAL	38(100)	19(100)	13(100)	70 (100)

Tableau XI . Symétrie des spasmes dans G1,G2,G3

N(%)	G1(RC)	G2(tpm)	G3 (tpm+Rc)	TOTAL
ASYMETRIQUE	32 (84,3)	12 (63,2)	11(84,6)	55 (78,6)
SYMETRIQUE	6 (15,7)	7(36,8)	2 (15,4)	15 (21,4)
TOTAL	38 (100)	19 (100)	13 (100)	70(100)

Tableau XII . EEG inter critique avec ou sans hypsarythmie dans G1,G2,G3

N(%)	G1(RC)	G2(TPM)	G3(TPM +RC)
HYPSARYTHMIE ATYPIQUE	18(47,3)	9(47,4)	7(53,8)
HYPSARYTHMIE TYPIQUE	2(5,2)	7(36,9)	3(23,1)
HYPSARYTHMIE HEMISPHERIQUE	8(21,0)	0(0.0)	0(0.0)
HYPSARYTHMIE FOCALISEE	1(2,6)	1(5,2)	0(0,0)
NON HYPSARYTHMIQUE	9(24)	2(10,5)	3(23,1)
TOTAL	38(100)	19(100)	13(100)

7.5. Étiologies

7.5.1. Etiologies des spasmes dans la population étudiée

Pour identifier une étiologie, on a procédé à une enquête comportant une anamnèse, un examen clinique complet et des examens paracliniques. Ces derniers sont demandés en fonction de l'orientation fournie par l'interrogatoire et l'examen somatique.

- Une IRM cérébrale initiale est systématiquement demandée chez tous les patients.
- Un contrôle de l'IRM ou SpectroIRM a été demandé à 24mois, si 1^{er} IRM était normale.
- Des sérologies virales avec la recherche d'un pic oligo-clonal dans le LCR, sont demandés en cas de suspicion d'une séquelle d'une encéphalite.
- Un bilan métabolique est demandé si les l'anamnèse est en faveur d'une maladie métabolique et lorsque l'IRM est normale.
- Un bilan génétique est réalisé si l'IRM et le bilan métabolique sont normaux.

Les spasmes infantiles étaient symptomatiques dans 100%.

7.5.1.1 Lésions cérébrales à l'IRM

L'IRM cérébrale était normale chez 14 patients soit 20% et anormale chez 56 patients soit 80%.

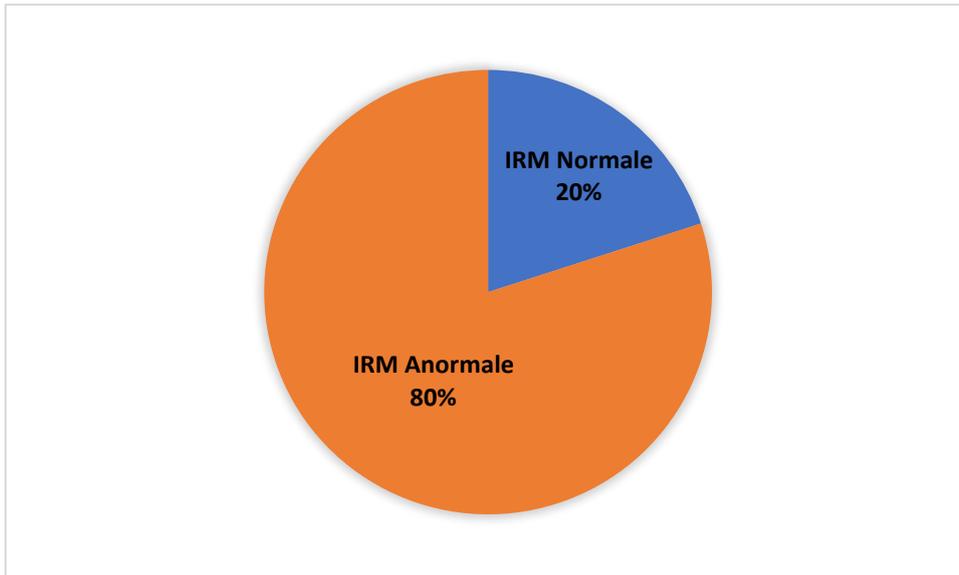


Figure 26 . IRM cérébrale

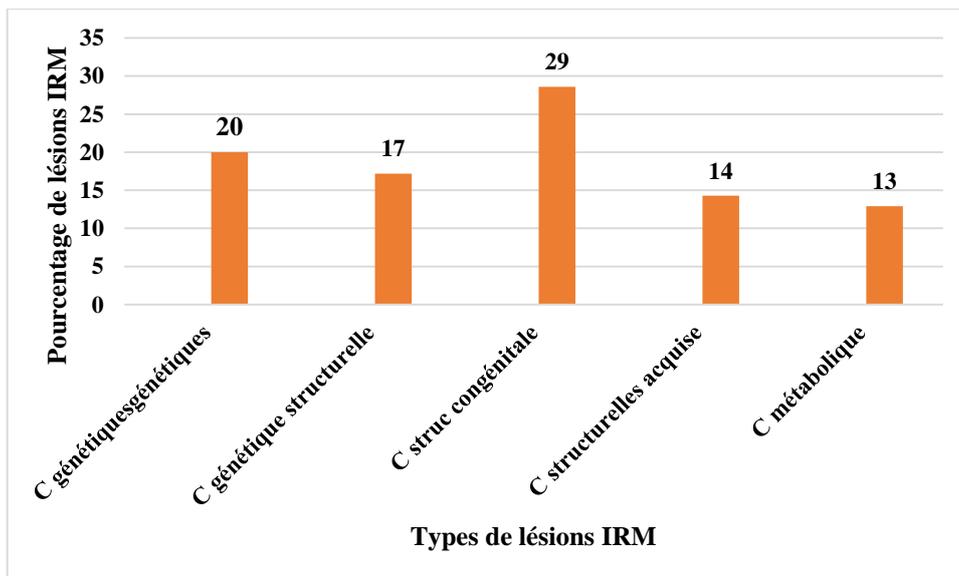


Figure 27 . Types de lésions retrouvées à l'IRM cérébrale

7.5.1.2 Etiologies infectieuses

Un bilan infectieux a été réalisé chez 7 patients, il a permis de retenir les étiologies suivantes :

- Une encéphalite herpétique avec sérologie HSV1 positive,
- Une encéphalite néonatale à CMV avec PCR positive chez un ancien prématuré.
- Un cas de PESS = Panencéphalite Subaiguë de Von Bogart (Synthèse intrathécale d'immunoglobulines IGG anti rougeole).

7.5.1.3 Etiologies métaboliques

- Un déficit en transporteur intracérébral du glucose (Glu 1) a été identifié dans 2 cas sur la ponction lombaire avec un rapport glucorachie sur glycémie = 0,46 dans un cas et = 0 dans un autre cas.
- Le rapport lactates sur pyruvate a été réalisé dans 10 cas ; il était inférieur à 15 chez un enfant, orientant le diagnostic vers un déficit en pyruvate déshydrogénase et supérieur à 20 dans quatre fois ce qui était en faveur d'une mitochondriopathie, d'ailleurs confirmée par une élévation de valine et de proline à la chromatographie des acides sanguins.
- Un déficit en biotine a été également diagnostiqué sur la chromatographie des acides aminés sanguins et le profil des acyl carnitines.

7.5.1.4 Etiologies génétiques

- Les différents tests génétiques utilisés : un caryotype avec méthode Fisch, séquençage d'Exome ont permis d'identifier les étiologies suivantes :
 - Deux syndromes de Turner (méthode Fish)
 - Deux cas d'encéphalopathie épileptique génétique : CDKL5 et syndrome de Rett avec mutations des gènes CDKL5 et MECP2.
- Un cas de sclérose tubéreuse de Bourneville a été diagnostiquée devant les taches achromiques, les kystes rénaux et les tuber corticaux à l'IRM.

RESULTATS

- Des causes génétiques ont été retenues en se basant sur la clinique (la dysmorphie faciale), l'aspect thêta delta à l'EEG et également sur le phénotype génétique établi par le médecin généticienne. Ainsi, les étiologies identifiées ont été :
 - Une épilepsie frontale = 3cas,
 - Une Lissencéphalie = 2cas,
 - Un syndrome de PEHO = 1 cas
 - Une cause génétique très probable (dysmorphie faciale + microcéphalie avec IRM normale) = 2cas.
- Le reste des causes génétiques ,ont le phénotype génétique ,réconforté par l'avis de la généticienne ,sans réalisation de bilan génétique.

7.5.1.5 Etiologies Identifiées

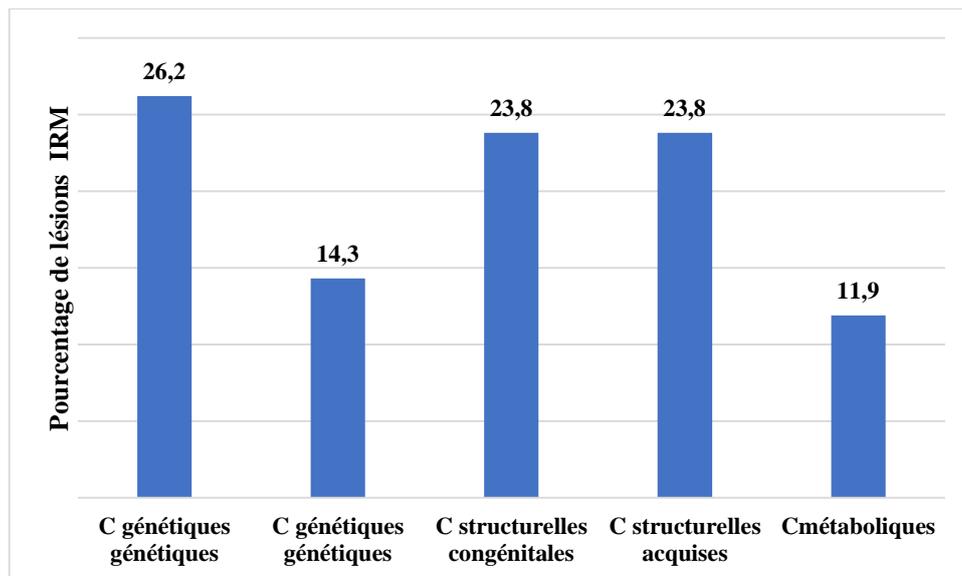


Figure 28 . Etiologies identifiées.

Etiologies de G1, G2, G3

7.5.1.6 Les lésions cérébrales à l'IRM dans G1, G2, G3

Tableau XIII . Lésions cérébrales à l'IRM selon les groupes

N (%)	G1(RC)	G2(TPM)	G3 (RC+TPM)	TOTAL
IRM NORMALE	12 (31,5 %)	8(42.6%)	5 (38,4%)	24
ATROPHIE CORTICO-SOUS CORTICALE	2 (5,2 %)	7 (36.9%)	1 (7,7%)	10
ATTEINTE DES NOYAUX GRIS CENTRAUX	12 (31,5%)	1 (5,2%)	2 (5,3%)	16
ATTEINTE SOUS TENTORIALE	0 (0,0%)	1 (5,3%)	2 (15,4%)	3
FOYER TEMPORAL	12 (31,6%)	1 (5,3%)	3 (23,0%)	16
LEUCODYSTROPHIE	0 (0.0%)	1 (5,3%)	0 (0.0%)	1
TOTAL	38 (100%)	19 (100%)	13 (100%)	70

7.5.1.7 Étiologies identifiées dans G1, G2, G3

Tableau XIV . Etiologies dans G1, G2, G3.

N (%)	G1(RC)	G2(TPM)	G3 (TPM + RC)	Total
CAUSES GENETIQUES GENETIQUE	10 (26,3 %)	8 (42 %)	6(46,1 %)	24
CAUSES GENETIQUES STRUCTURELLES	4 (10,6 %)	4 (21.1 %)	0 (0.0 %)	8
CAUSES STRUCTURELLES CONGENITALES	3 (7,8 %)	6 (31,6 %)	1 (7,7 %)	10
CAUSES STRUCTURELLES ACQUISES	15 (39,5 %)	1 (5,2 %)	4 (30,8 %)	20
CAUSES METABOLIQUES	6 (15,8 %)	0(0,0 %)	2 (15,4 %)	8

RESULTATS

TOTAL	38 (100)	19 (100)	13 (100 %)	70
--------------	----------	----------	------------	----

7.6. Le nombre moyen d'antiépileptique avant traitement dans la population générale

Le nombre moyen d'antiépileptiques reçus avant la mise en route du traitement = 2.64 ± 0.7 avec des extrêmes allant de 1 à 4.

7.7. Le nombre d'antiépileptique avant traitement dans G1,G2,G3

Tableau XV . Le nombre moyen d'AE avant le traitement de G1, G2, G3.

	G1(RC)	G 2(TPM)	G 3 (TPM+RC)	POPULATION ETUDIEE
N (MOY)	2.66 ± 0.7	2.67 ± 0.60	2.30 ± 0.48	2.64 ± 0.7
D'AE	[2- 4]	[1-3]	[1-5]	[1- 4]

8. EVALUATION DE LA REPONSE AU TRAITEMENT

Pour évaluer l'efficacité du traitement, on a tenu compte de la fréquence des crises. Une réponse complète ou un bon répondeur correspond à une réduction de crises de plus de 50%. Lorsque celle-ci se situe entre 90 à 100%, on parle de patient libre de crises.

Nous avons fait cette évaluation à 1mois et 3 mois (réponse primaire) et à 12 mois (réponse secondaire).

L'efficacité thérapeutique a été également évaluée à 12 mois en analysant l'aspect EEG inter critique et le neurodéveloppement des patients.

8.1. Réponse primaire

8.1.1. Régime cétogène à 1mois

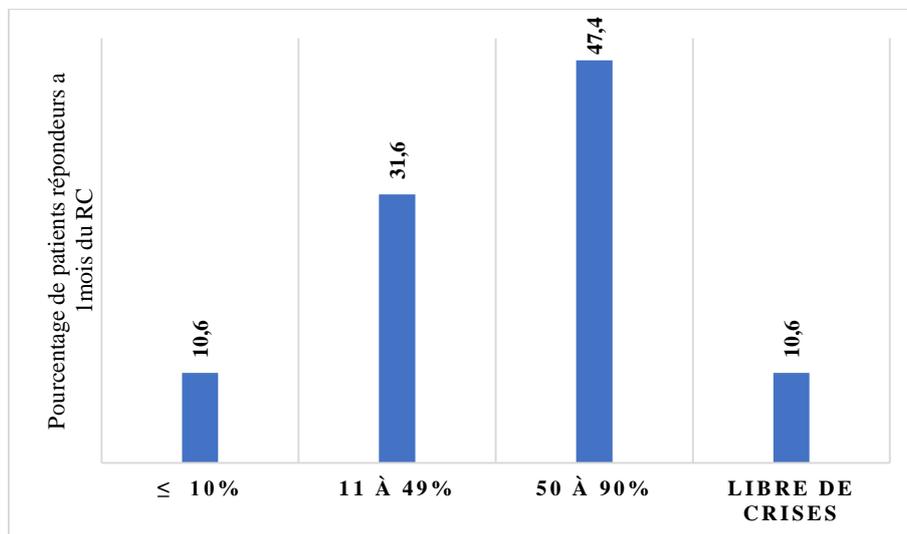
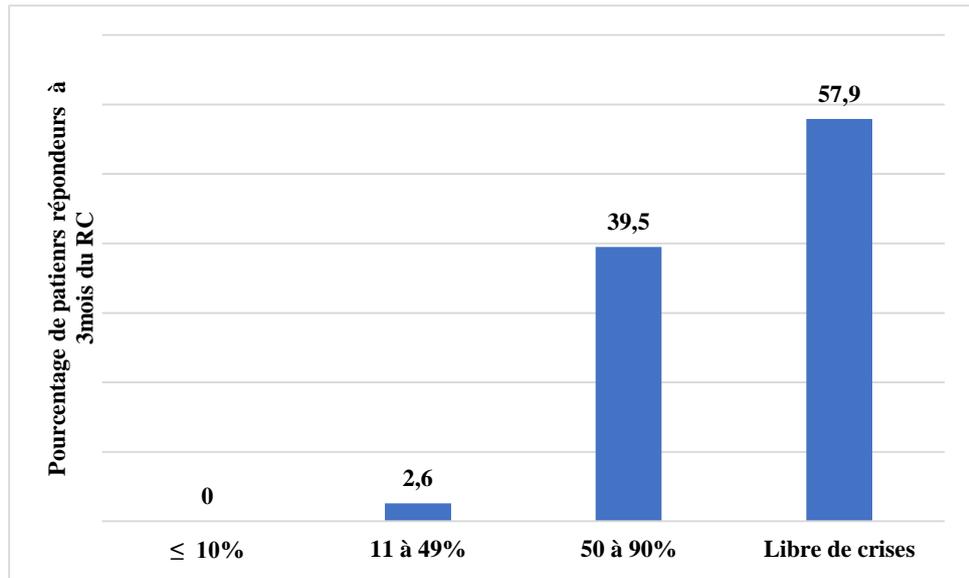


Figure 29 . Réduction des salves de spasmes à 1mois du RC (%)

8.1.2. Régime Cétogène à 3mois



8.1.3. Topiramate à 1 mois

Figure 30 . Réduction des salves de spasmes à 3 mois du RC (%).

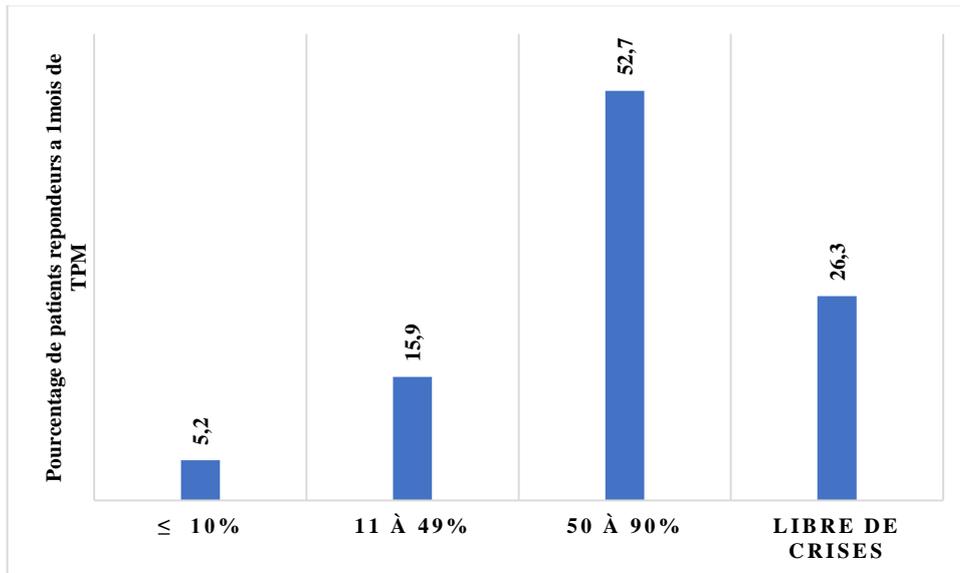


Figure 31 . Réduction des salves de spasmes à 1M du TPM(%).

8.1.4. Topiramate à 3mois

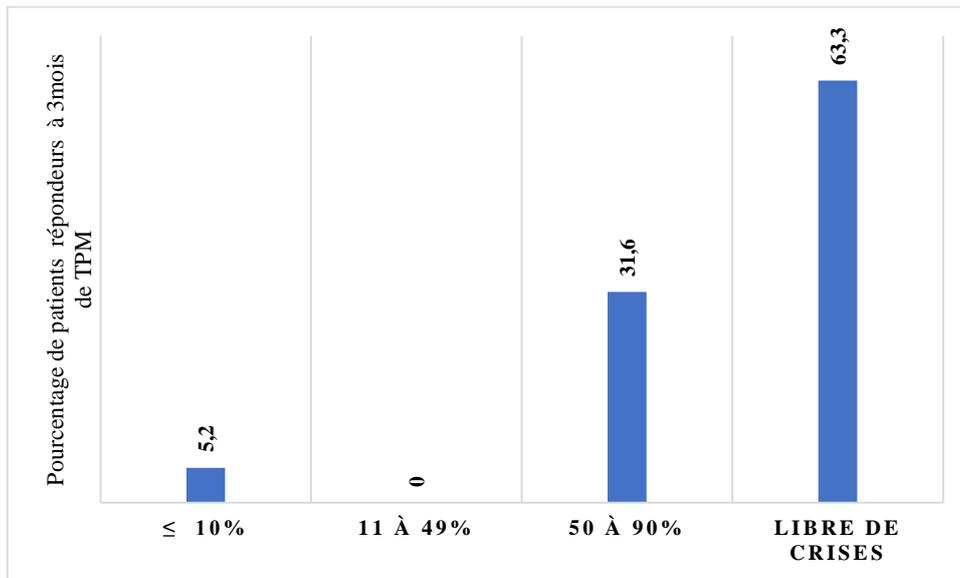


Figure 32 . Réduction des salves de spasmes à 3 mois du TPM (%)

8.1.5. Topiramate à 1mois puis régime cétogène

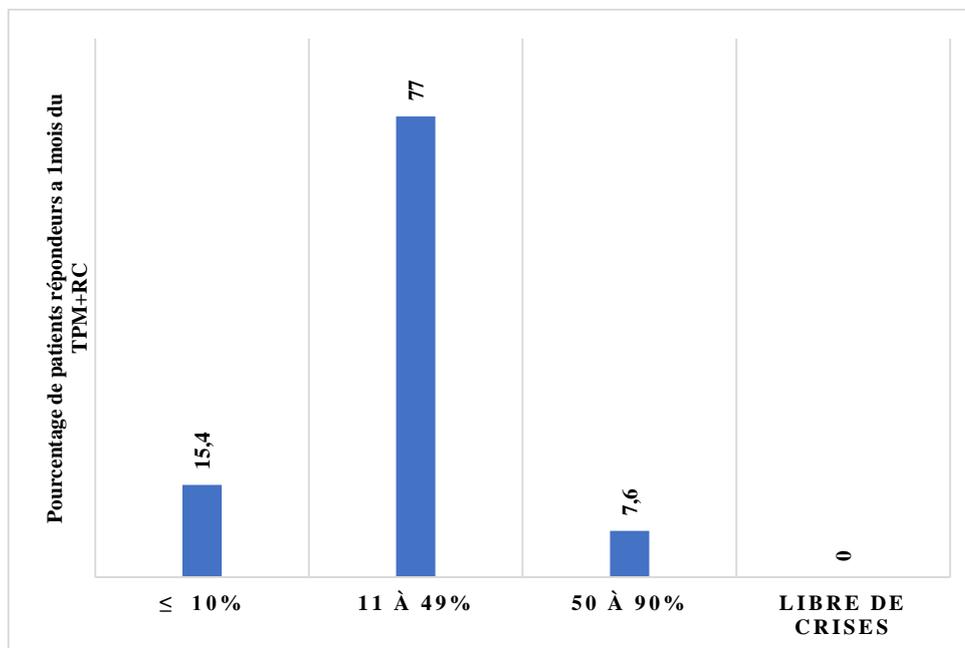


Figure 33 . Réduction de salves de spasmes à 1mois du TPM+RC (%)

8.1.6. Topiramate à 3mois puis RC

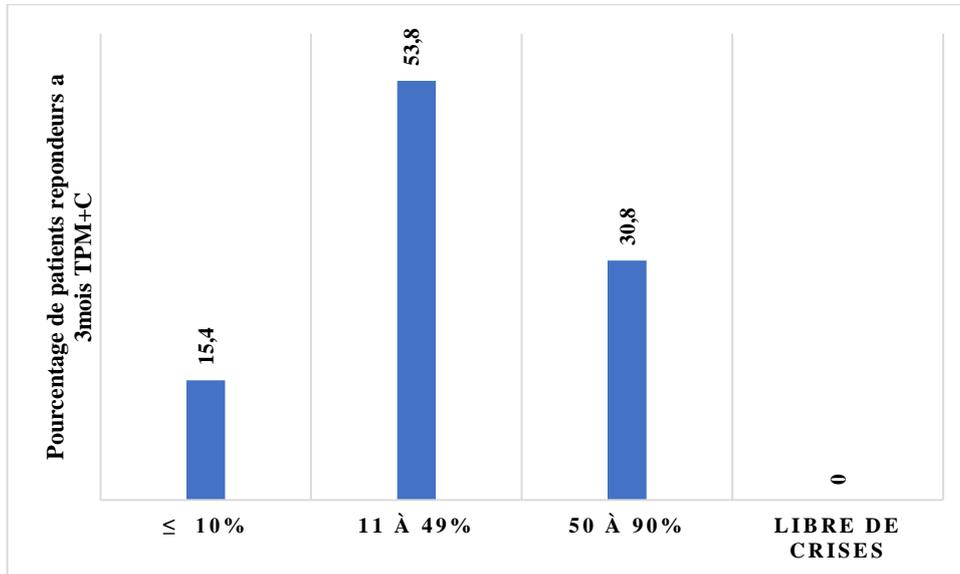


Figure 34 . Réduction des salves de spasmes à 3mois du TPM+RC (%)

8.1.7. Comparaison de la réponse primaire à 1mois dans G1, G2,G3

Tableau XVI . Comparaison de la réponse primaire à 1mois entre les trois groupes

Réduction des crises	G1(RC)N (%)	G2 (TPM)N (%)	G3 (TPM 3mois / RC)N (%)
< 10%	4(10,6)	1 (5,2)	2 (15,4)
10% à 49%	12 (31,6)	3 (15,9)	10 (77)
50 % à 89%	18(47,4)	10 (52,7)	1 (7,6)
Libre de crises	4(10,6)	5 (26,3)	0 (0,0%)
Total	38(100)	19(100)	13(100)
p-value	0.013	0.0001	

8.1.8. Comparaison de Réponse primaire à 3 mois dans G1,G2,G3

Tableau XVII . Comparaison de la réponse à 3mois entre les trois Groupes

Réduction des crises	G1(RC) N (%)	G2(TPM) N(%)	G3 (TPM 3mois / RC) N(%)
≤ 10%	0(0,0)	1 (5,2)	2 (15,4)
10% à 49%	1(2,6)	0 (0,0)	7 (53,8)
50 % à 89%	15(39,5)	6 (31,6)	4 (30,8)
Libre de crises	22(57,9)	12 (63,3)	0 (0,0%)
Total.	38(100)	19(100)	13(100)
p-value	0.044	0.0001	

8.2. Réponse secondaire à 12mois

8.2.1. Régime cétogène

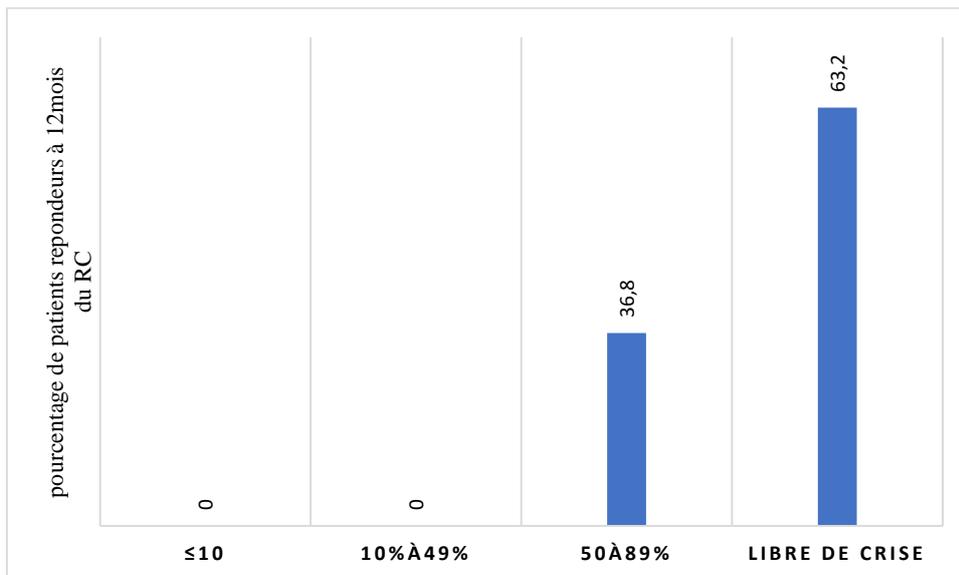


Figure 35 . Réduction de salves de spasmes à 12mois du RC (%).

8.2.2. Topiramate

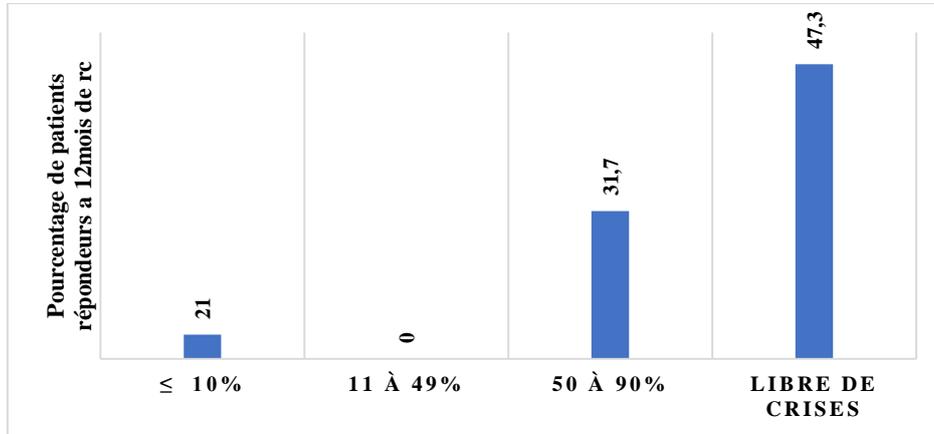


Figure 36 . Réduction des salves de spasmes à 12mois du Topiramate (%)

8.2.3. Topiramate 3 mois puis RC

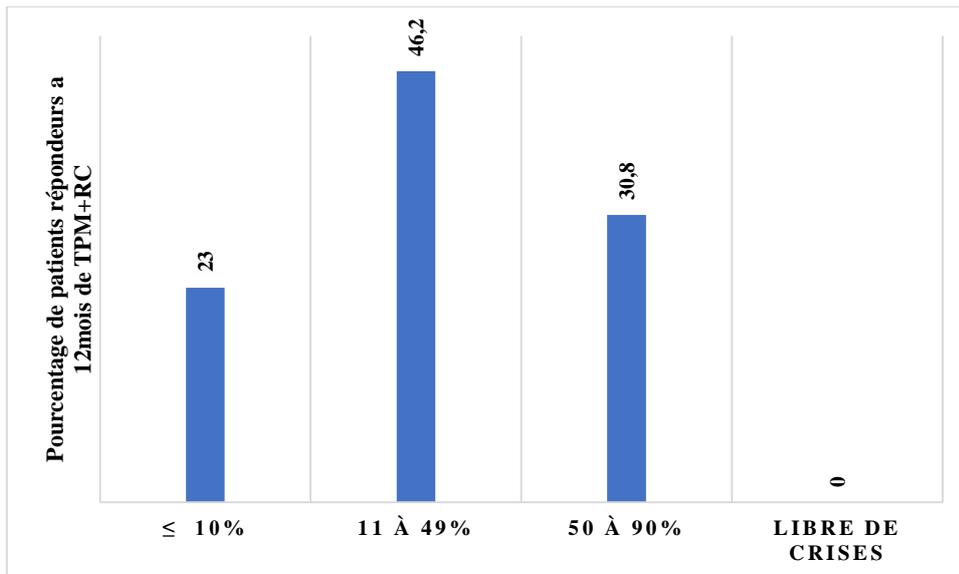


Figure 37 . Réduction des salves de spasmes à 12mois du TPM+RC (%).

8.2.4. Comparaison de Réponse secondaire à 12 mois dans G1, G2, G3

Tableau XVIII . Comparaison de la réponse secondaire à 12mois entre les trois groupes

Réduction des crises	G1(RC)	G2(Topiramate)	G3 (TPM 3mois / RC)
	N(%)	N(%)	N (%)
<10%	0 (0,0%)	4 (21)	3 (23)
10% à 49%	0 (0,0)	0 (0.0)	6 (46,2)
50 % à 89%	14 (36,8)	6 (31,7)	4 (30,8)
Libre de crises	24 (63,2)	9 (47,3)	0 (0,0%)
Total	38 (100)	19 (100)	13(100)
p-value	P=0,0001	P=0,0001	

8.3. Réponse primaire et secondaire dans G1,G2, G3

8.3.1. Régime cétoène

Tableau XIX . Réductions des salves de crises à 1, 3 et 12mois du RC.

Réduction des crises	1 mois de RC	3 mois de RC	12 mois de RC
	N (%)	N (%)	N (%)
< 10%	4(10,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
10% à 49%	12(31,6)	1(2,6)	0 (0,0)
50 % à 89%	18 (47,4)	15(39,5)	14 (36,8)
Libre de crises	4 (10,6)	22(57,9)	24 (63,2)
Total	38(100)	38(100)	38(100)
p-value	0.0001	0,0001	

RESULTATS

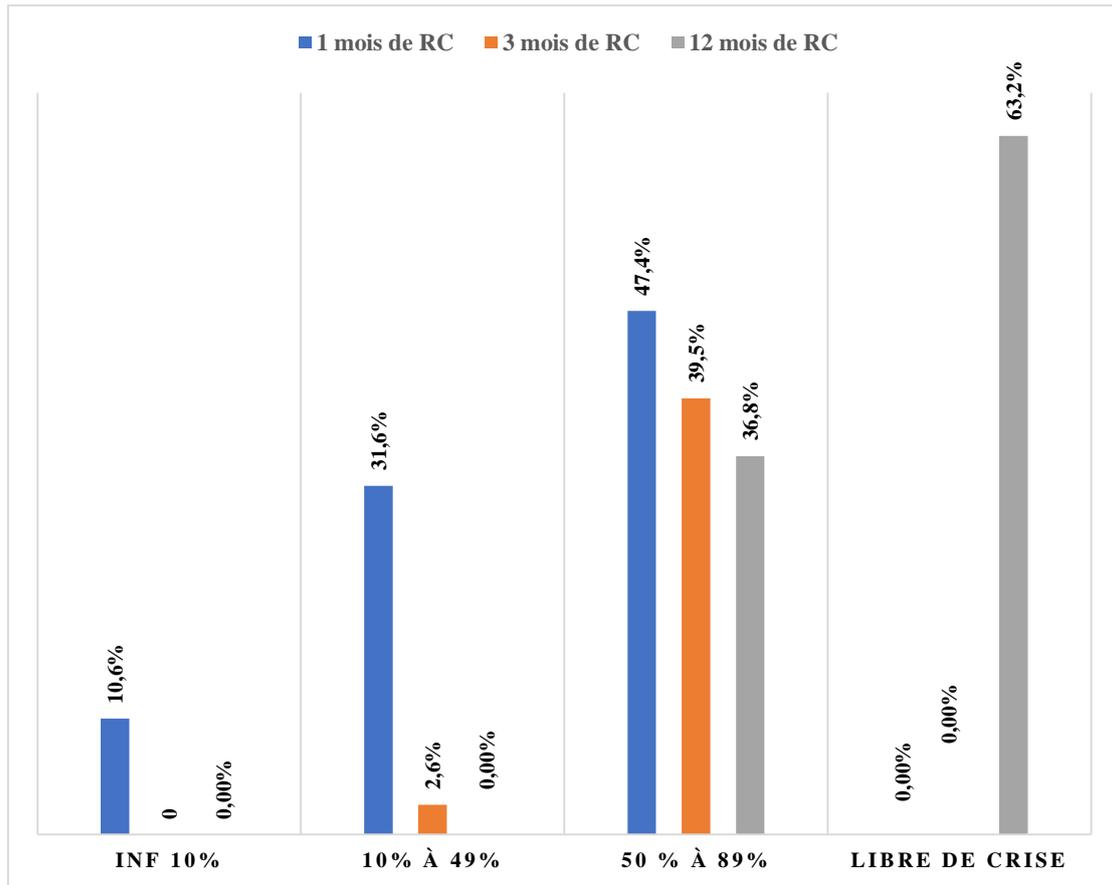


Figure 38 . Réduction des salves de spasmes à 1, 3, 12 mois de RC

8.3.2. Topiramate

Tableau XX . Réduction des salves de spasmes à 1, 3 et 12mois de Topiramate.

Réduction des crises	1 mois de TPM N (%)	3 mois de TPM N (%)	12 mois de TPM N (%)
< 10%	1(5,2)	1 (5,2)	4 (21)
10% à 49%	3(15,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
50 % à 89%	10 (52,7)	6 (31,6)	6 (31,7)
Libre de crises	5(26,3)	12 (63,3%)	9 (47,3)
Total	19(100)	19(100)	19(100)
p-value		0.030	0.0001

RESULTATS

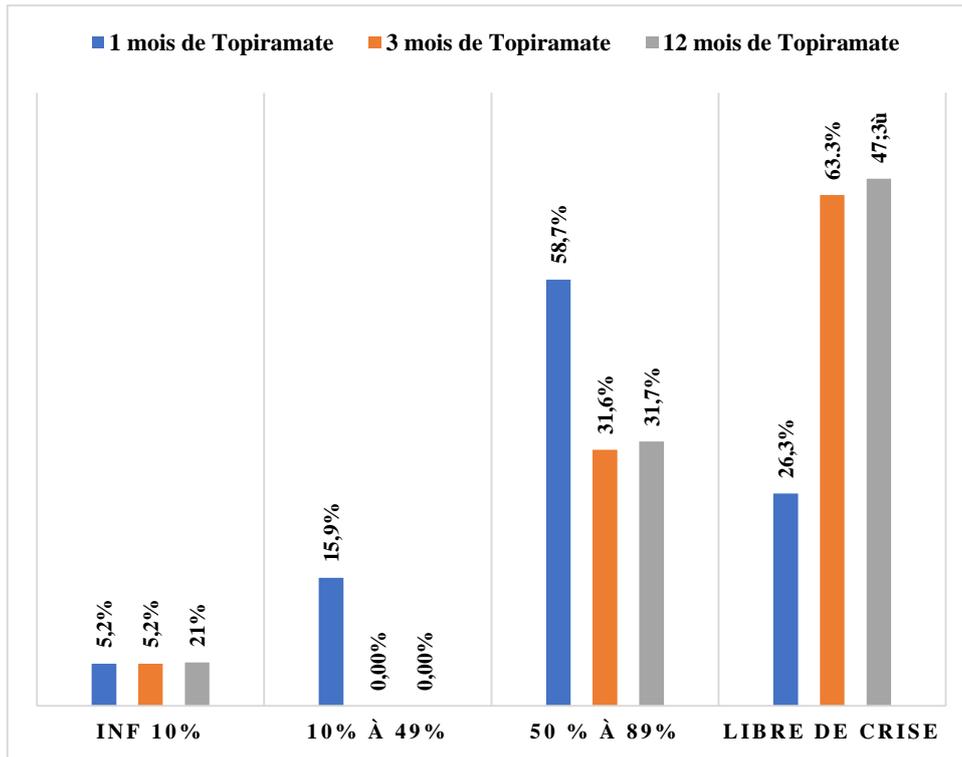


Figure 39 . Réduction des salves de spasmes à 1, 3, 12 mois de TPM

8.3.3. Topiramate 3mois puis RC

Tableau XXI . Réduction de salves de spasmes à 1,3 et 12mois du TPM+RC.

Réduction des crises	1 mois de TPM /RC	3 mois de TPM /RC	12 mois de TPM /RC
	N(%)	N(%)	N(%)
<10%	2 (15,4)	2 (15,4)	3 (23)
10% à 49%	10 (77)	7 (53,8)	6 (46,2)
50 % à 89%	1 (7,7)	4 (30,8)	4 (30,8)
Libre de crises	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Total	13(100)	13(100)	13(100)
p-value		0.005	0.001

RESULTATS

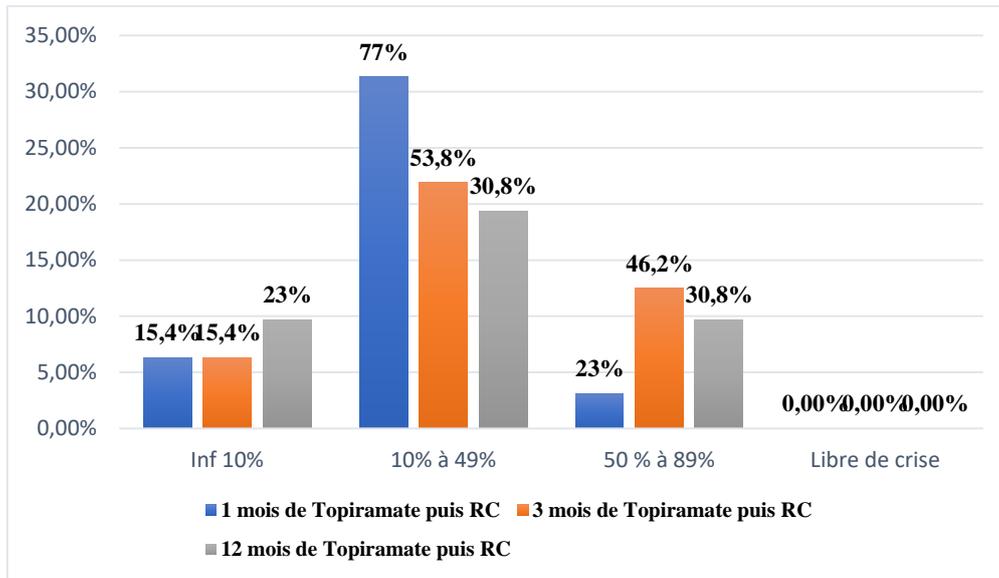


Figure 40 . Réduction des salves de spasmes à 1, 3, 12 M de topiramate + RC

8.4. Evaluation de l EEG inter critique à 12 mois

Tableau XXII . EEG à 12 mois de traitement dans les trois groupes

	G1 (RC)	G2(TPM)	G3 (TPM3 mois / RC)
	N (%)	N (%)	N (%)
Non	30(30)	3(15.7)	3(23)
Hypsarythmique			
Hypsarythmique	2(5.2)	2(10,5)	2 (15.3)
Ondeslentes hémisphérique	8(21.0)	8(42.10)	2(15.3)
Ondeslentes focalisées	5(13.1)	5(26,3)	4(30.7)
Ondes lentes diffuses	1(2.6)	1(5.2)	2(15.3)
p-value			0,04

RESULTATS

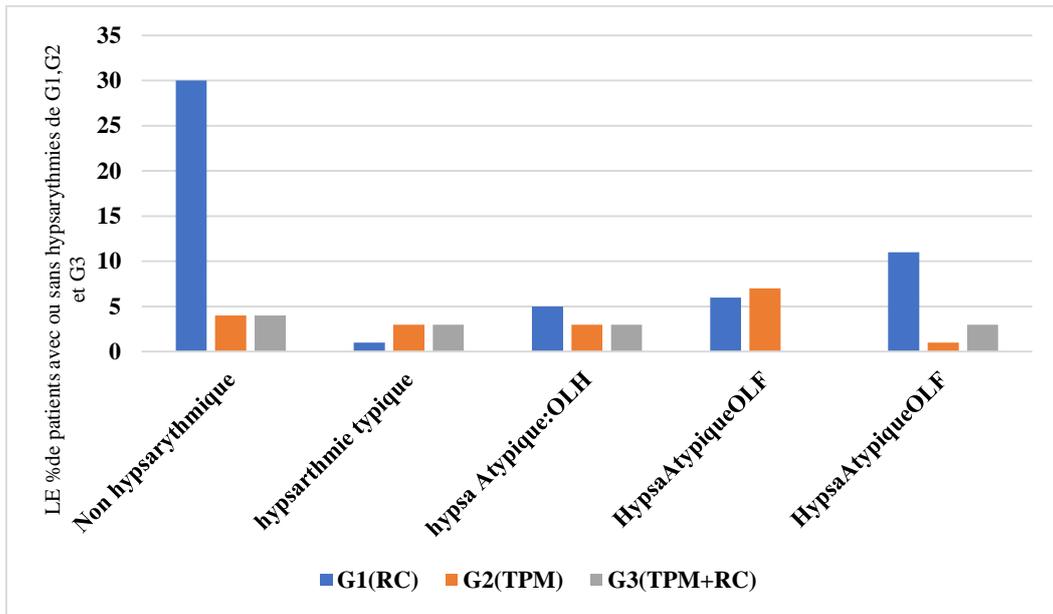


Figure 41 . tracé EEG inter critique à 12 mois du traitement de traitement .

OLH ondes hémisphérique. OLF=ondes lentes focalisés , OLD=ondes lentes

Une disparition de l'hypsarythmie a été constatée dans 1/3 des cas dans le groupe régime cétoène et dans 4,3% seulement dans les deux autres groupes.

8.5. Evaluation du neuro-développement dans G1, G2, G3

Tableau XXIII neuro-développement avant et après traitement

Retard du neuro- développement	Avant traitement	Après traitement	RND	
	N (%)	N (%)	Avant traitement N (%)	Après traitement N (%)
G1				
· RNDL	12 (31,5)	20 (52,6)		
· RDNM				
· RNDS	5 (13,2)	7 (18,4)	22 (57,9)	30 (78,9)
	5 (13,2)	3 (8)		
G2				
· RNDL	2 (10,5)	1 (5,2)		
· RDNM				
· RNDS	1 (5,2)	3 (15,8)	15 (78,9)	14 (78,9)
	12 (63,2)	11 (58)		
G3				
· RNDL	3 (23,1)	2 (15,4)	12 (92,3)	13 (100)
· RDNM				
· RNDS	4 (30,7)	2 (15,4)		
	5 (38,5)	9 (69,2)		

RESULTATS

Tableau XXIV . Neurodéveloppement après traitement dans G1,G2,G3 .

Neurodeveloppement	G1 (RC) N (%)	G2(TPM) N (%)	G3 (TPM 3MOIS / RC) N (%)
NORMAL	8 (21)	4 (21)	0 (0.0%)
LRND	20 (52,6)	1 (5,2)	2 (15,4)
MRND	7 (18,4)	3 (15,8)	2 (15,4)
SRND	3 (8)	11(58)	9 (69,2)
TOTAL	38 (100)	19 (100)	13 (100)
P VALUE			0,0001

8.6. Tolérance et effets secondaires

Durant le traitement, de nombreux effets indésirables ont été constatés ; le nombre moyen des signes de mauvaise tolérance ont été :

Pour le groupe RC = $1,97 \pm 1,76$ avec des extrêmes de 1 à 6 Pour le groupe

Topiramate = $4,53 \pm 2$ avec des extrêmes de 1 à 7 Pour le groupe Topiramate + RC ,54

RESULTATS

± 1,46 avec des extrêmes de 1 à 6

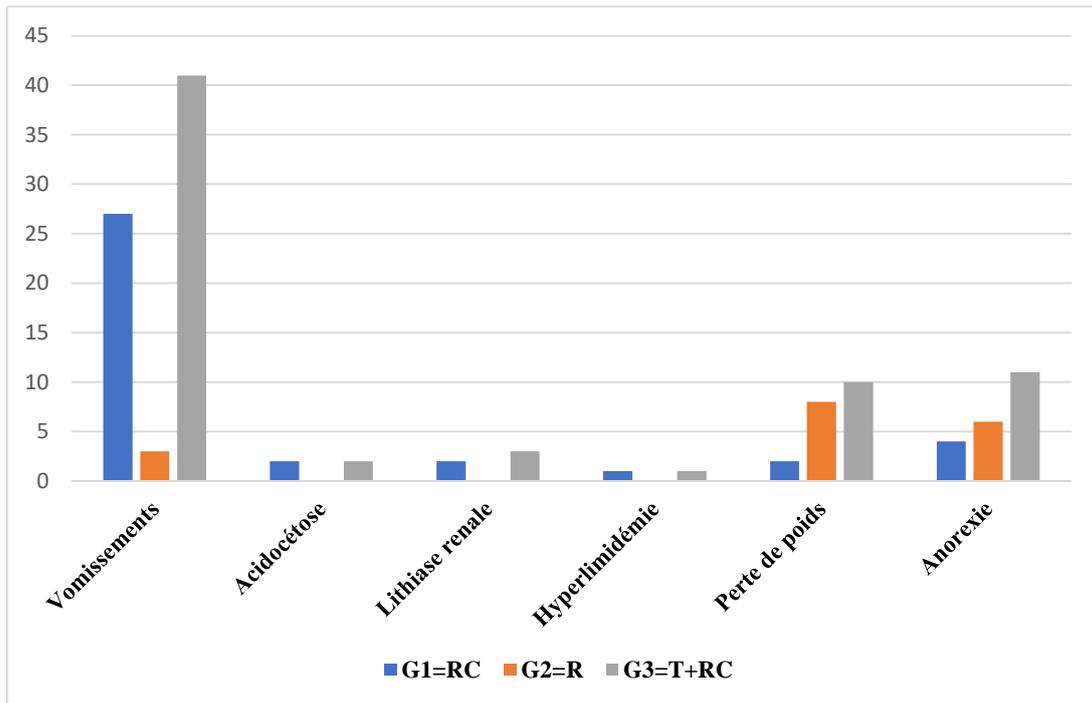


Figure 42 . Effets Secondaires du traitement dans G1,G2,G3EVOLUTION DES SPASMES A 12 MOIS DANS G1, G2, G3

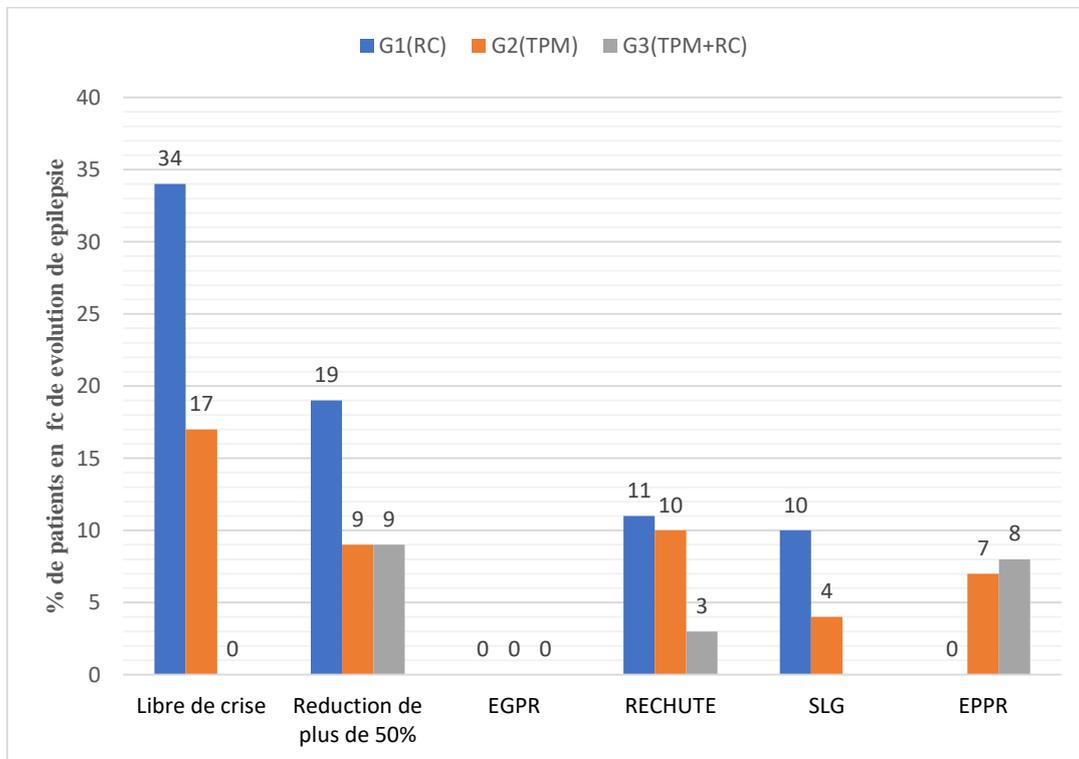


Figure 43 . Devenir des spasmes à 12mois de G1,G2,G3 (%)

9. FACTEURS PRONOSTIQUES

9.1. régime cétogène

9.1.1. L'impact de sexe sur la réduction des salves(%) à 12mois de RC

Tableau XXV . Répartition de la réponse à 12 mois de RC selon le sexe

SEXE	INTERVALLE DE REDUCTION DE CRISES			TOTAL	P
	10% à 49%	50% à 90%	Libre de crises		
M	1(4,5)	10 (45,5%)	11 (50,0%)	22 (100%)	0,088
F	0 (0,0 %)	3 (18,8%)	13 (81,2%)	16 (100%)	
TOTAL	1 (4,5%)	13 (34,2%)	24(63,2%)	38(100%)	

9.1.2. L'impact de DPM initial sur la réduction des salves de spasmes à 12mois de RC

9.1.3.

Tableau XXVI . Répartition de la réponse à12 mois de RC selon le DPM avant les spasmes

DPM avant	Intervalle de réduction de salves de spasmes				P
	10%- 49%	50%- 89%	Libre de crises	Total	
les spasmes					0,50
Normal	0(0,0)	6 (37,5%)	10 (62,5%%)	16 (100%)	
LRND	0(0,0)	3 (25,0%)	9 (75,0%)	12(100%)	
MRND	0(0,0%)	2 (40,0%)	3 (60,0%)	5(100%)	
SRND	1(20,0%)	2 (40,0%)	2 (40,0%)	5 (100%)	
Total	1 (2,6%)	13(34,2%)	24 (63,2%)	38 (100%)	

RESULTATS

9.1.4. L'impact de l'étiologie sur la réduction de salves (%)après 12mois de RC

Tableau XXVII . Répartition de la réponse à12 mois de RC selon L'étiologie.

Etiologie	10% à 49%	50% à 90%	Libre de crises	Total	P
Génétiques	0 (0,0%)	2 (20,0%)	8 (80,0%)	10(100%)	0,042
Génétiques structurelles	0 (0,,0%)	2 (50,0%)	2 (50,0%)	4(100%)	
Structurelle congénitales	1 (33,1%)	1(33,3%)	1(33,3%)	3(100%)	
Structurelles acquise	0 (0,0%)	8 (53,3%)	7 (46,7%)	15(100%)	
Métaboliques	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (100)	6(100%)	
Total	1(2,6%)	13(34,4%)	25(63,2%)	38(100%)	

9.1.5. L'impact de l'âge de début des spasmes sur la réduction de salves (%) à 12 mois du RC

Tableau XXVIII . Répartition de la réponse à 12 mois du RC selon le début des spasmes

Tranches d'âge de début des spasmes	Intervalle de réduction des salves				Total	p
	< 10%	10-49%	50-90%	Libre de crises		
≤ à 4m	n(%)	1(2,6)	8(21,1%)	8(21,1%)	17(44,7%)	0,5
5-11m	n(%)	0(0,0)	3(7,9%)	7(18,4%)	10(26,3)	
12-23m	n(%)	0(0,0)	1(2,6%)	2(5,3%)	3(7,9)	
≥24m	n(%)	0(0,0)	1(2,6%)	7(18,4%)	8(21,1%)	
Total	n(%)	1(2,6%)	13(34,2%)	24(63,2%)	38(100%)	

9.2. Topiramate

9.2.1. Impact de sexe sur la réduction de salves (%) à 12 mois de TPM

Tableau XXIX . REPARTITION DE LA REPONSE A12 MOIS DE TPM SELON LE SEXE

Sexe	Intervalle de réduction des salves de spasmes				Total	p
	< 10%	50% à 90%	Libre de crises	de		
M	0 (0,0)	2(10,5%)	3 (15,8%)	5 (26,3%)	1.000	
F	1(5,3%)	4(21,1%)	9 (47,4%)	14 (73,7%)		
Total	1(5,3%)	6 (31,5)	12(63,2%)	19(100%)		

9.2.2. Impact du DPM sur la réduction de salves (%) à 12 mois de TPM

Tableau XXX . Répartition de la réponse au TPM en fonction du DPM avant les spasmes

Intervalle de réductions de salves de spasmes à 12 mois du TPM

DPM Avant

les spasmes	<10%	50% 90%	à Libre crises	de Total	P
Normal	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (21%)	4 (21,1%)	
LRND	1 (5,3%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	2(10,5%)	0,06
MRND	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (5,3%)	1(5,3%)	
SRND	0 (0,0%)	5(26,3%)	7 (36,8%)	12 (63,2%)	
Total	1 (5,3%)	6(31,6%)	12 (63,2%)	19 (100%)	

RESULTATS

9.2.3. Impact de l'étiologie sur la réduction de salves (%) à 12 mois de TPM

Tableau XXXI. Répartition de la réponse à 12 mois de TPM en (FC) de l'étiologie

réductions de salves de spasmes à 12 mois du TPM

Etiologie	Inf à 10%	50% à 90%	Libre de crise	Total	P
Causes génétiques	1(5,3%)	2 (10,5%)	5(26,3%)	8(42,1%)	
Causes génétiques structurelles	0 (0,0%)	2 (10,5%)	2 (10,5%)	4(21,1%)	
Causes structurelle congénitales	0 (0,0%)	1(5,3%)	5(26,3%)	6(31,6%)	0,53
Causes métaboliques	0 (0,0%)	1(5,3%)	0 (0,0%)	1(5,3%)	
Total	1(5,3%)	6(31,5%)	12(63,2%)	19(100)	

9.2.4. L'impact de l'âge de début des spasmes sur la réduction de salves (%) à 12 mois de TPM

Tableau XXXII . Répartition de la réponse à 12 mois du TPM selon le début des spasmes

REDUCTION DES SALVES	≤10%	50-90%	LIBRESDE CRISE	TOTAL	P VALUE
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	
TRANCHES D'AGES DEBUT DES SPASMES	≤4m	1(5,3%)	5(26,3%)	5(26,3%)	0,24
	5-11m	0(0,0%)	0(0,0%)	5(26,3%)	
	12-24	0(0,0%)	1(5,3%)	2(10,5%)	
	Total	1(5,3%)	6(31,6%)	12(63,2%)	

9.3. Topiramate 3mois puis RC

9.3.1. L'impact de sexe sur la réduction de salves (%) à 12mois de TPM+RC

Tableau XXXIII . Répartition de la réponse à 12 mois de TPM selon le DPM avant les spasmes

SEXE	< 10%	11% 49%	50%-90%	Libre de crises	Total
M	1 (7,7%)	1 (7,7%)	7(53,8%)	1 (7,7%)	10 (76,9%)
F	0(0,0%)	1 (7,7%)	2(15,4%)	0 (0,0%)	3(23,1%)
TOTAL (M+F)	1 (7,7%)	2(15,4)	9 (69,2)	1 (7,7%)	13(100%)

9.4. L'impact de DPM initiale sur la réduction de salves (%) à 12mois de TPM+RC

Tableau XXXIV . REPARTITION DE LA REPONSE A 12MOIS DE TPM+RC SELON LE DPM INITIALE

DPM AVANT SPASME	REDUCTION DES SALVES DE SPASMES A 12MOIS DE TPM PUIS RC					P
	<10%	10%-49%	50% à 90%	Libre de crises	Total	
NORMAL	0 (0,0%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (7,7%)	0,24
LRND	0(0,0%)	1 (7,7%)	2 (15,4%)	0 (0,0%)	3 (23,1%)	
MRND	0 (0,0%)	0(40,0%)	3 (23,1%)	1 (7,7%)	4(30,8)	
SRND	1 (7,7%)	0 (0,0%)	4 (30,8%)	0 (0,0%)	5(38,5%)	
TOTAL	1 (7,7%)	2 (15,4%)	9(69,2)	1 (7,7%)	13 100%)	

9.4.1. L'impact de l'étiologie sur la réduction de salves de spasmes à 12mois du TPM+RC

Tableau XXXV . Répartition de la réponse à 12mois de TPM+RC selon l'étiologie

Etiologie/reductionde crises	INF 10%	10% 49%	50% 90%	Libre de crise	TOTAL	P
Causes genetiques	1(7,7%)	1(7,7%)	3(23,1%)	1(7,7%)	6(46,2%)	NS
Causes structurelle congenitales	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1(7,7%)	0 (0,0%)	1(7,7%)	
Causes structurelles acquise	0 (0,0%)	1(7,7%)	3(23,1%)	0 (0,0%)	4(30,7)	
Causes metaboliques	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2(15,4%)	0 (0,0%)	1(15,%)	
Total	1(7,7%)	2(15,4%)	9(69,2%)	1(7,7%)	13(100)	

9.4.2. L'impact de début des spasmes sur la réduction de salves de spasmes (%) à12mois de TPM+RC

Tableau XXXVI . Répartition de la réponse à 12mois du TPM puis RC selon le début des spasmes

INTERVALLE REDUCTION SPASMES	AGE DE DEBUT DES SPASMES	INF10%	10-49%	50-90%	LIBRE CRISES	TOTAL	P
	≤ à 4m	0(0,0)	0(0,0)	3(23,1%)	1(7,7%)	4(30,8%)	0,74
	5-12m	1(7,7)	2(15,4%)	4(30,8%)	0(0,0%)	7(53,8)	
	Sup 24m	0(0,0)	0(0,0)	2(15,4%)	0(0,0%)	2(15,4%)	
	Total	1(7,7)	2(15,4%)	9(69,2%)	24(63,2%)	13(100%)	

RESULTATS

DISCUSSION

DISCUSSION

10. METHODOLOGIE ET PROTOCOLE DE L'ETUDE

Les spasmes infantiles sont une épilepsie survenant sur un cerveau en pleine maturation et développement où les crises par leur fréquence et l'activité inter critiques faites de pointes ont un impact sur le neurodéveloppement [41]. Le contrôle électro clinique des crises et de l'hypsarythmie entraîne soit un redémarrage du développement soit sa stabilisation ce qui évite donc les hospitalisations multiples et donc un moindre coût et une moindre charge sur le système de santé[12].

Les SIS sont reconnus par leur caractère réfractaire au traitement de première ligne : Hydrocortisone et Vigabatrin [96] et de deuxième ligne lévétiracétam, zonégran, topiramate [93,95]. Certains auteurs ont lutté pour l'introduction du régime cétogène dans les épilepsies pharmaco résistantes chez l'enfant en raison de son efficacité et sa tolérance. La première étude randomisée contrôlée par Kossof en 2008 et celle de Neal en 2002 : RC et ACTH, ont démontré une suppression de crises dans 62% à 1 mois, une réduction de fréquence à 3mois dans 38% des cas par rapport aux groupe contrôle [24,139,186,187]. Notre étude est de type observationnelle prospective, étalée sur 3ans du 1^{er} octobre 2020 au 30 octobre 2022. Nous avons inclus les spasmes infantiles entrant dans d'autres syndromes épileptiques.

La taille de notre échantillon est de 70 patients ; Ce nombre nous semble représentatif vu la rareté de cette pathologie.

Le calcul de la taille de l'échantillon des groupes a donné un nombre de 21 patients pour le groupe cétogène et le groupe Topiramate. Le groupe cétogène comporte 38 malades et le groupe Topiramate seul 19 patients mais il existe 13 autres enfants dans le troisième groupe nommé Topiramate puis régime cétogène. Finalement 32 patients ont reçu le topiramate, ce qui dépasse largement le nombre calculé (21).

Nous n'avons pas trouvé des études pour calculer la taille du troisième groupe qui est de 13 patients.

- Le choix du type de régime cétogène :

Nous avons choisis le régime classique avec un ratio 4/1 pour les patients de plus de 1an qui comprend des aliments solides et le lait cétogène (Kétocal®) qui est un lait complet, et supplémenté en oligoéléments et en vitamines pour prévenir les carences nutritionnelles. Les nourrissons âgés de moins d'un an ont bénéficié d'un type de régime classique modifié avec un ratio de 3/1 à base d'un lait cétogène kétocal® [108].

Les résultats des types de régime sont variables en fonction de l'âge des patients, de la sévérité de L'épilepsie : par exemple dans les états de mal épileptique chez l'adulte et l'enfant en réanimation et pour les patients atteints d'une encéphalopathie sévère, les auteurs utilisent le régime cétogène à base de lait cétogène par sonde gastrique pour faciliter la mission des parents en charge d'un handicap lourd [26,137] ; dans les autres cas, le choix est variable il est de type classique 4/1 pour une étude prospective [182].

Notre méthodologie se rapproche de celles des autres études [182,186,188]

- La mise en place du régime :

Notre étude obéit aux guidelines de Kossof 2009 et Sharma [23,23]. Pour la gestion du régime cétogène [124], elle était calquée sur les études anciennes pour le premier malade [122], pour les autres patients ; ils ont pratiqué le régime en ambulatoire et sans jeûne préalable [23,139,146,152]. Certes cette méthode nous a obligé à rallonger le temps d'évaluation (estimation de la réponse) à 3mois au lieu de 1mois comme les autres auteurs [187]. Cette stratégie nous a réduit le stress des parents et des enfants et elle a permis une meilleure adhésion au régime avec une diminution du coût des hospitalisations et une intensification de l'éducation couronnée par une efficacité au bout de trois mois .

- Les limites de l'étude :

Les patients retournent chez leurs Médecins ; le suivi pour certains patients est fait à travers des contacts téléphoniques et par conséquent les informations peuvent manquer d'objectivité.

Le régime cétogène est proposé en ambulatoire et sa mise en place passe par une éducation des parents déjà fatigués par la lourdeur de la maladie ; cela peut compromettre l'adhésion et engendrer une non observance rendant le suivi et surtout l'évaluation de l'efficacité de cette thérapeutique délicate.

DISCUSSION

Les contraintes liées aux contrôles répétés des glycémie et de l'acétonurie

L'étude a été réalisée en pleine pandémie de la Covid 19 qui rendait difficile le suivi des patients en raison notamment du confinement.

Le phénotype clinique sévère des patients de l'étude qui présentant un retard de neuro-développement et une pharmaco-résistance

La taille de l'échantillon pourrait être considéré par certains auteurs comme réduite et donc les résultats ne seraient pas dans ce cas concluants

- Les points forts de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective avec un recueil des informations sur place par l'examineur en salle de consultation et qui sont consignées sur des dossiers médicaux ; tous les renseignements nécessaires sont obtenus.

L'objectif principal était d'obtenir une réduction de la fréquence de crises ; il est atteint avec des résultats hautement significatif : $p=0,0001$.

C'est une étude qui a concerné une épilepsie sévère qui à travers les résultats obtenus va encourager la réalisation d'autres travaux dans le domaine de l'épileptologie en pédiatrie. En effet, cette étude où le suivi des patients s'est déroulé sur une période de 12 mois fait parti des rares publications où les malades étaient évalués sur une période aussi longue . La plupart des travaux s'arrêtent à 3 mois ou à 6 mois. Notre suivi concernant le groupe TPM, rajoute un plus car en parcourant la littérature, nous n'avons pas trouvé des études qui ont effectué un suivi secondaire. En plus les résultats obtenus, sont prometteurs et pourraient conduire pourquoi pas à la prescription de ces deux thérapeutiques en première intention (traitement de 1^{ère} ligne).

11. LES CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET PATHOLOGIQUES.

11.1. Population étudiée

Les caractéristiques démographiques concernant l'âge des patients, le sexe et l'âge de début des spasmes se rapprochent globalement des autres études.

11.1.1. Age des patients à la consultation

La plus part des études rapportent un âge des patients à la première consultation coïncidant avec l'âge de début des spasmes avec un délai diagnostique de 15jours pour une étude

américaine[25], 4, 6 mois et 15mois ont été noté par une étude pakistanaise et indienne [38,71].

L'étude marocaine [189] a rapporté un âge de consultation chez 45 patients avant 1an dans 64,2%, et plus de 2ans chez 13patients (18,5%).

Notre étude rapporte un âge moyen de 30,37mois +/-18,70 avec des extrêmes allant de 2 à 60mois, 12 patients soit 17,1% consultent avant 1an et 37 patients soit 52,8% à plus de 2ans . Cela pourrait être expliqué par l'absence de l'EEG à l'hôpital qui est plus disponible dans les cabinets privés ce qui pourrait influencer la réponse au traitement et le pronostic.

En effet Berg en 2010 a démontré que la durée de l'activité épileptique avant les spasmes est corrélée à la bonne réponse au traitement[177] ; Kossof dans une étude randomisée contrôlée RC vs ACTH, en débutant le régime dans les 15jours suivant le diagnostic des spasmes a obtenu des résultats similaires du RC vs ACTH avec moindre effets secondaires pour le régime favorisant sa poursuite. Ce dernier a conclu que la mise en place du régime plus d'un an après le début de l'épilepsie peut influencer les résultats du traitement.

11.1.2. Le sexe

La littérature décrit une uniformité concernant le sexe. Dans la majorité des cas une prédominance masculine est notée avec un sex-ratio entre 1,20 et 1.26 dans respectivement une étude Américaine et Coréenne [24,182] ; dans de rares cas une prédominance féminine est notée avec un sex-ratio = 1.16 [25] .

Dans notre étude on retrouve une discrète prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,12 qui se rapproche de celui des études Américaine et Coréenne avec un sex-ratio 1,20 et 1,26 [24,182].

11.1.3. Antécédents

Les antécédents néonataux ont été retrouvés à des proportions variables selon les études :

L'anoxo-ischémie néonatale a concerné un patient soit 7,6% selon une étude américaine, 4 patients soit 6,6% selon une étude française et japonaise[183,190].

L'anoxoischémie a été notée dans un fort pourcentage dans des études maghrébines : chez 21 patients soit 29,2% selon une étude marocaine et 13 patients soit 34,2% selon une étude tunisienne[42,189] .

Dans notre étude , l'anoxoischémie est retrouvée chez 8,5% des malades. Notre étude s'éloigne des études maghrébines du fait que les patients ayant eu une anoxo-ischémie néonatale sont suivis au niveau de leurs services (de néonatalogie) d'origine. Il se pourrait

DISCUSSION

aussi que l'équipement de service européen et américains en moyens de réanimation intensive fait que ces patients survivent avec des séquelles ; l'absence de moyens de réanimations de nos services de néonatalogie fait que la majorité de ces malades décèdent juste après la naissance.

L'infection du système nerveux central en période néonatale a concerné un patient, il s'agissait d'une méningite à streptocoque soit 7,6% selon l'étude américaine et 14% selon l'étude française [25,183]. Nous avons retrouvé une infection à CMV soit 1,4% des cas ; avec cette donnée, se rapproche des résultats de l'étude américaine.

La prématurité a concerné 6 patients soit 10% selon une étude japonaise[157, 177].

Notre étude a retrouvé 2cas de prématurité soit 2,8% ; une proportion légèrement inférieure à celle de la série japonaise. Ce faible pourcentage s'expliquerait aussi par la non disponibilité des moyens de réanimation néonatale et de soins intensifs qui permettraient la survie des grands prématurés.

Les autres antécédents sont représentés par les crises épileptiques qui étaient observées chez 8patients soit 13% selon une étude japonaise[149], 39% selon une étude pakistanaise[71]et 50% selon une étude tunisienne[42]. Les encéphalites ou méningo-encéphalites ou les séquelles des infections du système nerveux central étaient notées chez 10% des malades selon un mémoire de fin d'étude à Bejaia [24,25].

Nous avons noté des antécédents de crises épileptiques avant l'âge de début des spasmes chez 37 patients soit 52,8% dont des crises partielles chez 8patients soit 11,4% ; nos résultats se rapprochent de celles des études japonaise et française[65,190].

Les encéphalites avaient concerné huit patients soit 11,4% et les convulsions dans un contexte fébrile étaient notées 5 fois soit 7,1% des cas. Les mêmes résultats étaient rapportés par l'étude algérienne à Bejaia [169].

Nos résultats se rapprochent de l'étude tunisienne concernant les antécédents de crises épileptiques de 52,8% vs 50% et de l'étude de Bejaia [42,169]

Pour les séquelles d'infections du SNC:10% vs 11,4% et de l'étude japonaise pour la crise partielle :13% dans l'étude japonaise [190]vs 11,4% dans notre étude.

Notre étude est caractérisée par une fréquence élevée de crises ; ceci peut être expliqué par le fait que dans notre étude les lésions cérébrales étaient développées in utero (en anténatal) et par la sévérité du phénotype de notre population étudiée. Il pourrait être aussi expliqué par l'élargissement de notre échantillon aux spasmes entrant dans d'autres syndromes épileptiques tel que le syndrome de Lennox Gastaut.

11.1.4. L'âge moyen de début des spasmes.

Les auteurs dans une étude coréenne et américaine , rapportent un âge moyen de début des spasmes de 5,4 mois [24,187] ; une étude maghrébine constate un âge moyen de début des spasmes de 12,6 mois [189].

Nous avons retrouvé un âge moyen de début des spasmes à 7,86 mois avec des extrêmes allant de 1 à 48 mois, renforçant la théorie des experts selon laquelle, les spasmes surviennent rarement après 2 ans et exceptionnellement après 3 ans [12].

Notre étude se rapproche de l'étude marocaine (12,5 mois vs 7,8 mois) ; nos résultats s'éloignent cependant de ceux des autres travaux en raison probablement de l'inclusion dans notre étude des spasmes entrant dans d'autres syndromes épileptiques tel que le syndrome de Lennox Gastaut.

Notre étude a noté un pic de survenue des spasmes avant 4 mois chez 32 patients soit 45,7% ceci concorde avec l'étude Ohtahara 1993 [39] qui constate une proportion de 45% de patients avant 3 mois.

Cet âge de survenue relève d'une étiologie anténatale avec une prédominance de malformations du SNC survenant durant le 1^{er} ou 2^{ème} trimestre de la grossesse. Ce groupe nommé anténatal est caractérisé par des lésions irréversibles et une mauvaise réponse au traitement [160].

11.2. Caractéristiques démographiques et pathologiques des groupes de la population étudiée

11.2.1. L'âge moyen à la première consultation

→ **Groupe 1 sous régime cétogène :**

L'âge des patients lors de la 1^{er} consultation est variable : dans une étude randomisée contrôlée ACTH , l'âge est de 15 jours suivant le début des spasmes ; d'autres rapportent un délai moyen de 3,8 à 13 mois .

DISCUSSION

Dans notre série, l'âge moyen à la 1^{ère} consultation est de $35,66 \pm 19,67$.

Nos résultats s'éloignent des autres études : en effet, nos patients viennent consulter à un âge tardif contrairement aux autres séries publiées où le diagnostic et le traitement des spasmes se font à l'hôpital. Les malades commencent le RC 2 ans ; en sachant que ce dernier donne des meilleurs résultats sur le développement quand il est installé avant un an de l'évolution de l'épilepsie.[25]

→Groupe2 sous Topiramate :

Un âge moyen des patients à la 1^{ère} consultation de 11,9 mois a été noté dans une étude allemande multicentrique en 2007 et de 24 mois dans une étude américaine . [20]

Dans notre étude dans le groupe Topiramate, l'âge moyen des patients à la première consultation est de 20,74 mois ; 68% des patients ont consulté entre 1 et 2 ans et 31,57% des patients ont consulté la 1^{ère} année de la vie.

Nos résultats se rapprochent, de ceux de Glausser et de Korinthenber [20,136]

→Pour les 3 groupes de notre population étudiée

On constate que l'âge moyen à la 1^{ère} consultation du groupe Topiramate est de 20,7 mois vs 29 mois dans le groupe TPM+RC vs 35,6 mois dans le groupe RC.

Donc l'âge moyens des patients à la consultation est plus bas dans le groupe Topiramate, parce que le RC est le dernier recours thérapeutique pour les malades réfractaires.

11.2.2. Le sexe

Les études sur le régime cétogène, rapportent une prédominance masculine de 57% avec un sexe ratio de 1.37 en faveur des garçons.[36]

Nos résultats sont en accord avec les données de la littérature avec une prédominance masculine à 53% (sex-ratio de 1,37).

Les études sur le Topiramate, rapportent une un prédominance masculine ; une étude Coréenne signale cependant une prédominance féminine de 55,8% avec un sex-ratio de 2.8. Nous avons retrouvé une prédominance féminine à 52%, avec un sex-ratio de 1,11 [31,32,33].

11.2.3. Les antécédents néonataux

→ Le groupe cétogène :

L'anoxo-ischémie néonatale a concerné un patient soit 7,6% et 4 patients soit 6,6% selon une étude américaine et japonaise [25,149] ; une méningite néonatale à streptocoque chez un patient américain soit 7,6% [24] .

Dans notre étude ; une encéphalopathie anoxo-ischémique a concerné six patients, un enfant a présenté un ictère nucléaire et une infection à CMV.

→Le groupe topiramate :

Les études rapportent des antécédents de crises néonatales précédant les spasmes dans 27% dans une étude allemand [181] et chez 27% des malades dans une étude iranienne [192].

Dans notre étude ; nous n'avons retrouvé aucun antécédent néonatal

→Le groupe topiramate puis régime cétogène :

Dans ce groupe, on n'a noté aucun antécédent néonatal.

En comparant les antécédents néonataux dans les groupes de notre population étudiée, l'anoxo-ischémie néonatale a concerné six patients dans groupe RC soit 15,7% et aucun malade dans les deux autres groupes. Le groupe RC contrairement aux deux autres est caractérisé par l'existence d'une prématurité chez deux patients nés prématurés soit 5,2%.

→ Autres antécédents

- Le groupe cetogene :

Un antécédent neurologique est retrouvé chez 16 enfants (50%), il s'agissait de convulsions généralisées chez 10 patients (14,3%), de crises partielles dans 6 cas (11,4%) et de convulsions fébriles, d'encéphalite ou méningite 6 fois (8,6%).

- Le groupe topiramate :

Un antécédent neurologique est retrouvé chez 10 enfants (52,6%), il s'agissait de convulsions généralisées chez 4patients (5,7%), de crises partielles dans 1cas (1,4%) et de convulsions fébriles 5 fois (7,1%).

- **Le groupe topiramate puis regime cetogene :**

Un antécédent neurologique est noté chez 11 enfants (84,6%), il s'agissait de convulsions généralisées chez 3patients (23%) , de crises partielles dans 1cas (1,4%) et convulsions fébriles, d'encéphalite ou de méningite chez 2 patients (2,9%).

En comparant les trois groupes, dans le groupe RC on a retrouvé des crises partielles chez huit patients soit 21% vs un patient soit 5,2% groupe TPM et groupe TPM+RC. Les méningo-encéphalites ont concerné huit patients dans le groupe RC soit 21% vs 2patients soit 15,3% groupe TPM+RC. Les convulsions fébriles sont retrouvées chez cinq patients du groupe TPM soit 23% vs 0 patients dans les deux autres groupes.

11.2.4. L'âge de début des spasmes

- **Le groupe cétogène :**

Les différentes études rapportent un âge moyen de début des spasmes à 5,5mois avec des extrêmes allant de 1-14mois [24,183].

Notre étude rapporte un âge moyen de début des spasmes à 9 mois ; ceci pourrait être lié aux critères d'inclusion de notre étude concernant entre autre les spasmes intégrés dans d'autres syndromes épileptiques.

- **Le groupe Topiramate**

Les études rapportent un âge moyen de début de spasmes à 3,6mois [20], à 5mois pour une étude allemande multicentrique [181] et à 8mois pour une étude randomisée américaine [192]

Dans notre série, nous avons retrouvé un âge de survenue des spasmes inférieur à 4 mois chez 11patients soit 57,8% des cas. Dans l'étude d'Ohataha, 45% de patients étaient âgés de moins de 3mois. Il s'agit d'un phénotype sévère et cette gravité s'explique par la survenue d'une agression anténatale précoce durant le premier ou le deuxième trimestre de la grossesse. (Comme une hydrocéphalie à 20semaines d'aménorrhée).

12. LES CARACTERISTIQUES ELECTRO CLINIQUES DES SPASMES (Annexe 4)

➤ **Les aspects des spasmes :**

DISCUSSION

Notre étude a montré que les spasmes étaient en flexion dans 60%, en extension dans 40% des cas, asymétrique dans 79% des cas. Les études américaines ont retrouvé que les spasmes étaient fléchisseurs pour la majorité des auteurs [36] ; ils étaient extenseurs dans 38% et 22,5% respectivement chez d'autres auteurs [29,32].

Selon les mêmes études, les spasmes étaient asymétriques dans 38% et symétriques dans 40% [32]. Ces spasmes sont associés à des crises partielles dans 60% des cas avec des signes de focalisations orientant vers une étiologie sous-jacente[32]. Selon Perrine plouan, cette crise partielle est enregistrée sur l'EEG avec les spasmes dans 12,1% des cas et indique un mauvais pronostic [33] .

Les études maghrébines rapportent que les spasmes étaient fléchisseurs dans 79% à 80% [189,193] .

La seule étude qui a retrouvé des données différentes (le contraire), c'est celle de 1983 de Lombresco [7] qui a noté une proportion de spasmes extenseurs de 50% et fléchisseurs de 40%.

Nos résultats se rapprochent de ceux rapportés par les études américaines et maghrébines. Nous constatons deux faits essentiels : le caractère symptomatique des spasmes dans la population étudiée, ceci explique le taux élevé de spasmes asymétriques dans 76% et la fréquence des crises partielles orientant vers une étiologie et prédicateurs d'un mauvais pronostic.

➤ L'EEG Inter critique :

Nous avons noté un tracé hypsarythmique dans 80% alors que Kossof et Hong ont retrouvé l'hypsarythmie dans 100% des cas [156 , 149] ; le caractère atypique a été retrouvé chez 6 patients (46,1%) . Un tracé atypique est noté par Kossof dans 31% cas alors qu'il est observé chez 71% des patients dans la série de Kultum.

Le tracé inter critique était hypsarythmique dans 80%, hypsarythmique et atypique dans 63% cas versus 92% dans une série publiée [42]. Il était hypsarythmique dans 69% dont 31% atypique dans l'étude pakistanaise [71].

Chez 31 patients soit 81,5% dont 27 patients soit 71% avaient une hypsarythmie atypique ou modifiée. Neuf enfants soit 12,8% des cas, ne présentaient pas d'aspect d'hypsarythmie [182]. Ceci est expliqué soit la suppression de l'hypsarythmie chez les 20% des patients par le traitement déjà instauré en ambulatoire soit qu'il s'agit d'un phénotype « :spasmes sans hypsarythmie »[12], soit que le tracé est modifié par l'étiologie sous - jacente ou encore par l'inclusion des spasmes entrant dans d'autres syndromes épileptiques .

DISCUSSION

- Comparaison des caractéristiques électro-cliniques dans entre les groupes

En comparant les caractéristiques des spasmes avec les autres études, on constate les données suivantes :

- Les travaux portant sur le régime cétogène n'ont pas précisé les caractéristiques des spasmes alors que ceux qui ont utilisé le topiramate retrouvent que les spasmes étaient fléchisseurs dans 53,3% des dans une étude iranienne comme notre série où il est noté 52,6% des cas. Les spasmes en extension étaient présents chez 5 patients soit 33,3% contre 9 patients soit 47,9% dans notre étude.
- Concernant le groupe 3, 2 nous n'avons pas trouvé d'études similaires pour faire une comparaison.

En comparant nos résultats d'EEG aux autres études, nous avons retrouvé les données suivantes :

- Pour le groupe cétogène , les études testant l'efficacité du régime cétogène sur la disparition de l'hypsarythmie ou l'amélioration du tracé ont retrouvé un tracé hypsarythmique avant le régime dans 100% des cas vs 81,7% vs 76,3% dans notre étude [182,187] .
- Pour le groupe Topiramate , L'EEG était hypsarythmique chez 17 cas soit 89,7% ; le résultat concorde parfaitement avec les données de deux études où le nombre des cas était respectivement de 20 soit 80% et 15 soit 100% [105,192].

En comparant les caractéristiques des spasmes entre les trois groupes, nous constatons que les spasmes infantiles étaient fléchisseurs dans le groupe cétogène chez 27 patients soit 71,1% vs 10 soit 52,6% dans le groupe Topiramate vs 9 soit 69,2% dans le groupe topiramate puis régime cétogène. Ils étaient extenseurs chez 11 patients soit 28,9% dans le groupe cétogène vs 9 patients 47,4% dans le groupe Topiramate vs 4 patients soit 30,8% dans le groupe Topiramate puis régime cétogène.

Les spasmes étaient asymétriques chez 32 patients soit 84,3% dans le groupe cétogène vs 12 patients soit 63,2% dans le groupe Topiramate vs 11 patients soit 84,6% dans le groupe Topiramate puis régime cétogène.

En comparant l'hypsarythmie dans les trois groupes :

DISCUSSION

Le tracé EEG était hypersrythmique chez 29 patients soit 76,3% dans le groupe cétogène vs 17 patients soit 89,4% dans le groupe Topiramate vs 10 patients soit 76,9% groupe Topiramate puis régime cétogène.

En comparant les aspects électro-cliniques des spasmes dans les trois groupes on retrouve que les spasmes étaient asymétriques (=symptomatique) dans 84,3% dans G1 versus 63,2% dans G2 versus 84,6% dans G3.

La crise partielle qui est un élément de mauvais pronostic, est dans G1 à 15,7% vs 5,2 % dans G2 versus 7,6% dans G3.

L'EEG inter critique est hypersrythmique dans 76,3 % dans G1 vs 89,4% dans G2 versus (76,9%) dans G3.

Malgré une inégalité de taille des groupes et une légère hétérogénéité, nous pensons que les résultats électro-cliniques en pourcentage sont comparables.

- Les anomalies de l'examen neurologique des groupes étudiés

En comparant les anomalies de l'examen neurologique des trois groupes entre eux, on retrouve treize patients soit 34,2% sont quadri-parésiques dans le groupe cétogène vs quatorze patients soit 68,4% dans le groupe TPM vs trente et un soit 44,3% dans le TPM puis RC

Il y'a dix patients qui présentent une hémiparésie dans le groupe RC et aucun patient dans les autres groupes.

Une microcéphalie dans chaque groupe et l'atteinte sensorielle concerne 13 patients soit 34,2% dans le groupe RC vs cinq patients soit 26,2% dans le groupe TPM et 4 patients soit 30,7% dans le groupe TPM+RC.

On conclut que le groupe TPM et RC sont similaires quand on considère la quadriparésie ; en revanche les patients hémiparésiques sont l'apanage uniquement du groupe cétogène.

Les études sur le RC rapportent un retard du neuro-développement chez 80 patients soit 77% dans l'étude de Hong 2010 [182] ; il s'agit d'un retard sévère chez 20 patients soit 19,2% des cas. Environ 21 patients soit 48,8% des cas sont aussi atteints dans l'étude de Eun en 2006[24] ; dans une autre série, 7 /13 patients soit 53,8% ont un RNDM [25].

Pour notre groupe sous RC on a noté un retard du neuro-développement chez 22 patients soit 57,8% dont 5 patients soit 13,1% un retard sévère du neuro-développement.

DISCUSSION

En comparant notre étude avec les séries publiées, on note l'existence d'un retard du neuro-développement dans 57,8% contre 53,8% dans la série de Kossof et 77% dans la série de Hong vs 48,8% dans la série de Eun. Nos résultats se rapprochent de ceux de Kossof.

Les études sur le Topiramate, rapportent un retard du neuro-développement chez 43 patients soit 86% dans l'étude iranienne [105] vs 9 /11patients soit 81,8% dans une étude américaine [20] .

Notre étude concernant le Topiramate, il existe un retard du neuro-développement chez 15 patients soit 78,9% dont 12 soit 63,1% ; il s'agit d'un retard sévère du neuro-développement au même titre que les études précédentes.

On conclut que notre étude est concordante avec les 2 autres études.

Dans le groupe Topiramate puis régime cétogène, le retard du neuro-Développement a concerné 12 cas soit 92,3% dont 5/13 soit 38,4% ont un retard sévère.

13. LES ETIOLOGIES

Les causes métaboliques sont à 2 /104 soit 2% Hong 2010, et à 2/43 soit 4,6% Eun.

Notre étude a retrouvé des causes métaboliques chez 6 patients soit 15,7% des cas ,en accord avec l'étude saoudienne, et pas les autres études [79].

Nous avons objectivé un déficit en pyruvate déshydrogénase dans un cas, un déficit en biotinidase dans 1cas, un déficit GLU1 chez 2 patients, et un déficit énergétique chez quatre patients , avec présence de pic de lactate à la spectro IRM cérébrale et un rapport lactates /pyruvate ≥ 20 chez 4patients.

Notre étude contient le plus grand pourcentage des causes métaboliques soit 6/38soit 15,7%,cela est lié au mariage consanguin.

Les causes génétiques suivantes ont été retrouvées :

Pour les causes génétiques ,Hong a noté 13 patients soit 12,5% , et Pirez 3 patients soit 17% et 15,3% dans la série de Kossof. []

Les causes génétiques de notre étude cétogène sont à 14patients soit 36,8% dont :

CDKL5 : un cas, syndrome de Turner : un cas, Sclérose Tubéreuse De Bourneville : un cas une trisomie 13, un syndrome d'Angelman, un syndrome de Rett, un syndrome de Peho et une hypo mélanose d'Ito. L'étude génétique n'a pas pu être réalisé dans les autres cas .

Le taux élevé de causes génétique de notre étude est expliqué par la consanguinité.

DISCUSSION

Pour les causes structurelles, Hong en 2010 a noté 29/104cas (27,8%), Pirez en 2013 a observé 4/17 cas soit 23%, et Eun 16/43 cas soit 37%. Dans notre étude, les causes structurelles sont de 22 /38 cas soit 57,89%.

Notre étude se distingue par une grande fréquence des causes structurelles en comparaison avec les autres études expliquant le phénotype sévère de nos patients ; ceci peut influencer la réponse au traitement.

L'encéphalopathie anoxo-ischémique dans les autres études est de 3/104 cas soit 2,8% (Hong 2010), de 19/43cas soit 44% pour Eun en 2006 et de 5/26cas soit 19% Numis en2011.

Notre étude retrouve l'anoxoischémie chez 5/38 cas soit 13,1% se rapprochant de celle de Numis

Les causes infectieuses sont retrouvées dans 5/104 cas soit 4,8% et 1/17soit 5,8% et 1/13 soit 7,6% [25,182,183].

Notre étude retrouve les causes infectieuses chez 7/38 soit 18,4%.

Notre étude comporte une proportion élevée de cas d'encéphalites herpétiques avec des retards du diagnostic soit 18 ,4% des cas en comparaison avec les autres études.

Nous avons retrouvé dans 70% de cas des causes structurelles avec des anomalies à l'IRM cérébrale vs 63,8% à plus de 80% dans une étude pakistanaise [71] et 84,2% dans une étude tunisienne[42].

On conclut que nos résultats sont dans l'intervalle des autres études.

Les spasmes sont symptomatiques dans 89,4% dans le G2 vs 57,9% G1vs 61,5% dans le G3

Les causes prénatales dominent avec 63% dans le G2vs 94,7% dans le groupe topiramateG1 vs 84,6% vs dans le G3.

Les causes génétiques étaient chez 10 patients soit 26,3% dans G2 vs 8 patients soit 42,2% G1 vs 6 patients soit 46,1% G3.

Les causes structurelles acquises étaient chez plus importants dans le G2 15patients soit 39,5% vs 4 patients soit 30,8% dans leG3 vs 1patient soit 5,2% dans le G1.

En analysant, les étiologies selon la date de survenue, on distingue : les causes prénatales dominent avec 94,7% des cas dans le G1 versus 84,6% dans le G3vers 63,1% G2.

Les causes néonatales telles que (encéphalopathie anoxo-ischémiques et prématurité) sont plus importants dans le groupe G1 36% versus 5% groupe G2 versus 15% dans G3.

DISCUSSION

Les causes prénatales sont liées à une agression embryonnaire, fœtale cérébrale survenue in utero, caractérisée par des dommages cérébraux avec un retard du neurodéveloppement préexistant aux spasmes, une mauvaise réponse au traitement et un mauvais pronostic. Le phénotype de nos patients est sévère et ceci peut influencer négativement la réponse au traitement.

Les spasmes symptomatiques dominés :

- Les causes structurelles (congénitales, génétiques ou acquises) dominent avec 57,9% dans G2 versus 57,8 dans le G1 versus 38,5% dans G3.
- Les causes génétiques viennent en deuxième position avec les causes génétiques de 36,9% G2 versus 42,2% dans G1 versus 46,1% dans G3.
- Les causes métaboliques viennent en 3^{ème} position : 15,8% dans G1 versus 5,2% dans G2 et 15,4% dans G3.

Les causes des spasmes sont presque identiques dans les 3 groupes ; on note une légère augmentation des causes métaboliques dans G1 ou G2.

Les causes symptomatiques dominés par les causes structurelles avec un fort pourcentage dans les 3 groupes et un faible pourcentage des causes cryptogéniques : G1 24,4% vs 32% dans G2 vs 38,2% dans G3.

Sara Kivity a décrit le bon pronostic des formes crypto géniques par rapport aux symptomatiques.

14. EVALUATION DES THERAPEUTIQUES REÇUES

14.1. Réponse primaire et secondaire

- **Groupe 1 / Régime Cétogène :**

Efficacité primaire à 1 mois et à 3 mois du régime

A un mois du RC, 4 patients soit 10,6% sont libres de crises et 18 soit 47,4% ont une réduction de fréquence de crises de plus de 50%.

Nous avons eu un faible taux de patients libres de crises à 1 mois, cela pourrait être lié à : La mise en place du régime en ambulatoire [124,151] et la réticence initiale des parents au nouveau traitement.

DISCUSSION

Le temps d'adaptation du métabolisme cellulaire par inhibition du cycle de krebs et la déviation du métabolisme vers l'oxydation des acides gras à la place de glucides et de l'ADP à la place de l'ATP[130,188] .

Nous incriminons aussi le caractère symptomatique de nos spasmes définis par leur résistance au traitement.

A 3mois du régime cétogène, 15 patients soit 39,9% sont libres de crises et 14patients soit 36,5% ont une réduction de crises de plus 50%.

- Comparaison de l'efficacité primaire à 1mois et à 3mois du RC .

Nous constatons une augmentation du taux de patients libre de crises (correspondant à une réduction de fréquence de crises de 100% et supérieurs à 90% pour certains auteurs) [43] passant de 10,6% à 1 mois à 39,9% à 3mois de l'instauration du régime. Cette différence est statistiquement significative ($p = 0,0001$).

Cette nouvelle thérapeutique nutritionnelle a mis un temps de changement des habitudes alimentaires d'un régime glucidique à un régime lipidique. D'autres part, le renforcement de l'éducation nutritionnelle par des contrôles hebdomadaires rapprochés et la constatation des parents de la réduction progressive de crises voire la leur suppression ainsi que de l'hypsarythmie sur le contrôle EEG à 1 et à 3 mois, d' une meilleure interaction de leurs enfants [25,146] a été certainement un motif qui a renforcé leur adhésion au régime.

Nous constatons une baisse du nombre de patients ayant eu une réduction de fréquence des crises entre 50 et 90% chez 18 enfants (47,4%) à un mois vs 15 patients (39,5) à 3mois.- Cela pourrait être expliqué par une modification du statut des patients qui sont devenus libres de crises.

- **Comparaison avec les autres études**

→A 1mois du régime

Pirez a noté dans son étude que 6 patients soit 35% étaient libres de crise [183], kossof a retrouvé 8 patients soit 61% libres de crises [25]alors que Numis a observé que 9 patients soit 34,6% n'avaient plus de crises [141] .

Dans notre étude nous avons retrouvé 4 patients soit 10,6% n'avaient plus de crises alors que 18 patients soit (47,4%) avaient une réduction de fréquence de crises de plus de 50%.

DISCUSSION

Nos résultats s'éloignent de ceux de Kossof et Pirez ; ceci est lié à l'étiologie des spasmes. En effet dans les études précédentes, il existe un fort pourcentage de spasmes cryptogéniques et ces derniers sont reconnus par une meilleure réponse et un bon pronostic [70]. Dans la série de Kossof, il existe 15% de spasmes cryptogéniques et 23,7% de spasmes idiopathiques, et dans celle de Numis, les spasmes cryptogéniques sont à 47%. Notre étude les spasmes symptomatiques à 100%.

Quant à la réduction de fréquence de crises de crises $\geq 50\%$ chez les patients, nos résultats concordent avec ceux de Numis (47,4% à 1mois dans notre étude vs 46% à 1mois de l'étude de Numis) [141].

→A 3 mois du régime.

Les auteurs rapportent un taux d'efficacité du régime cétogène à 3mois concernant les patients libres de crises variant entre 31% à 65% [24,141,183] .

Pour les patients avec réduction de fréquence des crises plus de 50% à 3mois , les études ont trouvé 66 patients soit 63% dans l'étude de Hong et 20 patients soit 34,9 dans l'étude de Eun [24,141].

Une étude italienne multicentrique de 341 patients a retrouvé une efficacité primaire chez 57,9% de patients avec une réduction de crises supérieur à 50% [36].

Nous rapportons un taux de patients libres de crises à 57,9%, et un pourcentage de patients avec réduction de crises de plus de 50% chez 15 patients soit (39,5%).

ce résultat concorde avec les données de l'étude de Pirez (65% libres de crises à 3mois) .Notre étude s'éloigne de celle de Hong et Eun , Numis. [24,141,182] .Cela est expliqué par le fort pourcentage de causes métaboliques dans notre étude répondant au régime cétogène.

En comparant notre étude aux autres par rapport aux réductions de fréquence de crises de plus de 50% à 3mois, nous avons retrouvé : 39,5% dans notre étude vs 63% dans l'étude de Hong vs 34,9% dans l'étude de Eun vs 57,9% dans l'étude Présicio.

On conclut que nos résultats se rapprochent de ceux de Eun avec 39,5% vs 34,9%.

Efficacité à 12mois du régime

A 12 mois du régime cétogène, nous avons constaté que 24 patients soit 63,1% sont libres de crises et 14 patients soit 36,8% ont une réduction de fréquence de crises de plus de 50%.

Comparaison de la réponse primaire et secondaires entre 1mois, 3 et 12mois :

En comparant la réponse secondaire à 12 mois et la réponse primaire à 3mois, nous constatons que 4 patients soit 10,6% à 1mois vs 22 patients soit 57,9% à 3mois vs 24 patients soit 63,2% à 12mois sont libre de crises .

On observe aussi une réduction de fréquence de crises de plus de 50% chez 15 patients soit 39,5% vs 14 patients soit 36,8% avec un $p=0,01$ significatif.

Conclusion : nous constatons qu'avec le temps et le prolongement du traitement, il existe un maintien de réponse favorable avec recrutement d'autres patients libres de crises.

Comparaison de la réponse secondaire avec la littérature :

Les études rapportent un taux de patients libre de crises de 43% dans l'étude de Hong ,de 51,5% dans la série d'Eun en 2003 et 46% dans le travail de Numis [24,141,182]. Pirez rapporte un taux de patients libre de crises de 65% à la fin de son étude.

Les mêmes auteurs rapportent une réduction de fréquence de crises de plus de 50% chez 33patients soit 32% pour Hong, 28 soit 34,9% pour Eun et 12 soit 46% pour Numis.

En comparant notre étude avec les autres études, nous constatons que 63,1% de patients libre de crises vs 51,5% chez Eun vs 46% chez Numis vs 43% chez Hong.

Ainsi, notre étude se rapproche de celle de Pirez et s'écarte légèrement des autres publications. Ceci est dû à l'inclusion de certains causes métaboliques dans notre étude dont le seul traitement admis est le régime cétogène qui a d'ailleurs entraîné une suppression des crises à 100% [145,194].

- Groupe 2 / Topiramate :

A 1mois de Topiramate, nous constatons que 5 patients soit 26,3% sont libres de crises et 10 patients soit 52,7% ont une réduction de crises $\geq 50\%$.

A 3mois, nous constatons 12 patients soit 63,1% sont libres de crises et 6 patients soit 31,6% ont une réduction de crises $\geq 50\%$.

Comparaison de l'efficacité du topiramate à 1mois et à 3mois

DISCUSSION

Nous constatons une augmentation de pourcentage de patients libres de crises de 31,6% à 1mois vs 63,3% à 3mois et une baisse du taux de patients $\geq 50\%$ de réduction de crises de 52,7% à 1mois à 31,6%/. Donc 4 patients sont passés du statut réduction de fréquence de crise à patients libres de crises.

La différence de réduction de crises entre 1 et 3mois du topiramate est statistiquement significative avec un $p = 0,03$.

Comparaison de l'efficacité du topiramate à 1mois et à 3mois aux autres études :

Les études rétrospectives mono centriques et multicentriques et les études randomisées ont étudié uniquement la réponse primaire du topiramate ; l'analyse a été faite 2 mois par Hosain et à 3mois pour Glausser et korinthenberg ; les résultats sont les suivants :

Les patients libres de crises étaient au nombre de 3 (20%) dans la série de Hosain à new York [192] et de 5 (45,4%) dans l'étude de Glausser [20] ; dans une étude randomisée iranienne de Fallah , le nombre des malades était de 12 (48%)[105] .

10 (52,7)
5 (26,3)

L'efficacité primaire à 1mois dans notre travail s'est traduite par 5patients soit 26,3% , à 3mois, la proportion a augmenté pour atteindre 63,1% soit 12patients sont libre de crise .

A 3mois du TPM, 63,1% de patients libre de crise dans notre étude vs 20% dans l'étude de Hosain [192]vs 45,4% dans l'étude de Glausser [20]vs 48% dans l' étude randomisée de de Fallah [105].

e/n comparant nos données aux différentes publications citées en sus, nous sommes proches de celles de Glausser et de Fallah .

Les patients avec une réduction de fréquence de crises de plus de 50%

Notre étude a montré une réduction de fréquence de crises chez 5 patients soit 26,3% à 1mois et chez 6 patients soit 31,5% à 3mois versus 47% dans une étude multicentrique allemande[181], 32% dans une étude randomisée iranienne de Fallah [105] et 33,3% dans une autre étude américaine de Hosain [192].

Notre étude avec une réduction fréquence de crises de plus de 50% de 31,5% se rapproche de celle de l'étude américaine (33,3%) et de l'étude randomisée iranienne (32%).

Nous constatons un grand pourcentage de patients libres de crises à 3mois du Topiramate. Ceci pourrait être lié à l'utilisation précoce du Topiramate chez les patients de moins de 12mois, dans notre étude contrairement aux autres travaux qui l'ont utilisé après 12mois. Il est cependant nécessaire de faire d'autres études pour confirmer cette constatation.

A 12mois de Topiramate, nous avons obtenu le même taux de réponse qu'à 3mois ; il existe donc un maintien de réponse et de l'efficacité du TPM entre 3 et 12mois.

Nous n'avons pas trouvé d'études comparatives à 12mois et comme il a été précisé précédemment, les travaux sur ce sujet, ont étudié la réponse primaire à 1mois ,3mois et à 6 mois.

Avec ce recul à 12 mois, notre travail apporte des informations supplémentaires intéressantes qu'il va falloir confirmer.

Comparaison de efficacité du topiramate à 1mois , à 3mois et à 12mois :

On constate une réduction de crises entre 1mois ,3mois et 12mois de Topiramate

Pour les patients libres de crises ou pour les patients avec réduction de crises de plus de 50%.

L'efficacité est obtenue au bout de 3mois et se maintient à 12mois (P hautement significatif à 0,0001.)

- Groupe3 /TPM +-RC

Après 1mois de Topiramate puis régime cétogène : un patient soit 7,7% à une réduction de crises de plus de 50%.

DISCUSSION

A 3mois de Topiramate puis régime cétogène : 6 patients soit 31,6% ont une réduction de crises de plus de 50%.

Aucun patient n'est libre de crises à 1 et à 3mois.

A 12mois de TPM+RC c'est-à-dire après 9mois de RC la réponse est la suivante :

Aucun patient n'est libre de crises.

Quatre patients soit 30,7% ont une réduction de salves de spasmes de plus de 50%.

Neuf patients soit 69,2% présentent une réduction de crises de moins de 50% dont 3patients résistants soit 23% avec une réduction de crises de moins de 10%.

En comparant la réponse au traitement entre 1mois, 3 mois et 12mois, nous constatons que ce groupe qui n'a pas répondu initialement au TPM à 1mois et à 3mois, n'a pas répondu aussi au régime cétogène après 9 mois du régime.

Nous pensons que ce groupe est composé de patients résistants aux 2 thérapeutiques.

Nous n'avons pas retrouvé des études similaires à ce groupe, pour pouvoir effectuer des comparaisons des résultats.

Il a été démontré qu'une mauvaise réponse initiale au traitement est un signe prédicteur d'une résistance au traitement (c'était le cas de notre groupe d'étude avec zéro patient libre de crises à 1,3 et 12mois) [195].

14.2. Comparaison de l'efficacité thérapeutique à 3mois entre les groupes (tableau 38)

A 3 mois, nous avons eu 63,3% de patients libre de crises dans le groupe TPM vs 57,9% dans le groupe RC vs 0% dans le groupe TPM puis RC.

Pour les patients avec réduction de crise plus de 50%, nous avons eu 39,9% pour le groupe RC vs 31,6% pour le groupe TPM vs 30% pour le groupe TPM +RC.

Il y a une différence statistiquement significative entre le groupe RC et Tpm avec un p (0,04) et entre le groupe Tpm et le groupe TPM+RC avec un p à (0,0001).

DISCUSSION

Tableau XXXVII . Comparaison de la réponse laire ou Haire du RC avec les autres études

Auteur	N	Libre de crises	Réduc $\geq 50\%$	Ue/sgm	L crise
Eun (2006)	43	23(53,5)	12(27,9)	7/16	11/12
Hussain (2016)	22	3(13,6)	7(35) (3m) 6(35,3) (6m)	Ne	Ne
Pirez (2013)	17	12(70,5%) 3m	15,2% 3m	11/12 $\geq 90\%$	Ne
Caraballo (2011)	12	5(41,6)	9(75)	Ne	Ne
Hong. (2010)	104	19(18,2) 3m 27,8 6m 31,7 9m 29,8 12m 32,7 24m	66(63,4)3m (64 ;4) 6m (73,3) 9m (76,9) 12m (76,9) 24m	12/29(6m) $\geq 90\%$	22/7(6m) $\geq 90\%$
Notre étude (2022-2023)	70	4(10,6) 1m 15(39,9%) 3m 24(63,1%)	15(39,9%) 1m 22(57,9%) 3m 14 (36,8)12m	S :18(47,3) G :14(36,8%) M :6(15,8%)	M :6(15,8%)) 100% LC

A 12 mois du traitement

Libres de crises G1 24(63,1%) vs G2 9(47,8) vs G3 0 .

Réduction de crise plus de 50% G1 36,8%% vs G2 31,5% vs G3 30,8%.

La différence de réponse entre les groupe est statistiquement significative e avec $p = 0,0001$ le régime cétogène se montre donc [43]plus efficace que le TPM que le TPM+RC.

DISCUSSION

- L'évolution de l'EEG inter critique

A 12mois de RC, l'hypsarythmie est passée de 76,4% à 42,1% , elle a atteint les 42% dans le groupe TPM et 76,9% dans le groupe TPM+RC.

Concernant le groupe RC, Si on fait une soustraction $76,4\% - 42\%$, ça fait 34,4%. On n'est pas loin du pourcentage des patients avec réduction de crise de plus de 50% qui est à 36,9%.

Donc il existe une corrélation positive électro-clinique entre la suppression complète des crises et la disparition de l'hypsarythmie ou la réduction de crise de plus de 50% et l'amélioration du tracé EEG après traitement.

Hong a trouvé les mêmes résultats avec un tracé hypsarythmique après RC de 37% vs 34,4% dans notre étude.

Dans le groupe 2, l'hypsarythmie avant traitement était à 86% et elle a atteint 42% après. En considérant la proportion des patients libres de crises qui est 47% après Tpm , on confirme la aussi la corrélation positive électro-clinique .

Dans le groupe 3(l'EEG est resté hypsarythmique à 76,9% avant et après traitement dans G3), il n'a pas été constatée d'amélioration ni sur le plan clinique ni sur le plan électrique confirmant le caractère réfractaire des patients.

-Evaluation de l'efficacité du traitement sur le neurodeveloppement

Notre étude a montré que le retard du neurodéveloppement avant et après traitement des spasmes était comme suit :

➤ Groupe régime cétogène :

Avant le début du traitement, il a concerné 22 patients soit (57,8) et après traitement, on a retrouvé 30 patients soit (78,9%) donc il existe une augmentation du taux de retard du neuro-développement chez les patients après mise sous régime cétogène.

Cela pourrait être expliqué par la fréquence des causes structurelles acquises dans le groupe G1 (11%), ou une agression cérébrale acquise tels qu'une encéphalite herpétique, une méningite ayant endommagé gravement le cerveau. Et entrainer un retard du ND.

Si on regroupe les patients normaux avec ceux qui ont un retard léger (52,6%) et les retards moyens avec les sévères, on constate que le nombre de patients normaux et ceux ou le

DISCUSSION

développement est légèrement altéré est resté le même chez 28 patients soit 73,6%. Le de patients avec retard légers de 52,6% se rapproche du taux de patients libre de crise à 63% .

Donc il existe une corrélation positive entre le taux de patients normaux ou légèrement altéré et le taux de patients libre de crise et ceux avec réduction de crise de plus de 50%.

Le retard du neuro-développement moyen à sévère est le même : 10 cas (26,4%) avant et après mise sous régime cétogène. On a noté 5 et 3 patients avec retard du neuro-développement sévère respectivement avant et après mise sous RC, et 5 et 7 patients avec un développement moyennement altéré respectivement avant et après mise sous RC.

Donc il Ya eu un glissement de 2 patients de retard sévère au retard moyen.

Une étude Américaine randomisée et contrôlée a montré une baisse du taux de retard de neuro-développement de 53,8% à 38,4%. Hong a montré une augmentation du retard du neuro-développement de 77% à 92,3% respectivement avant et après mise RC cétogène.

Une étude Coréenne a rapporté une amélioration du neuro-développement chez 22 patients libre de crises avec un redémarrage du développement chez 15 patients des 22 libre de crise.

Concernant les types de retard moyens à sévère : 38% dans l'étude de Kossof vs 48,8% dans l'étude de Hong vs 50% dans l'étude de Eun vs 26,4 dans notre étude.

Nos résultats se rapprochent de ceux de Hong 2010 et Kossof.

➤ **Groupe Topiramate :**

Dans le groupe Topiramate, il existe un retard du neuro-développement avant l'utilisation du TPM chez 15 patients soit (78,9%) ; il est sévère chez 12 patients soit 63,1%. Après l'utilisation du Topiramate, le pourcentage d retard de développement est le même mais le type de retard a changé : les patients normaux au nombre de 4 sont restés au même nombre, par contre un patient avec retard léger s'est transformé en modéré et un patient sévère s'est transformé en modéré pour avoir 3 patients avec retard modéré au lieu de 1 avant le TPM.

On conclut que ce groupe était à la base, gravement altéré et que le TPM n'a pas eu un impact positif sur le neuro-développement.

Notre explication : les malformations graves ou les lésions installées à un stade précoce du développement du SNC sont fixées et non réversibles par le TPM.

DISCUSSION

Les spasmes de cause génétique où le gène muté est responsable de crises épileptiques et de retard du neuro-développement, en supprimant les crises on ne corrige pas le neuro-développement.

➤ **Groupe TPM+RC :**

On trouve dans ce groupe 9 patients soit 69,1% présentant un RND moyen à sévère avant l'application du traitement. Après traitement les patients de ce groupe continuent à se détériorer sur le plan psychomoteur pour avoir un total de patients avec RND modéré à sévère de 84,5%. Ce groupe est caractérisé par l'absence de patients libres de crises et la persistance de l'hypsarythmie ; ces derniers sont corrélés au retard du neuro-développement.

On conclut que ce groupe ne répond ni au Topiramate , ni au régime cétogène ; c'est un exemple type de groupe réfractaire avec persistance de crises et de l'hypsarythmie.

Les études sur le TPM n'ont pas étudié le développement psychomoteur après traitement.

Comparaison du RND dans groupes après traitement

Si on compare le retard du neuro-développement dans les 3 groupes : modéré à sévère chez 10 patients soit 26,2% vs 14 p soit 73,5%,3% vs 11p 84,5%.

On conclut que le retard du neuro-développement modéré à sévère est plus important dans G3 que dans G2 que dans G 1.

La question est la suivante : est-ce que cette différence est liée à l'effet du régime cétogène ? .

Il est difficile de se prononcer car à la base, il existe un retard du neuro-développement initial plus important dans G2 et G3 que dans G 1.

14.3. Réduction des antis épileptiques après TRT dans les groupes étudiés

La réduction des AE a été longtemps considérée comme un critère d'efficacité de traitement et d'amélioration de l'éveil chez enfants.

DISCUSSION

Notre étude a noté une réduction du nombre moyen des antiépileptiques après instauration du régime cétogène qui est passé de 2,66 avant le régime cétogène à 1,68 après le traitement.

Une étude Américaine de Hong a montré une réduction de la moyenne des anticonvulsivants chez 28% où le nombre moyen était de 3,6 avant le régime et il a atteint la moyenne de 1,4 après traitement.

Notre étude se rapproche de celle de Hong.

Concernant le TPM, le nombre moyen des antiépileptiques est passé de 2,85 avant le topiramate à 2,3 après.

Selon une étude monocentrique Coréenne de Glausser, le nombre moyen des antiépileptiques était de 2 avant TPM et il a été réduit à 1 après mise en route du traitement [20].

Nos résultats sont mauvais par rapport à ceux de Glausser en raison de la sévérité du phénotype des patients de ce groupe.

Le groupe G3 est hautement réfractaire au traitement et on n'a noté aucune réduction d'antiépileptiques dans ce groupe

Au total, le nombre moyen des antiépileptiques après traitement était de 1,68 dans G1 vs 2,10 dans G2 vs 2,3 dans G3.

14.4. Devenir des spasmes infantiles à 12 mois de traitement

- Mortalité

Nous avons recensé deux décès soit 10,5% dans le groupe cétogène vs 3 décès soit 7,8% dans le groupe Topiramate. Le taux de mortalité est plus bas dans le groupe cétogène que dans le groupe Topiramate. Le taux global de décès est de 5 patients soit 18,3% ; il est diminué par rapport aux études anciennes où ce taux variait entre 3% et 30% selon Wong [43]. Ceci est expliqué par l'amélioration de la prise en charge des spasmes, l'abandon rapide des corticoïdes du fait de leurs effets secondaires au profit de nouvelles molécules antiépileptiques et la meilleure prise en charge des pneumopathies d'inhalation.

Evolution de l'épilepsie

DISCUSSION

En comparant le devenir de l'épilepsie dans les trois groupes, nous constatons le taux de patients libres de crises est plus important dans le groupe cétogène 63,1% vs 31,5% vs 0,0%.

Une épilepsie focale pharmaco résistante (signe de mauvais pronostic) dans le groupe G3 (témoin d'une mauvaise réponse dans ce groupe) est observée dans 15,7% des cas vs 13,1% dans G2 vs 0,0% dans G1.

Une **épilepsie généralisée** pharmaco résistante soit dans le même type d'épilepsie (syndrome de spasmes infantiles) est notée dans G1 (18,4%) vs dans G2 (7,8%) vs dans G3 (2,6%), soit à type de syndrome de Lennox Gastaut(SLG).

En effet on a noté 11 cas de SLG répartie comme suit :

7 patients soit 18,4% dans le groupe cétogène,

3 patients soit 15,7% dans le groupe TPM,

7,6% dans le groupe TPM puis RC.

Si on compare nos résultats du groupe cétogène avec les données de la littérature , on note que Hong a observé cette évolution chez 25 patients soit 24% et 17 patients soit 39% dans la série de Eun ont gardé une hypersyndrome et ont évolué vers un syndrome de SLG .

Notre étude observe une évolution moindre par rapport aux autres études vers le syndrome de Lennox Gastaut 18,4% dans notre étude vs 24% dans l'étude de Hong / ; ceci est probablement le témoin de l'efficacité du régime cétogène.

Le taux de rechutes est plus important dans le groupe G1 avec 21% vs 18,4% dans le G 2 vs 5,2% dans G3. Les rechutes sont plus importantes dans le groupe cétogène alors que le taux de patients libre de crises est plus important dans ce groupe, cela pourrait être expliqué par la non observance du régime par les parents.

14.5. Les effets secondaires

Dans le groupe cétoène les effets secondaires observés chez 63% des patients étaient bénins et gérés par un traitement symptomatique. Ils étaient dominés par des troubles digestifs dans le G1 et une stagnation voire une restriction pondérale dans le groupe TPM.

La constipation était retrouvée chez 38 patients soit 100%, un traitement à base de nursing, hydratation et un traitement laxatif a permis la normalisation du transit.

Les vomissements étaient retrouvées chez 11 patients soit 28,94% ; ils étaient liés soit à une intolérance transitoire, soit à la non acceptation du régime ou au forcing alimentaire . Ce trouble est souvent attribué à l'acidocétose et disparaît avec la correction de cette dernière.

Une acidocétose a été notée chez 3 patients avec somnolence, vomissements, polypnée, avec à la chimie des urines une cétose à 4 croix. Nous avons sensibilisé les parents à cette complication, en maintenant une cétose entre 2 et 3 croix à la bandelette urinaire. Si l'acétone est à 4 croix, avec des symptômes sus cités, nous procédons à un resucrage par un demi boîte de jus Rouïba.

Une lithiase rénale a été notée chez 2 patients à l'échographie rénale de suivi, de 12mois, un ionogramme urinaire et un rapport calciurie sur créatinurie urinaire ont été pratiqués avec un avis du néphrologue. Ces lithiases ont disparu avec une hydratation et une alcalinisation des urines[156] .

Deux patients avaient une hypercholestérolémie sur le bilan de suivi de 3 et de 12mois, qui ont disparu sur le bilan de contrôle après.

Ces effets résolutifs n'ont pas suscité l'arrêt du régime qui a été poursuivi jusqu'à 12mois témoignant de la tolérance du traitement.

Les études sur le RC rapportent des effets secondaires variables selon les auteurs et sans conséquences graves entravant la poursuite du traitement comme l'ACTH[93,95] ;ils sont observés dans 33% des cas selon Hong vs 55,5% et 23% selon respectivement Eun et Numis[24,141,181] .

Ces effets sont dominés par des signes mineurs ; des complications graves mais rares peuvent survenir dès la mise en place du régime. Les signes digestifs :vomissements chez 25 %selon Eun 2006 et constipation chez 7patients selon Hong 2010 .Une déshydratation sévère sur acidocétose selon Kang[139].

Les effets à moyen et à long terme comme la lithiase rénale sont rares ; observés dans 2cas dans l'étude de Kang[139] ; une hypercholestérolémie est possible, elle est notée chez 17patients dans l'étude de Wong.

DISCUSSION

Un cas de pancréatite a été rapporté par d'autres auteurs.

On remarque que nos résultats se rapprochent de ceux de Hong, de Eun et de Kang en termes d'effets secondaires mineurs où les signes digestifs dominant comme les vomissements et constipation. Mais contrairement à des intolérances graves ayant entraver la poursuite du régime dans quelques patients chez Eun, la tolérance du régime a été bonne dans notre étude.

Notre stratégie de mise en place du régime en ambulatoire sans jeûne préalable (avec cétose importante entraînant les vomissements) et notre éducation préalable sur la survenue de ces effets et nos conseils téléphoniques a permis une bonne gestion de ces effets et n'a pas abouti à d'interruption du régime.

Notre étude a noté aussi en accord avec les études de Eun et Hong pour les lithiases rénales et l'hypercholestérolémie leur disparition après utilisation de l'huile d'olive (acide gras à chaîne moyenne) et une bonne hydratation pour la lithiase.

Notre étude n'a pas rapporté ni pancréatite ni d'atteinte cardiaque. Au cours du suivi, il n'a pas été constaté de signes d'appel et les échographies cardiaques pratiquées à 12 mois n'ont pas montré d'anomalie.

Notre étude a décrit des effets secondaires dans 63 % dans le G1 vs 52% dans G2 vs 70% dans G3.

Dans le groupe TPM, nous avons noté : une anorexie chez 11 patients soit 57,8% et une perte pondérale chez 5 patients soit 26,3%. Ces effets ont induit juste un ajustement des doses sans aboutir à un arrêt du TPM sauf un patient qui présente déjà un retard pondéral sévère.

Les autres études sur le TPM ont rapporté des effets secondaires dans 32% selon une étude iranienne randomisée contrôle Nitrazépam vs TPM, a rapporté l'anorexie et la perte de poids chez 9 patients, une hypotonie et une léthargie dans 2 cas [105]. Une autre étude Américaine de Glausser a noté irritabilité dans 9 cas, une constipation dans 2 cas, une perturbation du sommeil chez 3 patients et une respiration rapide dans 2 fois [20].

En comparant nos résultats avec les 2 autres, on se rapproche de l'étude iranienne de Falalh pour l'anorexie et la perte de poids, par contre on s'éloigne de celle de l'étude Américaine lorsqu'il s'agit de la léthargie, le manque de sommeil et la respiration rapide.

Notre explication est que les enfants de notre étude sont gravement altérés sur le plan psychomoteur et qui sont à la base irritables, léthargiques avec une insomnie ; il est difficile de faire la part des choses entre ce qui est lié à la maladie et ce qui est secondaire aux médicaments.

14.6. Facteurs pronostics

➤ Groupe régime cétogène

Influence du sexe sur la réponse au RC

Les études montrent une prédominance masculine sans influence significative sur la réponse au traitement par le RC. Dans notre travail, nous avons retrouvé 10 garçons (45,5%) vs 3 filles (18,8%) qui avaient une réduction de crises de plus de 50% et 11 garçons (28,9%) vs 13 filles (34,2%) qui étaient libres de crises à 12mois. On constate que les garçons sont meilleurs répondeurs que les filles à 12mois sans pour autant que les résultats soient statistiquement significatifs ($p=0,088$)

A part l'étude de Numis qui a démontré une réponse statistiquement significative : 11/18 garçons (61%) sont répondeurs avec un $p=0,04$, les différentes séries publiées démontrent une réponse en faveur de garçons mais non significative comme celle de Hong où 59% des garçons étaient bon répondeurs ($p=0,61$).

On conclut en se basant sur notre étude et sur celle de Hong, que le sexe ne semble pas sur l'efficacité du régime cétogène à 12mois.

Influence du ND initial sur la réponse au RC

Si on regroupe le neurodéveloppement normal et les retards légers et les RND moyens avec les RND sévères, 13 patients soit 68,4% avec un retard du neurodéveloppement moyen à sévère vs 5patients soit 26,3% normaux ou légers retards ont une réduction de crises entre 50 et 100%.

Il semble que les patients avec retard du neurodéveloppement plus important sont plus répondeurs que les autres : 68,4% vs 26,3%. Cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,06$).

Influence de l'âge de début des spasmes sur la réponse au RC

On constate que 16 patients soit 42,2% avec un âge de début des spasmes moins de 4mois vs 10 patients 26,3% de début des spasmes entre 12 et 23mois vs 8 patients soit 23% de début des spasmes plus de 24 mois ont une réduction de crises entre 50% et 100%.

On constate plus de patients répondeurs dans chez les patients à début précoce de spasmes et moins de patients répondeurs après l'âge de 24 mois. Cette différence n'est pas statistiquement significative avec un $p=0,52$.

DISCUSSION

Influence de l'étiologie sur la réponse au RC

L'efficacité de traitement des spasmes est corrélée au type de traitement et à l'étiologie. Les études sur l'efficacité du régime cétoène approuvent et valide cela.(tableau39)

Chez nos patients le RC a une efficacité à 100% dans les spasmes de cause génétique, métaboliques et structurales acquises alors que le RC n'est efficace qu'à 66,3% dans les spasmes de causes structurelles congénitales.

Cette différence est statistiquement significative avec un $p=0,042$.

Eu en 2006 a montré que 87,5% du groupe crypto génique versus 45,7% du groupe symptomatique sont libre de crises avec une efficacité statistiquement significative (p à 0,037).

Kossoff en 2008 démontre une efficacité du régime cétoène chez 5 enfants (63%) du groupe symptomatique vs 3(60%) du groupe cryptogénique (libres de crises). Cette efficacité est aussi démontrée par Wong en 2010 chez 46 (73%) vs 29 (71%) mais avec un p non significatif.

Tableau XXXVIII . Tableau comparatif de l'efficacité du régime cétoène en fonction de l'étiologie

Etudes	Etiologie inconnue		structurel/métabolique	Total	Risque ratio
Eun 2007	7	8	16 / (35)	44,8%	1,91 [1,23,2,99]
Hirano2015	2	2	3 / (4)	15,2	1,19 [0,55,2,56]
Hong2010	12	30	29 / (74)	32,7	1,02 [0,61,1,72]
Kossoff2009	1	5	0 / (8)	1,0%	4,50 [0,22,93,07]
Numis 2011	3	9	5 / (17)	6,4%	1,13 [0,35,3,69]
Présacio 2018	54		138	100%	1,13 [0,35,3,69]
Notre étude 2023	38	100%	1 / 8 (47,3)/	6 (15, 8%)	Non calculé

- **Groupe TPM**

Influence du sexe sur la réponse au TPM

On constate que 13 filles (68,4%) vs 5 garçons (26,3%) ont une réduction de spasmes entre 50 et 100%. Il semble que les filles soient plus répondeurs que les garçons mais la différence n'est pas statistiquement significative ($p=1$)

Influence du neuro-développement sur la réponse au TPM

Le retard du neuro-développement influence-t-il la réponse au traitement à 12 mois ?

Il existe 10 patients normaux (58, %) libres de crises vs 9 patients avec LRND (60,0%) vs 4 patients MRND (44,4%) vs 2 patients SRND (20,0%).

Concernant le retard du neuro-développement et les patients avec réductions de fréquence de crises de plus de 50%.

Six patients normaux (35,3%) vs 5 (33,3%) patients avec retard léger du neuro-développement vs 5 patients avec retard moyen (55,6%) et 6 patients avec retard sévère (60,0%) présentent une réduction de fréquence de crises de plus de 50%.

Si on regroupe les patients normaux et à retard du neuro-développement léger, et les RND moyens avec les RND sévères, on constate que 2 patients soit (15,4%) sont normaux ou légers vs 8 patients soit 61,5% avec un retard du neuro-développement moyen à sévère, ont une réduction de crises entre 50 et 100%.

On constate que les patients avec retard du neuro-développement moyen à sévère répondent plus que les patients à ND normal ou avec un retard léger du ND.

Cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,61$).

Impact de l'âge de début des spasmes sur la réponse au TPM

4 patients (30,8%) avec un âge de début des spasmes inférieur ou égal à 4 mois vs 4 patients (53,8%) avec un âge de début des spasmes entre 5 et 12 mois vs uniquement 2 patients (15,4%) AVEC un âge supérieur à 24 mois ont une réduction de crises de 50 à 100%.

Cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,24$).

Impact de l'étiologie sur la réponse au TPM

On constate que 7 patients (36,8%) de causes génétiques sans lésions à l'IRM vs 6 patients (31,5%) de SI de causes structurelles congénitales vs 4 patients (21,0%) de causes génétiques structurelles vs 1 patient (5,3%) de causes métaboliques ont une réduction de crises de 50% à 100% .

DISCUSSION

Les patients avec SI de causes génétiques sont plus répondeurs que les patients avec SI de causes structurelles congénitales que les SI de causes génétiques structurelles que SI de causes métaboliques. Cette différence n'est pas significative statistiquement ($p=0,53$).

Groupe TPM puis RC

Impact de sexe sur la réponse au par TPM puis RC

On constate que 8 garçons (61,5%) vs 2 filles (15,7%) ont une réduction de crises entre 50% et 100% ; les garçons dans ce groupe sont plus répondeurs que les filles mais la différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,70$).

Impact du ND sur la réponse au par TPM puis RC

Si on regroupe les patients à NDP normal avec retard légers et les RND moyens avec les RND sévères, on constate que 2 patients (15,4%) sont normaux ou légers vs 8 patients (61,5%) avec un retard du neuro-développement moyen à sévère, ont une réduction de crises entre 50 et 100%.

Si on si en regroupe neuro-développement normal et RND légers, et les RND moyens avec les RND sévères, 13 patients (68,4%) avec un retard du neuro-développement moyen à sévère vs 5 patients (26,3%) normaux ou légers retards ont une réduction de crises entre 50 et 100%.

Il semble que les patients avec retard sévère du neuro-développement sont plus répondeurs que les autres : 68,4% vs 26,3%. Cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,061$).

Impact de l'âge de début des spasmes sur la réponse au TPM RC

Nous notons que 4 patients (30,8%) avec un âge de début des spasmes de moins de 4 mois vs 4 patients (30,8%) avec un âge de début des spasmes entre 5 et 12 mois vs 2 patients (15,4%), les patients avec un âge de début des spasmes supérieur à 24 mois ont une réduction de crises entre 50% à 100%.

Impact de l'étiologie sur la réponse au TPM puis RC

On constate que 4 patients (30,7%) de causes génétiques vs 3 patients (23,0%) de causes structurelles acquises vs 2 patients (15,3%) de causes métaboliques et aucun patient avec SI de causes structurelles congénitales ont une réduction de crises entre 50% et 100%.

DISCUSSION

Les SI de causes génétiques sont plus répondeurs que les SI de causes structurelles acquises que ceux de causes métaboliques ou structurelles congénitales mais cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,57$).

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

CONCLUSION

Le syndrome des spasmes infantiles est une encéphalopathie épileptique de l'enfant, souvent dévastatrice avec un pronostic très défavorable. Il s'agit d'une épilepsie très sévère en raison d'une part de la résistance quasi constante des crises aux antiépileptiques de première ligne et d'autre part à sa combinaison à un trouble majeur du neuro-développement ayant comme conséquence des retards sur le plan cognitif, comportemental et moteur.

Ce syndrome âge dépendant est bien individualisé sur le plan électro-clinique ; le diagnostic est fait grâce à l'enregistrement Vidéo -EEG avec polygraphie.

Les spasmes infantiles sont classés en fonction de l'existence ou non d'une cause sous-jacente. L'identification d'une étiologie est de plus en plus facilitée par les nouvelles techniques de la neuro-imagerie, la biochimie et la génétique. Grâce à ces moyens, la fréquence des spasmes infantiles cryptogénétiques a diminué au profit des formes symptomatiques.

Les spasmes symptomatiques sont plus graves que les spasmes idiopathiques ; ils sont caractérisés par une résistance plus fréquente aux antiépileptiques classiques. C'est pourquoi nous avons effectué ce travail avec comme objectif principal, de tester l'efficacité de certaines thérapeutiques comme le régime cétogène et /ou le Topiramate chez des enfants âgés de moins de 5 ans, qui présentent un spasme infantile pharmaco résistant.

Nous avons réparti les patients en trois groupes en fonction du traitement et nous avons évalué la réponse aux traitements à 1 mois, 3 mois et 12 mois. Cette évaluation a concerné la fréquence des spasmes, l'aspect EEG inter critique, le neuro-développement et l'évolution vers d'autres types d'épilepsie.

Au terme de notre étude, nos conclusions sont les suivantes

- Le syndrome des spasmes infantiles est une épilepsie rare, qui touche le jeune nourrisson et qui retentit lourdement sur le développement psychomoteur
- Le traitement de première ligne est le plus souvent inefficace, lorsqu'il s'agit de spasmes symptomatiques.
- Le régime cétogène et /ou le Topiramate constitue une alternative thérapeutique en cas de pharmaco-résistance.
- Notre travail démontre l'efficacité des traitements utilisés en particuliers le régime cétogène, en terme notamment de réduction de la fréquence des crises et de

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

suppression de l'hypsarythmie. Cependant, chez ces enfants avec un neuro-développement gravement altéré, il n'a pas été constaté d'amélioration sur le plan cognitif. Sur le plan comportemental par contre, les enfants semblaient plus vigiles, plus présents, plus réactifs et plus interactifs. Cette constatation était rapportée par les parents et les médecins qui assuraient le suivi. La réduction des antiépileptiques bien qu'elle ne soit pas significative dans notre étude a certainement contribué à cette amélioration du comportement.

PERSPECTIVES

Mise en place de consultations spécialisées où un neuropédiatre travaille en équipe avec une diététicienne, un psychologue, un psychomotricien et un orthophoniste.

Mise en place d'un programme d'éducation nutritionnelle concernant le régime cétogène qui passe par une formation préalable des diététiciennes et des médecins. Il s'agira d'éduquer et de sensibiliser les parents des enfants malades.

Création de centres de neurologie pédiatrique avec tous les équipements modernes d'imagerie, de biochimie et de génétique, et tous les professionnels impliqués dans la prise en charge des maladies neurologiques (neuropédiatre et neurochirurgiens), en général et les spasmes infantiles en particulier.

Création de centres de prise en charge adaptés aux différents troubles neurocognitifs et comportementaux présentés par les patients.

Création de centres spécialisés dans le régime cétogène dans l'épilepsie pharmaco-résistante en générale et le syndrome des spasme infantiles en particulier.

Réaliser des études multicentriques qui évaluent l'efficacité du régime cétogène chez un plus grand nombre de patients pour avoir des résultats plus pertinents et plus représentatifs ce qui permettra de proposer des Algorithmes de prise en charge adaptés à notre contexte.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. Eling P, Renier WO, Pomper J, Baram TZ. The mystery of the Doctor's son, or the riddle of West syndrome. *Neurology*. 26 mars 2002;58(6):953-5.
2. Dulac O. What is West syndrome? *Brain Dev. Brain & development*. 1 déc 2001;23:447-52.
3. Models for infantile spasms: an arduous journey to the Holy Grail. - PubMed [Internet]. [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17315207/>
4. Cowan LD, Hudson LS. The Epidemiology and Natural History of Infantile Spasms. *J Child Neurol*. 1 oct 1991;6(4):355-64.
5. Epidemiologic Features of Infantile Spasms in Iceland - LúðAvígsson - 1994 - *Epilepsia* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 6 déc 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1528-1157.1994.tb02514.x>
6. Riikonen R. Long-term outcome of West syndrome: a study of adults with a history of infantile spasms. *Epilepsia*. avr 1996;37(4):367-72.
7. Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia*. avr 1983;24(2):135-58.
8. Age-Dependent Epileptic Encephalopathy: a Longitudinal Study - Yamatogi - 1981 - *Psychiatry and Clinical Neurosciences* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1440-1819.1981.tb00233.x>
9. Gibbs EL, Fleming MM, Gibbs FA. Diagnosis and prognosis of hypsarhythmia and infantile spasms. *Pediatrics*. janv 1954;13(1):66-73.
10. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. avr 2017;58(4):512-21.
11. Caraballo RH, Fortini S, Reyes G, Carpio Ruiz A, Sanchez Fuentes SV, Ramos B. Epileptic spasms in clusters and associated syndromes other than West syndrome: A study of 48 patients. *Epilepsy Res*. juill 2016;123:29-35.
12. Lux AL, Osborne JP. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. *Epilepsia*. nov 2004;45(11):1416-28.
13. Osborne JP, Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, et al. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsia*. oct 2010;51(10):2168-74.

BIBLIOGRAPHIE

14. Wirrell EC, Shellhaas RA, Joshi C, Keator C, Kumar S, Mitchell WG, et al. How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the National Infantile Spasms Consortium. *Epilepsia*. avr 2015;56(4):617-25.
15. Harini C, Sharda S, Bergin AM, Poduri A, Yuskaitis CJ, Peters JM, et al. Detailed Magnetic Resonance Imaging (MRI) Analysis in Infantile Spasms. *J Child Neurol*. mai 2018;33(6):405-12.
16. Chiron C. Le syndrome de West. 2002;4.
17. Efficacy of Treatments for Infantile Spasms: A Systematic Review - PubMed [Internet]. [cité 6 déc 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28288483/>
18. French JA, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet*. 29 oct 2016;388(10056):2153-63.
19. Chipaux M, Chiron C, Touraine R, Ouss L, Dulac O, Nabbout R. Sclérose tubéreuse de Bourneville : mise au point et actualités. *Epilepsies*. 1 janv 2009;21(1):34-40.
20. Glauser TA, Clark PO, Strawsburg R. A Pilot Study of Topiramate in the Treatment of Infantile Spasms. *Epilepsia*. 1998;39(12):1324-8.
21. de Saint-Martin A, Burger MC. Le régime cétogène : un régime de l'extrême ? *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 mars 2013;7(2):139-43.
22. [The ketogenic diet and its variants: state of the art] - PubMed [Internet]. [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19027128/>
23. Sharma S, Sankhyan N, Gulati S, Agarwala A. Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *Epilepsia*. mars 2013;54(3):481-6.
24. Eun SH, Kang HC, Kim DW, Kim HD. Ketogenic diet for treatment of infantile spasms. *Brain Dev*. oct 2006;28(9):566-71.
25. Kossoff EH, Dorward JL. The modified Atkins diet. *Epilepsia*. nov 2008;49 Suppl 8:37-41.
26. Hosain SA, La Vega-Talbott M, Solomon GE. Ketogenic diet in pediatric epilepsy patients with gastrostomy feeding. *Pediatr Neurol*. févr 2005;32(2):81-3.
27. [Findings in 21 cases of Gibbs' hypsarrhythmia; spectacular effectiveness of ACTH] - PubMed [Internet]. [cité 19 janv 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13532578/>
28. Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. mars 1970;11(1):102-13.

BIBLIOGRAPHIE

29. Precise characterization and quantification of infantile spasms - Kellaway - 1979 - *Annals of Neurology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 9 déc 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.410060306>
30. Hrachovy RA, Frost Jr. JD, Kellaway P. Hypsarrhythmia: Variations on the Theme. *Epilepsia*. 1984;25(3):317-25.
31. Chiron C, Dumas C, Jambaqué I, Mumford J, Dulac O. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res*. janv 1997;26(2):389-95.
32. Fusco L, Vigevano F. Ictal clinical electroencephalographic findings of spasms in West syndrome. *Epilepsia*. 1993;34(4):671-8.
33. Enregistrement ambulatoire de l'EEG pendant 24 heures dans les spasmes infantiles épileptiques - ScienceDirect [Internet]. [cité 6 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0370447587800680>
34. 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: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 13 nov 2004;364(9447):1773-8.
35. Eisermann M. Les spasmes épileptiques à début tardif. :11.
36. Prezioso G, Carlone G, Zaccara G, Verrotti A. Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms: A systematic review. *Acta Neurol Scand*. janv 2018;137(1):4-11.
37. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1398-442.
38. Singhi P, Ray M. Profile of West syndrome in North Indian children. *Brain Dev*. mars 2005;27(2):135-40.
39. Prenatal Etiologies of West Syndrome - Ohtahara - 1993 - *Epilepsia* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 19 janv 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1528-1157.1993.tb00451.x>
40. LúðAvígsson P, Ólafsson E, Sigurðardóttir S, Hauser WA. Epidemiologic Features of Infantile Spasms in Iceland. *Epilepsia*. 1994;35(4):802-5.
41. Dulac O, Soufflet C, Chiron C, Kaminska A. What is West syndrome? *Int Rev Neurobiol*. 2002;49:1-22.
42. Ben Abdelaziz R, Ben Chehida A, Lamouchi M, Ben Messaoud S, Ali Mohamed D, Boudabous H, et al. Factors predictive of prognosis of infantile spasms. A retrospective study in a low-income country. *Arch Pediatr*. janv 2019;26(1):1-5.
43. Wong M, Trevathan E. Infantile spasms. *Pediatric Neurology*. 1 févr 2001;24(2):89-98.

BIBLIOGRAPHIE

44. Smith MS, Matthews R, Mukherji P. Infantile Spasms. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 10 déc 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537251/>
45. Ouss L. Remarques cliniques sur la cohorte associée « Bébés présentant un syndrome de West ou une sclérose tubéreuse de Bourneville ». *Cahiers de PréAut*. 2011;8(1):59-69.
46. The descriptive epidemiology of infantile spasms among Atlanta children - PubMed [Internet]. [cité 19 janv 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10368073/>
47. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev*. 5 juin 2013;(6):CD001770.
48. Neville BGR. The Origin of Infantile Spasms: Evidence from a Case of Hydranencephaly. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1972;14(5):644-7.
49. Steriade M, Hobson JA. Neuronal activity during the sleep-waking cycle. *Progress in Neurobiology*. 1 janv 1976;6:157-376.
50. Gastaut H, Poirier F. Experimental, or "Reflex", Induction of Seizures Report of a Case of Abdominal (Enteric) Epilepsy. *Epilepsia*. 1964;5(3):256-70.
51. Frost JD, Hrachovy RA, Kellaway P, Zion T. Quantitative analysis and characterization of infantile spasms. *Epilepsia*. juin 1978;19(3):273-82.
52. Watanabe K. West syndrome: etiological and prognostic aspects. *Brain Dev*. janv 1998;20(1):1-8.
53. Jellinger K. Neuropathological aspects of infantile spasms. *Brain and Development*. 1 janv 1987;9(4):349-57.
54. Infantile spasms: II. Lenticular nuclei and brain stem activation on positron emission tomography - PubMed [Internet]. [cité 20 janv 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1575460/>
55. Chugani HT. The use of positron emission tomography in the clinical assessment of epilepsy. *Seminars in Nuclear Medicine*. 1 oct 1992;22(4):247-53.
56. Hrachovy RA, Frost JD, Kellaway P. Sleep characteristics in infantile spasms. *Neurology*. juin 1981;31(6):688-93.
57. Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A, Snead OC, Hanson RA, Horton EJ. High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomized, blinded study. *Pediatrics*. mars 1996;97(3):375-9.
58. Baram TZ, Mitchell WG, Snead OC, Horton EJ, Saito M. Brain-adrenal axis hormones are altered in the CSF of infants with massive infantile spasms. *Neurology*. juin 1992;42(6):1171-5.
59. Rajakulendran S, Hanna MG. The Role of Calcium Channels in Epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 4 janv 2016;6(1):a022723.

BIBLIOGRAPHIE

60. Galanopoulou AS. Models and Mechanisms of Epileptic Encephalopathies. In: Developmental Epilepsy [Internet]. WORLD SCIENTIFIC; 2018 [cité 20 janv 2023]. p. 203-21. Disponible sur: https://www.worldscientific.com/doi/10.1142/9789813277731_0008
61. Wallerstein R, Sugalski R, Cohn L, Jawetz R, Friez M. Expansion of the ARX spectrum. *Clin Neurol Neurosurg.* juin 2008;110(6):631-4.
62. Lee BH, Smith T, Paciorkowski AR. Autism spectrum disorder and epilepsy: Disorders with a shared biology. *Epilepsy Behav.* juin 2015;47:191-201.
63. Guggenheim MA, Frost JD, Hrachovy RA. Time Interval From a Brain Insult to the Onset of Infantile Spasms. *Pediatric Neurology.* 1 janv 2008;38(1):34-7.
64. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* juin 2010;51(6):1069-77.
65. Plouin P, Dulac O, Jalin C, Chiron C. Twenty-four-hour ambulatory EEG monitoring in infantile spasms. *Epilepsia.* 1993;34(4):686-91.
66. Current neurologic treatment and emerging therapies in CDKL5 deficiency disorder | Journal of Neurodevelopmental Disorders | Full Text [Internet]. [cité 9 déc 2022]. Disponible sur: <https://jneurodevdisorders.biomedcentral.com/articles/10.1186/s11689-021-09384-z>
67. Jambaqué I, Chiron C, Dumas C, Mumford J, Dulac O. Mental and behavioural outcome of infantile epilepsy treated by vigabatrin in tuberous sclerosis patients. *Epilepsy Res.* févr 2000;38(2-3):151-60.
68. MacAllister WS, Schaffer SG. Neuropsychological deficits in childhood epilepsy syndromes. *Neuropsychol Rev.* déc 2007;17(4):427-44.
69. Bednarek N, Motte J, Soufflet C, Plouin P, Dulac O. Evidence of late-onset infantile spasms. *Epilepsia.* janv 1998;39(1):55-60.
70. Kivity S, Lerman P, Ariel R, Danziger Y, Mimouni M, Shinnar S. Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with high-dose adrenocorticotrophic hormone. *Epilepsia.* mars 2004;45(3):255-62.
71. Kulsoom S, Ibrahim SH, Jafri SK, Moorani KN, Anjum M. Infantile Spasms: Clinical profile and treatment outcomes. *Pak J Med Sci.* 2018;34(6):1424-8.
72. Hrachovy RA, Frost JD. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms/West syndrome). *J Clin Neurophysiol.* 2003;20(6):408-25.
73. Goldman RD. Le spasme du sanglot chez les nourrissons. *Can Fam Physician.* févr 2015;61(2):e79-80.
74. Coliques du nourrisson [Internet]. G.F.H.G.N.P. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.gfhgnp.org/recommandations-et-documents/coliques-du-nourrisson/>

BIBLIOGRAPHIE

75. Masson E. Le myoclonus bénin du sommeil calme évoque des réponses corticales somatosensorielles [Internet]. EM-Consulte. [cité 27 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1061273/le-myoclonus-benin-du-sommeil-calme-evoque-des-rep>
76. Harini C, Sharda S, Bergin AM, Poduri A, Yuskaitis CJ, Peters JM, et al. Detailed Magnetic Resonance Imaging (MRI) Analysis in Infantile Spasms. *J Child Neurol.* mai 2018;33(6):405-12.
77. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* avr 2017;58(4):512-21.
78. Poulat AL, Lesca G, Sanlaville D, Blanchard G, Lion-François L, Rougeot C, et al. A proposed diagnostic approach for infantile spasms based on a spectrum of variable aetiology. *Eur J Paediatr Neurol.* mars 2014;18(2):176-82.
79. Alrifai MT, AlShaya MA, Abulaban A, Alfadhel M. Hereditary neurometabolic causes of infantile spasms in 80 children presenting to a tertiary care center. *Pediatr Neurol.* sept 2014;51(3):390-7.
80. Cerullo A, Marini C, Carcangiu R, Baruzzi A, Tinuper P. Clinical and video-polygraphic features of epileptic spasms in adults with cortical migration disorder. *Epileptic Disord.* mars 1999;1(1):27-33.
81. Boutry-Kryza N, Labalme A, Ville D, de Bellescize J, Touraine R, Prieur F, et al. Molecular characterization of a cohort of 73 patients with infantile spasms syndrome. *Eur J Med Genet.* févr 2015;58(2):51-8.
82. Chugani HT, Shields WD, Shewmon DA, Olson DM, Phelps ME, Peacock WJ. Infantile spasms: I. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment. *Annals of Neurology.* 1990;27(4):406-13.
83. Ohtsuka Y, Ohno S, Oka E. Electroclinical characteristics of hemimegalencephaly. *Pediatric Neurology.* 1 mai 1999;20(5):390-3.
84. Jonas R, Nguyen S, Hu B, Asarnow RF, LoPresti C, Curtiss S, et al. Cerebral hemispherectomy: hospital course, seizure, developmental, language, and motor outcomes. *Neurology.* 25 mai 2004;62(10):1712-21.
85. Aicardi's Syndrome: A Clinicopathologic Study | JAMA Ophthalmology | JAMA Network [Internet]. [cité 21 janv 2023]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/article-abstract/634939>
86. Epileptic Encephalopathies and Related Syndromes in Children [Internet]. Librairie Médicale. 19:01:51.569516+02 [cité 21 janv 2023]. Disponible sur: https://www.librairiemedicale.com/fr/catalogue/doc/epileptic-encephalopathies-and-related-syndromes-in-children_996/lm_ouvrage.dhtml
87. Chaouki S, Elarqam L, Atmani S, Bouharrou A, Hida M. La sclérose tubéreuse de Bourneville : à propos de 11 observations. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture.* 1 oct 2008;21(7):305-10.

BIBLIOGRAPHIE

88. Somer M, Sainio K. Epilepsy and the Electroencephalogram in Progressive Encephalopathy with Edema, Hypsarrhythmia, and Optic Atrophy (the PEHO Syndrome). *Epilepsia*. juill 1993;34(4):727-31.
89. Stafstrom CE, Konkol RJ. Infantile spasms in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol*. juill 1994;36(7):576-85.
90. Angeli E, Harris RF, Kirman BH, Denman AR, Stern J. Maternal Phenylketonuria: a Family with Seven Mentally Retarded Siblings. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1974;16(6):800-7.
91. West Syndrome Due to Perinatal Insults - Cusmai - 1993 - *Epilepsia* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 21 janv 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1528-1157.1993.tb00455.x>
92. 31-63797 Plus | PDF | Accident vasculaire cérébral | Imagerie par résonance magnétique [Internet]. Scribd. [cité 21 janv 2023]. Disponible sur: <https://fr.scribd.com/document/560890103/31-63797-plus>
93. Song JM, Hahn J, Kim SH, Chang MJ. Efficacy of Treatments for Infantile Spasms: A Systematic Review. *Clin Neuropharmacol*. 2017;40(2):63-84.
94. Kossoff EH, McGrogan JR, Freeman JM. Benefits of an all-liquid ketogenic diet. *Epilepsia*. sept 2004;45(9):1163.
95. Nabbout R. A risk-benefit assessment of treatments for infantile spasms. *Drug Saf*. 2001;24(11):813-28.
96. Aicardi J, Mumford JP, Dumas C, Wood S. Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: a European retrospective survey. *Sabril IS Investigator and Peer Review Groups*. *Epilepsia*. juill 1996;37(7):638-42.
97. Atlas Electroencephalography by Gibbs - AbeBooks [Internet]. [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.abebooks.com/book-search/title/atlas-electroencephalography/author/gibbs/>
98. Glaze DG, Hrachovy RA, Frost JD, Kellaway P, Zion TE. Prospective study of outcome of infants with infantile spasms treated during controlled studies of ACTH and prednisone. *The Journal of Pediatrics*. 1 mars 1988;112(3):389-96.
99. 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 Pediatr*. 25 juill 2012;12:108.
100. Schlumberger E, Dulac O. A simple, effective and well-tolerated treatment regime for West syndrome. *Dev Med Child Neurol*. oct 1994;36(10):863-72.
101. Maeda H, Furune S, Nomura K, Kitou O, Ando Y, Negoro T, et al. Decrease of N-acetylaspartate after ACTH therapy in patients with infantile spasms. *Neuropediatrics*. oct 1997;28(5):262-7.

BIBLIOGRAPHIE

102. Elterman RD, Shields WD, Bittman RM, Torri SA, Sagar SM, Collins SD. Vigabatrin for the treatment of infantile spasms: final report of a randomized trial. *J Child Neurol.* nov 2010;25(11):1340-7.
103. Smith MS, Matthews R, Mukherji P. Infantile Spasms. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537251/>
104. Mahmoud AA, Rizk TM, Mansy AA, Ali JA, Al-Tannir MA. Ineffectiveness of topiramate and levetiracetam in infantile spasms non-responsive to steroids. Open labeled randomized prospective study. *Neurosciences (Riyadh).* avr 2013;18(2):143-6.
105. FALLAH R, SALOR F, AKHAVAN KARBASI S, MOTAGHIPISHEH H. Randomised Clinical Efficacy Trial of Topiramate and Nitrazepam in Treatment of Infantile Spasms. *Iran J Child Neurol.* 2014;8(1):12-9.
106. Lee GM, Lee KS, Lee EH, Chung S. Short term outcomes of topiramate monotherapy as a first-line treatment in newly diagnosed West syndrome. *Korean J Pediatr.* sept 2011;54(9):380-4.
107. Rešić B, Solak M, Kuzmanić Šamija R, Rešić J, Ursić A, Lozić M. TOPIRAMATE EFFICACY IN TREATMENT OF CHILDREN WITH WEST SYNDROME. *Paediatrica Croatica* [Internet]. 20 nov 2009 [cité 29 déc 2022];53(3). Disponible sur: <https://hrcak.srce.hr/clanak/67925>
108. Siemes H, Spohr HL, Michael Th, Nau H. Therapy of Infantile Spasms with Valproate: Results of a Prospective Study. *Epilepsia.* 1988;29(5):553-60.
109. Yanai S, Hanai T, Narazaki O. Treatment of infantile spasms with zonisamide. *Brain Dev.* avr 1999;21(3):157-61.
110. Takuma Y, Seki T. Combination therapy of infantile spasms with high-dose pyridoxal phosphate and low-dose corticotropin. *J Child Neurol.* janv 1996;11(1):35-40.
111. Dreifuss F, Farwell J, Holmes G, Joseph C, Lockman L, Madsen JA, et al. Infantile spasms. Comparative trial of nitrazepam and corticotropin. *Arch Neurol.* nov 1986;43(11):1107-10.
112. Peltzer B, Alonso WD, Porter BE. Topiramate and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) as initial treatment for infantile spasms. *J Child Neurol.* avr 2009;24(4):400-5.
113. Hosain S, Nagarajan L, Carson D, Solomon G, Mast J, Labar D. Felbamate for refractory infantile spasms. *J Child Neurol.* oct 1997;12(7):466-8.
114. Hurst DL, Rolan TD. The use of felbamate to treat infantile spasms. *J Child Neurol.* mars 1995;10(2):134-6.
115. Saidi K, Berradj F, Faroudja RC, Sonia N. Sclérose tubéreuse de Bourneville : place de l'EVEROLIMUS dans le traitement de l'épilepsie. *Revue Neurologique.* 1 avr 2022;178:S48.

BIBLIOGRAPHIE

116. Kramer U, Sue WC, Mikati MA. Focal features in West syndrome indicating candidacy for surgery. *Pediatr Neurol.* avr 1997;16(3):213-7.
117. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia.* août 2015;56(8):1185-97.
118. Chipaux M, Dorfmüller G, Fohlen M, Dorison N, Metten MA, Delalande O, et al. Refractory spasms of focal onset-A potentially curable disease that should lead to rapid surgical evaluation. *Seizure.* oct 2017;51:163-70.
119. Hrachovy RA, Frost JD. Infantile spasms. *Handb Clin Neurol.* 2013;111:611-8.
120. Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology.* 13 déc 2005;65(11):1810-2.
121. LA LUTTE CONTRJZ L'ÉPILEPSIE PAR LA RÉÉDUCATION ALIMENTAIRE. - MARIE - 1911 - *Epilepsia* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1528-1157.1911.tb03003.x>
122. Wilder (1921) The effect of ketonemia on the course of epilepsy - Neslazeno [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.neslazeno.cz/wilder-1921-the-effect-of-ketonemia-on-the-course-of-epilepsy/>
123. PETERMAN MG. THE KETOGENIC DIET IN THE TREATMENT OF EPILEPSY: A PRELIMINARY REPORT. *American Journal of Diseases of Children.* 1 juill 1924;28(1):28-33.
124. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia.* févr 2009;50(2):304-17.
125. Efficacy of the Ketogenic Diet for Intractable Seizure Disorders: Review of 58 Cases - Kinsman - 1992 - *Epilepsia* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 29 janv 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1528-1157.1992.tb01770.x>
126. PointCulture. | PointCulture [Internet]. [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.pointculture.be/mediatheque/cinema-fiction/au-risque-de-te-perdre-va7998>
127. Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Classic and Modified Ketogenic Diets for Treatment of Epilepsy - PubMed [Internet]. [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28754198/>
128. Dozières-Puyravel B, Auvin S. Régime cétogène dans les épilepsies de l'enfant. *Pratique Neurologique - FMC.* 1 sept 2017;8(3):132-43.
129. Growth of children on the ketogenic diet - PubMed [Internet]. [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12455855/>

BIBLIOGRAPHIE

130. Porta N, Vallée L, Boutry E, Auvin S. [The ketogenic diet and its variants: state of the art]. *Rev Neurol (Paris)*. mai 2009;165(5):430-9.
131. Experience in the use of the ketogenic diet as early therapy - PubMed [Internet]. [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15791920/>
132. Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, Vining EPG, Freeman JM. Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms. *Pediatrics*. mai 2002;109(5):780-3.
133. Schwartz RH, Eaton J, Bower BD, Aynsley-Green A. Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: short-term clinical effects. *Dev Med Child Neurol*. avr 1989;31(2):145-51.
134. Schlanger S, Shinitzky M, Yam D. Diet enriched with omega-3 fatty acids alleviates convulsion symptoms in epilepsy patients. *Epilepsia*. janv 2002;43(1):103-4.
135. Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology*. nov 1971;21(11):1097-103.
136. Edelstein SF, Chisholm M. Management of intractable childhood seizures using the non-MCT oil ketogenic diet in 20 patients. *J Am Diet Assoc*. nov 1996;96(11):1181-2.
137. Bodenant M, Moreau C, Sejourne C, Auvin S, Delval A, Cuisset JM, et al. [Interest of the ketogenic diet in a refractory status epilepticus in adults]. *Rev Neurol (Paris)*. févr 2008;164(2):194-9.
138. Kossoff EH, Turner Z, Bluml RM, Pyzik PL, Vining EPG. A randomized, crossover comparison of daily carbohydrate limits using the modified Atkins diet. *Epilepsy Behav*. mai 2007;10(3):432-6.
139. Kang HC, Kim YJ, Kim DW, Kim HD. Efficacy and safety of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy: Korean multicentric experience. *Epilepsia*. févr 2005;46(2):272-9.
140. Kang HC, Lee HS, You SJ, Kang DC, Ko TS, Kim HD. Use of a modified Atkins diet in intractable childhood epilepsy. *Epilepsia*. janv 2007;48(1):182-6.
141. Al N, Mb Y, Cj CS, Hh P, Ea T. The relationship of ketosis and growth to the efficacy of the ketogenic diet in infantile spasms. *Epilepsy research* [Internet]. sept 2011 [cité 31 janv 2023];96(1-2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21700429/>
142. Treatment of Epilepsy. By Fritz B. Talbot, M. D. (New York: The Macmillan Co., 1930, pp. 308.) | *American Journal of Psychiatry* [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/ajp.87.4.735-a>
143. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy - PubMed [Internet]. [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16344529/>
144. Effects of the ketogenic diet in the glucose transporter 1 deficiency syndrome - PubMed [Internet]. [cité 1 févr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14769490/>

BIBLIOGRAPHIE

145. Pascual JM, Wang D, Lecumberri B, Yang H, Mao X, Yang R, et al. GLUT1 deficiency and other glucose transporter diseases. *Eur J Endocrinol.* mai 2004;150(5):627-33.
146. Lambrechts D a. JE, de Kinderen RJA, Vles JSH, de Louw AJA, Aldenkamp AP, Majoie HJM. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand.* févr 2017;135(2):231-9.
147. Caraballo R, Vaccarezza M, Cersósimo R, Rios V, Soraru A, Arroyo H, et al. Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients. *Seizure.* oct 2011;20(8):640-5.
148. Prezioso G, Carlone G, Zaccara G, Verrotti A. Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms: A systematic review. *Acta Neurol Scand.* janv 2018;137(1):4-11.
149. Hirano Y, Oguni H, Shiota M, Nishikawa A, Osawa M. Ketogenic diet therapy can improve ACTH-resistant West syndrome in Japan. *Brain Dev.* janv 2015;37(1):18-22.
150. Experience with the ketogenic diet in infants - PubMed [Internet]. [cité 1 févr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11433065/>
151. Is a fast necessary when initiating the ketogenic diet? - PubMed [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12026232/>
152. Bergqvist AGC, Schall JI, Stallings VA. Vitamin D Status in Children with Intractable Epilepsy, and Impact of the Ketogenic Diet. *Epilepsia.* 2007;48(1):66-71.
153. Kossoff EH, McGrogan JR. Worldwide use of the ketogenic diet. *Epilepsia.* févr 2005;46(2):280-9.
154. LONGO V, VIRGINIE LONGO. LA DIETE CETOGENE DANS LE TRAITEMENT DE EPILEPSIE DE ENFANT.
155. AVIS À LA MINISTRE L INSTITUT NATIONAL D EXCELLENCE EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX - PDF Téléchargement Gratuit [Internet]. [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/189339383-Avis-a-la-ministre-l-institut-national-d-excellence-en-sante-et-en-services-sociaux.html>
156. Kielb S, Koo HP, Bloom DA, Faerber GJ. Nephrolithiasis associated with the ketogenic diet. *J Urol.* août 2000;164(2):464-6.
157. Stewart WA, Gordon K, Camfield P. Acute pancreatitis causing death in a child on the ketogenic diet. *J Child Neurol.* sept 2001;16(9):682.
158. Berry-Kravis E, Booth G, Sanchez AC, Woodbury-Kolb J. Carnitine levels and the ketogenic diet. *Epilepsia.* nov 2001;42(11):1445-51.
159. Kutz S, Ducrocq J, Cuyler C, Elkin B, Gunn A, Kolpashikov L, et al. Kutz, S., J. Ducrocq, C. Cuyler, B. Elkin, A. Gunn, L. Kolpashikov, D. Russell and R.G. White. 2013. Standardized monitoring of Rangifer health during International Polar Year. *Rangifer*, 33, Special Issue No. 21: 91-114. *Rangifer.* 12 juin 2013;Rangifer, 33, Special Issue No. 21: 91-114.

BIBLIOGRAPHIE

160. Hamano S ichiro, Tanaka M, Mochizuki M, Sugiyama N, Eto Y. Long-term follow-up study of West syndrome: Differences of outcome among symptomatic etiologies. *J Pediatr.* août 2003;143(2):231-5.
161. Hrachovy RA, Glaze DG, Frost JD. A retrospective study of spontaneous remission and long-term outcome in patients with infantile spasms. *Epilepsia.* 1991;32(2):212-4.
162. Vigevano F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia.* déc 1997;38(12):1270-4.
163. Cruse RP. Infantile spasms. 1984;51(2).
164. Donat JF, Wright FS. Seizures in series: similarities between seizures of the west and Lennox-Gastaut syndromes. *Epilepsia.* 1991;32(4):504-9.
165. Rantala MJ. Evolution of nakedness in *Homo sapiens*. *Journal of Zoology.* 2007;273(1):1-7.
166. Harris R. Some EEG Observations in Children with Infantile Spasms Treated with ACTH. *Arch Dis Child.* déc 1964;39(208):564-70.
167. 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.
168. Matsumoto A, Watanabe K, Negoro T, Sugiura M, Iwase K, Hara K, et al. Long-term prognosis after infantile spasms: a statistical study of prognostic factors in 200 cases. *Dev Med Child Neurol.* févr 1981;23(1):51-65.
169. Le Syndrome de West. Mémoire de fin de cycle En vue d'obtention du diplôme de Docteur en Médecine - PDF Téléchargement Gratuit [Internet]. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/82769947-Le-syndrome-de-west-memoire-de-fin-de-cycle-en-vue-d-obtention-du-diplome-de-docteur-en-medecine.html>
170. Guzzetta F. Cognitive and behavioral outcome in West syndrome. *Epilepsia.* 2006;47 Suppl 2:49-52.
171. Eisermann MM, DeLaRaillère A, Dellatolas G, Tozzi E, Nabbout R, Dulac O, et al. Infantile spasms in Down syndrome--effects of delayed anticonvulsive treatment. *Epilepsy Res.* 2003;55(1-2):21-7.
172. Gipson TT, Gerner G, Wilson MA, Blue ME, Johnston MV. Potential for treatment of severe autism in tuberous sclerosis complex. *World J Clin Pediatr.* 8 août 2013;2(3):16-25.
173. 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.* mars 2003;18(3):165-70.
174. Ile-de-France A en. Recommandation de Bonne Pratique HAS - 19/02/2018 - Autisme en Ile-de-France [Internet]. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur:

BIBLIOGRAPHIE

- https://www.autisme-en-idf.org/offres/gestion/events_814_41021_non-2160/recommandation-de-bonne-pratique-has.html
175. Cuisset JM, Joriot S, Auvin S, Gozé O, Medjkane F, Salloum A, et al. [Neuropediatric approach to autism]. *Arch Pediatr.* déc 2005;12(12):1734-41.
 176. Berg AT. Identification of Pharmacoresistant Epilepsy. *Neurol Clin.* nov 2009;27(4):1003-13.
 177. Masson E. Définition de la pharmaco-résistance : le point de vue de l'épileptologue [Internet]. EM-Consulte. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1151599/definition-de-la-pharmaco-resistance-le-point-de-v>
 178. Raffo E. Critères de pharmaco-résistance d'une épilepsie: les critères du neuropédiatre. *Revue Neurologique.* 1 juin 2004;160:48-52.
 179. O'Callaghan FJK, Edwards SW, Alber FD, Cortina Borja M, Hancock E, Johnson AL, et al. Vigabatrin with hormonal treatment versus hormonal treatment alone (ICISS) for infantile spasms: 18-month outcomes of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health.* oct 2018;2(10):715-25.
 180. Topiramate in children with west syndrome: a retrospective multicenter evaluation of 100 patients - PubMed [Internet]. [cité 13 févr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17621500/>
 181. Hong AM, Turner Z, Hamdy RF, Kossoff EH. Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants. *Epilepsia.* août 2010;51(8):1403-7.
 182. Pires ME, Ilea A, Bourel E, Bellavoine V, Merdarius D, Berquin P, et al. Ketogenic diet for infantile spasms refractory to first-line treatments: an open prospective study. *Epilepsy Res.* juill 2013;105(1-2):189-94.
 183. Zou LP, Lin Q, Qin J, Cai FC, Liu ZS, Mix E, et al. Evaluation of Open-Label Topiramate as Primary or Adjunctive Therapy in Infantile Spasms. *Clinical Neuropharmacology.* avr 2008;31(2):86-92.
 184. Dahlin M, Elfving A, Ungerstedt U, Amark P. The ketogenic diet influences the levels of excitatory and inhibitory amino acids in the CSF in children with refractory epilepsy. *Epilepsy Res.* mai 2005;64(3):115-25.
 185. François LL, Manel V, Rousselle C, David M. Le régime céto-gène à visée anti-épileptique : son utilisation chez 29 enfants épileptiques. *Archives de Pédiatrie.* 1 avr 2003;10(4):300-6.
 186. Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, Pillas DJ, Rubenstein JE, Vining EP. A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Epilepsia.* févr 2006;47(2):421-4.
 187. Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics.* mars 2007;119(3):535-43.

BIBLIOGRAPHIE

188. Najari S. le syndrome de West a propos de 72 cass. *Pédiatrie*; 2012.
189. Hino-Fukuyo N, Haginoya K, Iinuma K. [Epidemiological and clinical studies of West syndrome in Miyagi Prefecture, Japan]. *No To Hattatsu*. juill 2007;39(4):257-61.
190. Zou LP, Lin Q, Qin J, Cai FC, Liu ZS, Mix E, et al. Evaluation of Open-Label Topiramate as Primary or Adjunctive Therapy in Infantile Spasms. *Clinical Neuropharmacology*. avr 2008;31(2):86.
191. Topiramate for the treatment of infantile spasms - PubMed [Internet]. [cité 19 févr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16551447/>
192. Le Syndrome de West. Mémoire de fin de cycle En vue d obtention du diplôme de Docteur en Médecine - PDF Téléchargement Gratuit [Internet]. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/82769947-Le-syndrome-de-west-memoire-de-fin-de-cycle-en-vue-d-obtention-du-diplome-de-docteur-en-medecine.html>
193. Klepper J. Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet. *Epilepsia*. nov 2008;49 Suppl 8:46-9.
194. At B, Sf B, Mj B, J B, Jh C, W van EB, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* [Internet]. avr 2010 [cité 18 févr 2023];51(4). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20196795/>

ANNEXES

Sémiologie des spasmes

Symétriques oui non, asymétriques oui non, flexion oui non, extension
oui Non

les crises partielles oui non, crise généralisé oui non, les signes focaux oui
 non

Electroencéphalogramme

hypsarythmie oui non, hypsarythmie modifié oui non, psarythmie latéralisé ou
hémisphérique oui non, hypsarythmie localisé oui non

Pas d'hypsarythmie oui Non, Tracé de fond anomalies focaux oui non

aspects ictaux des spasmes, onde lente + décréments+ RR oui non, RR oui non,
décrément oui non

Neuroimagerie IRM oui non N oui AN non

Bilan métabolique oui non Bilan clinique du généticien oui non

classification

Groupe étiologique symptomatique oui non oui non

causes structurelles oui non,

causes infectieuses oui non

CAUSES ANOXOISCHEMIQUE

CAUSES VASCULAIRES

CAUSES MALFORMATIVES

// spécifique oui non oui non

groupe étiologique probablement symptomatique ou cryptogénique oui non

causes génétiques oui non

causes métaboliques oui non

Aspects thérapeutiques

Vigabatrin oui non, ACTH oui non, Vigabatrin+hydrocortisone oui non

Vigabatrin +HYDROCORTISONE +REGIME CETOGENE oui non

VIGABATRIN+HYDROCORTISONE+EPITHOMAX oui non

VGB+HC+RC+EPITHOMAX+RC oui non

1) Devenir clinique primaire :

Groupe cétoène

Cessation de spasmes ET disparition de hypersarythmie a J30 ;3mois, 12mois oui non

Réduction du nombre de crises <50% a J30 oui non, 3mois oui non, 12mois oui non

Réduction du nombre de crises $\geq 50\%$ J30 oui non, 3mois oui non, 12mois oui non

Groupe Epithomax

Cessation de spasmes ET disparition de hypersarythmie a J30 ;3mois, 12mois oui non

Réduction du nombre de crises <50% a J30 oui non, 3mois oui non, 12mois oui non

Réduction du nombre de crises $\geq 50\%$ J30 oui non, 3mois oui non, 12mois oui non

Devenir secondaire

Effets secondaires

Regime Cétoène oui non, Epithomax oui non

Devenir neurocognitive oui non

Décès en cours du traitement oui non

Progression à un autre type de crises oui non

Rechutes oui non

Progrès psychomoteurs :

Sourire P A , Contact oculaire et poursuite oculaire oui non , Préhension oui non ;

Language P A

Acquisition PM oui non

Bilan neuropsychologique à 2 ans oui non

Type de test oui non

Type de déficit oui non

IRM CEREBRAL A 24MOIS oui non

PRISE EN CHARGE REEDUCATION FONCTIONNELLE +TOXINES BOTULIQUE oui non

ORTHOPHONISTE oui non

PEDOPSYCHIATRE POUR AUTISME oui non

Annexe 2 : BILAN PSYCHOMOTEUR

Dépistage de trouble du spectre autistique

Questionnaire M-CHAT

Remplissez les questions en fonction du comportement habituel de l'enfant. Si le comportement se manifeste de façon irrégulière (par exemple si vous ne l'avez vu qu'une seule fois ou deux), ignorez-le dans vos réponses. Il faut suspecter un diagnostic d'autisme quand l'enfant n'obtient pas les mêmes réponses que sur la grille de cotation soit à deux des items considérés comme critiques, soit quand il n'obtient pas les mêmes réponses à trois items. Les questions en gras sont les items critiques

1. Votre enfant aime t-il être balancé sur vos genoux? Oui Non
2. Votre enfant s'intéresse t-il à d'autres enfants? Oui Non
3. Votre enfant aime t-il monter sur des meubles ou des escaliers? Oui Non
4. Votre enfant aime t-il jouer aux jeux de cache-cache ou 'coucou me voilà'? Oui Non
5. Votre enfant joue t-il a des jeux de faire semblant, par exemple, fait-il semblant de parler au téléphone ou joue t-il avec des peluches ou des poupées ou à d'autres jeux? Oui Non
6. Votre enfant utilise t-il son index pour pointer en demandant quelque chose? Oui Non
7. Votre enfant utilise t-il son index en pointant pour vous montrer des choses qui l'intéressent? Oui Non
8. Votre enfant joue t-il correctement avec de petits jouets (des voitures, des cubes) sans les porter à la bouche, tripoter ou les faire tomber? Oui Non
9. Votre enfant amène t-il de objets pour vous les montrer? Oui Non
10. Votre enfant regarde t-il dans vos yeux plus d'une seconde ou deux? Oui Non
11. Arrive t-il que votre enfant semble excessivement sensible à des bruits? (jusqu'à se boucher les oreilles)
12. Votre enfant vous sourit-il en réponse à votre sourire? Oui Non
13. Votre enfant vous imite t-il? (par exemple, si vous faites une grimace, le ferait-il en imitation?)
14. Votre enfant répond-il à son nom quand vous l'appellez? Oui Non
15. Si vous pointez vers un jouet de l'autre côté de la pièce, votre enfant suivra t-il des yeux? Oui Non
16. Votre enfant marche t-il sans aide? Oui Non Oui Non
17. Votre enfant regarde t-il des objets que vous regardez? Oui Non Oui Non
18. Votre enfant fait-il des gestes inhabituels avec ses mains près du visage? Oui Non Oui Non

19. Votre enfant essaie t-il d'attirer votre attention vers son activité? Oui Non Oui Non
20. Vous êtes vous demandé si votre enfant était sourd? Oui Non Oui Non
21. Votre enfant comprend-il ce que les gens disent? Oui Non Oui Non
22. Arrive t-il que votre enfant regarde dans le vide ou qu'il se promène sans but? Oui Non
23. Votre enfant regarde t-il votre visage pour vérifier votre réaction quand il est face à une situation inhabituelle?
Oui Non

:Score de Brunet et Lézine évaluation du DPM

Fiche descriptive Outil d'évaluation pédiatrique

Instrument
BLR – Échelle de développement psychomoteur de la première enfance Brunet-Lézine révisé par D. Josse (2001).
Âge
0:2 à 2:6 ans
Description/Dimensions évaluées
<ul style="list-style-type: none">• Cet outil permet d'évaluer le niveau de développement du nourrisson/jeune enfant et de repérer le décalage éventuel, par rapport à un groupe du même âge.• Les épreuves de cet outil sont réparties selon 4 domaines :<ul style="list-style-type: none">○ Postural;○ Coordination oculo-manuelle;○ Langage;○ Sociabilité.
Administration et expression des résultats
<ul style="list-style-type: none">• Durée de passation : 40 à 60 minutes.• Test comprenant 10 épreuves par tranche d'âges; la proportion des items varie d'un âge à un autre, et reflète la progression des acquisitions de l'enfant.• Observation d'habiletés par l'examineur où il présente à l'enfant les épreuves correspondant à son âge; en cas d'échec, on présente les épreuves correspondant aux âges inférieurs jusqu'à la réussite complète d'un âge donné, en cas de réussite, on présente les épreuves correspondant aux âges supérieurs jusqu'à l'échec complet à un âge donné.• Feuille sommaire des résultats permettant le calcul d'âges et de quotients de développement partiels concernant les 4 domaines évalués, ainsi que le calcul d'un âge et d'un quotient de développement globaux; le profil obtenu mettant en évidence le niveau de développement actuel de l'enfant et la dispersion éventuelle des résultats selon les domaines.

Commentaires et quelques qualités psychométriques
<ul style="list-style-type: none">• Langues : français.• Outil faisant référence à des normes françaises.• Distributeur : Pearson (www.ecpa.fr).• Peu d'information sur les qualités psychométriques de cet outil a été recensée.• L'échelle BLR est considérée comme une mesure de référence en recherche.• Une version complémentaire (BLC – Épreuves complémentaires de Brunet-Lézine) est également disponible pour évaluer le développement de l'enfant âgé entre 2 et 6 ans.
Sources
<ul style="list-style-type: none">• ECPA. (2001). BLR - Échelle de développement psychomoteur de la première enfance de Brunet-Lézine. Repéré le 11 juillet 2014, à http://www.ecpa.fr/psychologie-clinique/test.asp?id=1416• Josse, D. (1997). Brunet-Lézine Révisé: Echelle de développement psychomoteur de la première enfance: Éditions et applications psychologiques.

Fiche validée le 11 juillet 2014.

ANNEXE 3 L'application pratique de régime cétogène:

Le régime cétogène est un thérapie diététique très strict et rigoureusement calculé.

Chez l'enfant, la croissance est une priorité, donc l'apport en protéines et énergie doit être adéquat, mais le régime doit être pauvre en glucides et riches en graisses.

La quantité de lipides et glucides se varie en fonction de type de régime choisi par le médecin traitant (4/1, 3/1, 2/1).

Exemple:

Enfant âgé de 08 ans son poids 26kg

- **L'apport énergétique:** 1870 kcal/24h
- **les protéines:** 26g/24h
- **les glucides:** (4/1) 21g/24h, (3/1) 34g/24h, (2/1) 59g/24h
- **Les lipides:** (4/1) 188g/24h, (3/1) 180g/24h, (2/1) 170g/24h

La diète cétogène peut être adapté à la diversité culturelles, aux allergies, l'âge de l'enfant et son état clinique.

▪ **Les aliments autorisés et interdits:**

Il n'y a pas une liste précise des aliments autorisés et interdits, car le choix des aliments dépend de type de régime choisi, par exemple dans le cas de diète cétogène de type 2/1, on à plus des aliments autorisés que dans le type de 3/1, et aussi la même chose pour le type 3/1 par rapport au type de 4/1(**voir tableau 01**)

	Les aliments:	Type 4/1	Type 3/1	Type 2/1
Légumes	Tous	A	A	A
Fruits	Groupe 01: fraise, orange, mandarine, pamplemousse, coing	A	A	A
	Groupe 02: pomme, poire, pêche, abricot, pastèque, melon, prune, ananas, kiwi	A	A	A
	Groupe 03: raisins, cerise, grenade, figue, figuier de barbarie	I	I	A
	Groupe 04: banane, dattes, fruits secs	I	I	I
Féculents	Pomme de terre	I	A	A
	tous types de pâtes	I	A	A
	riz	I	A	A
	Pain et galette (semoule et farine)	I	I	A
	légumes secs (lentille, haricot, pois chiche)	I	A	A
Produits laitiers	tous types de fromages	A	A	A
	yaourt et petit suisse naturels	A	A	A
	yaourt et petit suisse aromatisés	I	I	I
Protéines animales	Viandes rouges, viandes blanches, les œufs, et les poissons	A	A	A
Les gras	Les huiles, beurre, margarine, mayonnaise, crème fraîche.....	A	A	A
Autres	Gâteaux, pâtisseries, desserts et produits sucrés	I	I	I
	Boissons sucrés	I	I	I

*A: autorisé

*I: interdit

La liste des aliments autorisés et interdits varie aussi selon les besoins des enfants.

Exemple:

Un enfant X de 09 ans son poids 28 kg sous régime cétogène de type 4/1 son apport énergétique: 2016 kcal/24h les protéines: 28g/24h les glucides: 22g/24h les lipides: 201g/24h	Un enfant Y de 18 mois son poids 12 kg sous régime cétogène de type 4/1 son apport énergétique: 1320kcal/24h les protéines: 24g/24h les glucides: 9g/24h les lipides: 132g/24h
--	---

L'enfant X a des aliments autorisés plus par rapport à l'enfant Y car l'apport en glucides de l'enfant X est plus élevé par rapport à ce de l'enfant Y (plus de glucides donc plus des aliments autorisés)

▪ **Le lait KétoCal®:**

Car l'alimentation cétogène n'est pas nutritionnellement complète, elle contient peu de vitamines et de minéraux, donc il est recommandé d'enrichir l'alimentation avec des suppléments des vitamines et minéraux, mais aussi d'ajouter le lait KétoCal aux repas.

Pourquoi?

Le lait KétoCal est un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales, à forte teneur en lipides, son ratio lipides / (glucides + protéines) est de 4/1, soit 4 portions de lipides sous formes de triglycérides à chaîne longue pour 1 portion de glucides et protéines (voir **tableau 02**).

Sa formule est enrichie en vitamines (A,D,E,C,K,B, Choline et Inositol) minéraux (Sodium, Potassium, Chlore, Calcium, Phosphore et Magnésium) oligoéléments (Fer, Cuivre, Zinc, Manganèse, Iode, molybdène, Sélénium, chrome) en fibres et DHA.

Il ya deux aromes proposés (vanille et neutre), mais les deux ont la même composition.

➤ **Tableau 02**

Lait KetoCal 4/1					
Valeurs nutritionnels pour 100g					
Energie	2897/703	KJ/Kcal	Oligo-éléments		
Lipides	69.2	g	Fe	8	mg
Saturés	26.7	g	Zn	4	mg
- TCM	-	g	Cu	0.55	mg
mono-insaturés	22.8	g	Mn	0.91	mg
polyinsaturés	19.7	g	F	3.7	
- acide linoléique	16.2	g	Mo	31.7	µg
- acide a-linolénique	1.7	g	Se	30	
AA	117	mg	Cr	16.3	µg
DHA	110	mg	I	86.2	µg
EPA	-	mg			µg
					µg
			Vitamines		
Glucides	2.9	g	A	370	µg
glucose	0.04	g	caroténoïdes	-	
fructose	0.06	g	D	10.5	mg
lactose	0.38	g	E	10.7	
maltose	0.1	g	K	31	µg
saccharose	0.41	g	thiamine	0.7	
polysaccharides	1.9	g	riboflavine	0.7	mg
acide(s) organique(s)	0.47	g	niacine	4.9	µg
			niacine	10.6	
Fibres	5.3	g	ac.pantothénique	2.9	mg
Protéines	14.4	g	B6	0.7	mg
Sel	1.3	g	acide folique	116	mg
Eau	-	ml	B12	1.3	mg NE
Minéraux			biotine	19.1	mg
Na	529	mg	C	40	mg
K	848	mg			
Cl	799	mg			µg
Ca	770	mg			
P	462	mg			µg
Mg	107	mg			µg
					mg
			Autres		
			carnitine	45	mg
			choline	320	mg
			taurine	33	mg
			inositol	19.1	mg

▪ **Menu type cétoène:**

1. Enfant âge de 3 ans son poids 14kg sous régime cétoène 4/1

Les apports journaliers: Calories: 1260 kcal/24h

Protéines: 22g/24h

Lipides: 126g/24h

Glucides: 9g/24

Menu type:

Petit déjeuner:

-28g poudre de lait kétoCal 4/1 + 170ml d'eau tiède

Déjeuner:

- 100g chou-fleur + 40g fromages portions + demi œuf (30g) + 50g tomate + 20g huile d'olive (2 cuillères à soupes) + 40g crème fraîche.

Goutter:

-25g amandes + 25g crème fraîche

dîner:

- 60g olives verts + 30g poulet + 50g tomate + 25g crème fraîche + 20g huile d'olive (2 cuillères à soupes) + 20 g pomme (ou équivalent)

2. Enfant âge de 3ans son poids 12kg sous régime cétoène 2/1

Les apports journaliers: Calories: 1210kcal/24h

Protéines: 24g/24h

Lipides: 110g/24h

Glucides: 31g/24h

Menu type:

Petit déjeuner:

-26g lait poudre de lait kétoCal + 110ml d'eau tiède + 40g pomme (ou équivalent)

Déjeuner:

- 15g de lentille corail + 100g courgette + 50g potiron + 15g viande rouge + 55g crème fraîche + 20g huile d'olive (2 CàS)

Goutter:

-1 pot de yaourt nature + 20g pomme (ou équivalent) + 15g huile d'olive (1 CàS et 1/2)

Diner:

-50g pomme de terre + 20g margarine + 2 portions de fromage + demi œuf (30g) + 10g huile d'olive (1 CàS)

3. Enfant âgé de 3 ans son poids 16 kg sous régime cétogène 3/1

Les apports journaliers: Calorie: 1440Kcal /24

Protéines: 26g/24h

Lipides: 139g/24h

Glucides: 20g/24h

Menu type:**Petit déjeuner:**

- 25g poudre de lait KétoCal 4/1 + 100ml d'eau tiède + 20g pomme (ou équivalent) + 05g huile d'olive (1/2 CàS)

Déjeuner:

- 35g sardine + 150g tomate + 100g courgette + 43g crème fraîche + 30g huile d'olive (3 CàS) + 30g pomme (ou équivalent)

Goutter:

- 25g noix + 25g crème fraîche + 10g pomme (ou équivalent)

Diner:

- 90g haricot vert + 100g tomate + 40g poulet + 70g crème fraîche + 20g huile d'olive (2 CàS) + 20g pomme (ou équivalent)

➤ Les équivalences des fruits:

- **10g** pomme = **10g** poire = **20g** fraise = **20g** coing = **10g** pastèque = **10g** melon = **20g** orange = **20g** mandarine = **15g** pêche = **15g** abricot = **10g** prune = **10g** ananas = **10g** kiwi
- **20g** pomme = **20g** poire = **30g** fraise = **30g** coing = **20g** pastèque = **20g** melon = **30g** orange = **30g** mandarine = **20g** pêche = **20g** abricot = **20g** prune = **20g** ananas = **20g** kiwi
- **30g** pomme = **30g** poire = **40g** fraise = **40g** coing = **30g** pastèque = **30g** melon = **40g** orange = **40g** mandarine = **30g** pêche = **30g** abricot = **30g** prune = **30g** ananas = **30g** kiwi
- **40g** pomme = **40g** poire = **40g** fraise = **50g** coing = **40g** pastèque = **40g** melon = **50g** orange = **50g** mandarine = **45g** pêche = **45g** abricot = **40g** prune = **40g** ananas = **40g** kiwi

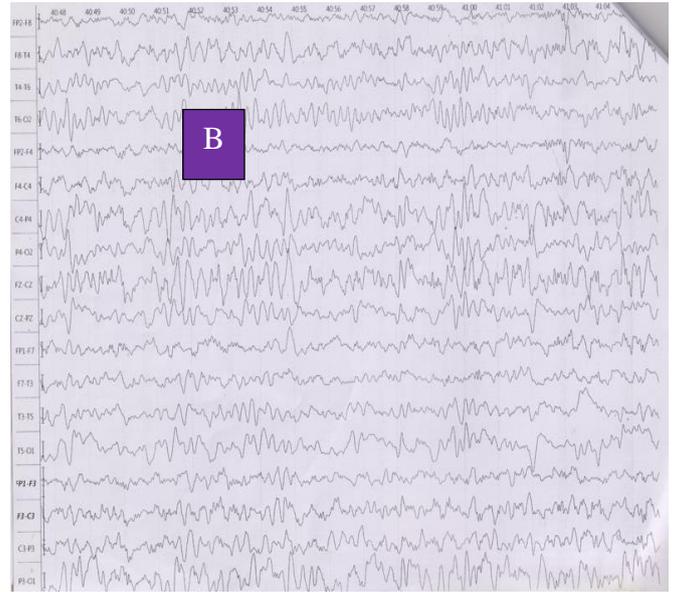
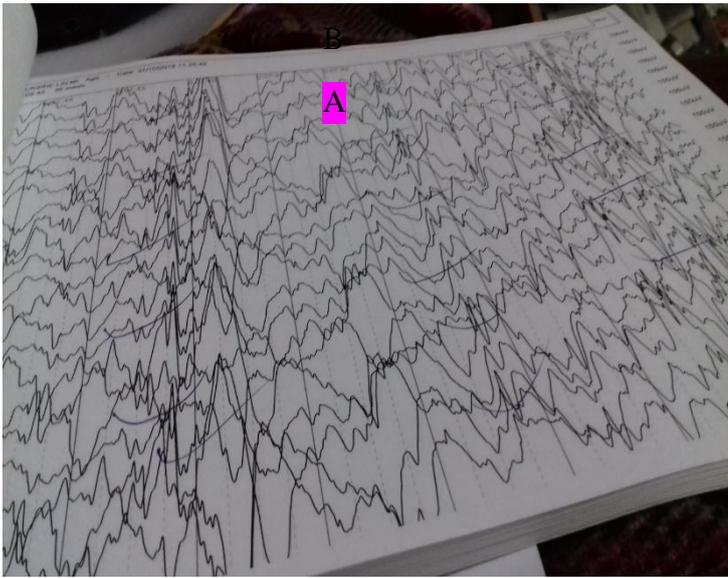
ANNEXE 4 Les aspects EEG des malades avant et après traitement



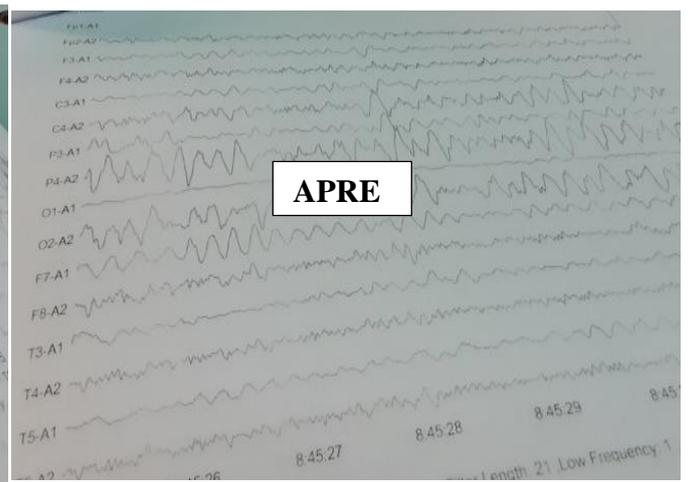
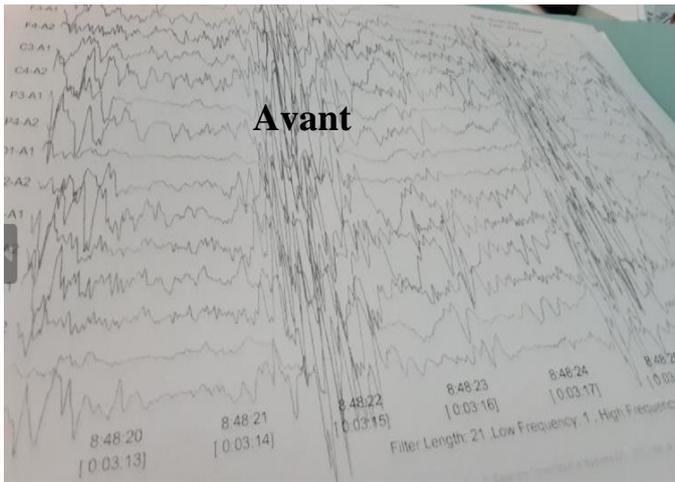
Taches achromiques de STB



Aspect critique onde lente suivi aplatissement suivi de rythme rapides sur EEG concomitante d'une contraction musculaire losangique sur ENMG chez un nr de 15mois avec infection a CVM et ictère nucléaire



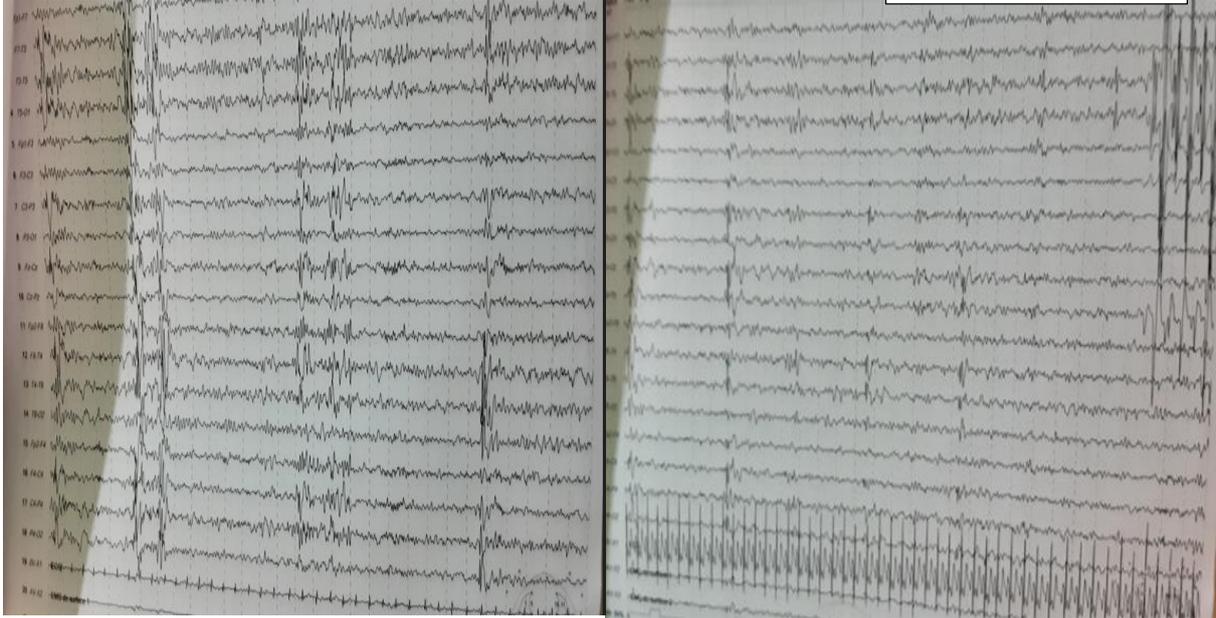
A Hypsarythmie symptomatique d'une cavité porencéphalique post anoxoischémie neonatale avant TRT



Nr15Mois EEG hysarythmique focalise lesion parietale sequellaire d'une hémorragie d'hémophilie b

AVANT

APRES



Quelques aspects IRM cérébrale de nos patients



Tubers corticaux d'un patient avec sclérose tubéreuse de bourneville

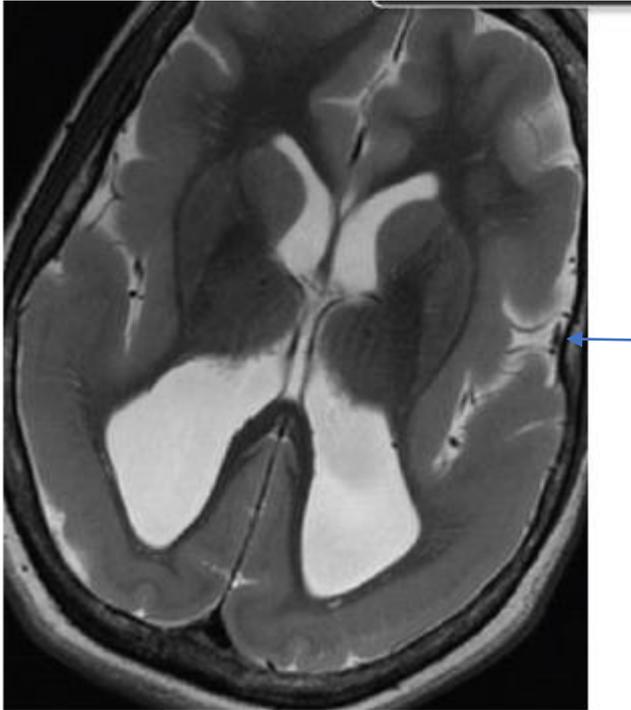
Figure ?. Exemple d'étiologie Des Spasmes : Sclérose Tubéreuse De Bourneville



Tubers
corticaux
frontaux



Cavite porencephalique
séquellaire d'AVC gauche



Lissencephalie

**Absence De Circonvulsions
Cérébrales**

Résumé

Le syndrome de spasmes infantiles symptomatique est une encéphalopathie épileptique développementale spécifique du nourrisson avec une légère prédominance masculine. Elle est caractérisée par des spasmes épileptiques, un retard initial du neuro-développement aggravé par une régression psychomotrice lié à l'hypsarythmie qui est le plus souvent atypique. Il s'agit d'un désordre épileptique symptomatique d'une agression cérébrale anténatale, d'origine malformative (survenue tôt dans la vie intra-utérin), infectieuse, métabolique, génétique, post traumatique ou séquellaire, d'une encéphalopathie anoxo-ischémique ou d'une encéphalite herpétique.

Ce syndrome est réputé par sa résistance aux traitements de 1ère ligne (Hydrocortisone et /ou Vigabatrin) et parfois même de 2ème ou de 3ème ligne .

Nous avons effectué une étude prospective incluant 70 patients, tous âgés de moins de 05 ans, atteints de spasme infantiles symptomatiques pharmaco-résistants (échec des traitements de 1ère et 2ème ligne), recrutés au niveau de la consultation de neuro-pédiatrie du CHU de Constantine sur une période de 03 ans allant du 1er octobre 2020 au 30 octobre 2022.

Notre objectif principal était d'évaluer l'efficacité du régime cétogène et/ou le Topiramate chez ces patients.

L'âge moyen des enfants au moment de la consultation était de 30.37 mois alors que l'âge moyen du début des spasmes était de 7,86 mois. Il existe une légère prédominance masculine avec un Sex-ratio (37 garçons / 33 filles) = 1,12.

Les spasmes étaient en flexion chez 66% des patients et asymétriques dans 79% des cas. La recherche étiologique a permis de constater une plus grande fréquence des spasmes symptomatiques = 76% contre 24% de spasmes cryptogénétiques.

Les patients étaient répartis en trois groupes selon la thérapeutique proposée : un 1er groupe mis sous régime cétogène seul (38 patients), un 2eme groupe qui reçoit le Topiramate seul (19 patients), et un 3ème groupe où le Topiramate est prescrit dans un 1er temps relayé par la suite par le régime cétogène (13 patients).

Une évaluation de la fréquence des crises a été effectuée à 1,3,6 et 12 mois ; il est constaté au bout de 12 mois de traitement, une proportion des patients libres de crises de 63,2% pour

le groupe RC, de 47,3% pour le groupe TPM avec une différence significative ($p= 0,0001$) et 0% pour le dernier groupe. Les malades ayant obtenu une réduction des crise à plus de 50% étaient de 36,8% (RC), 31,7% (TPM) et 30.8% (TPM+RC).

Une disparition de l'hypsarythmie a été constatée dans 1/3 des cas dans le groupe régime cétoène et dans 4,3% seulement dans les deux autres groupes.

Concernant, le neuro-développement, il n'a pas été constaté une amélioration puisque la proportion du retard est passé de 57,9 % avant traitement à 78,9% après pour le groupe régime cétoène, il est resté le même pour le groupe TPM (78,9%) et il s'est aggravé pour le dernier groupe TPM+RC (92,3% à 100%).La réduction des antiépileptiques dans les 3 groupes a été observée mais de manière non significative.

Des effets secondaires bénins ont été observés dans les différents groupes thérapeutiques ; les vomissements et la constipation étaient les plus fréquents dans le groupe cétoène dans respectivement 26,3% et 100% des cas. L'anorexie et la perte pondérale (57,8%) étaient l'apanage des patients du groupe TPM. Les patients des 3 groupes ont évolués vers le syndrome de Lennox Gastaut chez 75(38,4%), 3(15,7%) et 1(7,6%) respectivement dans les groupes cétoène, Topiramate et Topiramate plus RC. Il existe une corrélation positive entre l'étiologie des spasmes et la réduction de fréquence de crises à 12mois dans le groupe cétoène, non retrouvé dans les autres groupes. Le sexe, l'âge de début des spasmes, le retard initial du neuro-développement n'ont pas d'impact sur la réponse au traitement dans les 3 groupes.

Mots clés : spasmes infantiles, symptomatiques, pharmaco résistants, groupes régime cétoène, Topiramate, hypsarythmie, développement psychomoteur, antiépileptiques, effets secondaires.

ملخص

متلازمة تشنج الأطفال المقاومة للأدوية هي عبارة عن اعتلال دماغي صرعي خاص بالرضع ، وغالبًا ما يكون ذكورًا. ويتميز بتشنجات صرع ، وتأخر أولي في النمو العصبي يضاف إليه الانحدار النفسي الحركي المرتبط بنقص ضربات القلب. غالبًا ما يكون غير نمطي (نشاط الصرع بين الحرج) من أعراض العدوان الدماغي السابق للولادة بسبب تشوه المنشأ (الذي حدث في وقت مبكر من الحياة داخل الرحم) ، أو العواقب المعدية أو الأيضية أو الوراثية أو ما بعد الصدمة أو ما حول الولادة مثل الاعتلال الدماغي نقص التروية الدماغية أو التهاب الدماغ الهربسي. تُعرف هذه المتلازمة أيضًا بمقاومتها

للأدوية: الفشل في علاج الخط الأول: الهيدروكورتيزون و / أو Vigabatrin وأحياناً الخط الثاني أو الثالث. أجرينا دراسة استباقية شملت 70 مريضاً بما في ذلك 37 فتى و 33 فتاة تتراوح أعمارهم بين 1-60 شهراً. استشارة لقسم الأطفال ب لمدة 3 سنوات من 1 نوفمبر 2016 إلى 30 أكتوبر 2022 لغرض الإدارة عن طريق النظام الغذائي الكيتون و / أو توبيراميت للتشنجات الطفولية المصحوبة بأعراض بعد فشل علاج الخط الأول والخط الثاني. كان المريض مثنيًا في 66% وغير متمائل في 79% من الحالات ، وأعراضه في 76% مقابل 24% مشفرة. متوسط عمر المرضى عند الاستشارة 30 شهراً ، ومتوسط عمر ظهور التشنجات ووقت ظهور التشنجات هو 6 أشهر: ثلاث مجموعات علاجية: مجموعة توبيراميت وحدها (19 مريضاً) ومجموعة رجم الكيتو وحدها (38 مريضاً) ومجموعة توبيراميت بالإضافة إلى مجموعة رجم الكيتو. الجين (13 مريضاً) ، المتابعة عند 1 ؛ 3 ؛ تم العثور على 6 و 12 شهراً من العلاج: متوسط عمر ظهور التشنجات هو 9.13 بالنسبة لـ RC ، و 6.89 بالنسبة لـ TPM. عدد رشقات التشنجات في مجموعة RC هو متوسط عدد رشقات التشنج قبل النظام الغذائي الكيتون 4.82 ± 3.772 ، بمتوسط 4 ، ونطاق من 2 إلى 20. ومتوسط عدد رشقات التشنج قبل توبيراميت هو 4.69 ± 3.01 ، بمتوسط 4 ، ويتراوح من 2 إلى 12

هناك غلبة للذكور في المجموعة المولدة للكيتون بنسبة 53% و غلبة للإناث بنسبة 73.6% في مجموعة TPM هناك تأخير علاجي عند 29.57 ± 19 في المجموعة الكيتونية وعند 17.75 ± 14.9 لمجموعة TPM.

في 12 شهراً من العلاجات الثلاثة ، وجدنا معدلاً للمرضى الذين لا نوبات صرع عند 63.2% ، عند المرضى الذين يعانون من نوبات تقلص بنسبة تزيد عن 50% عند 36%. ($p = 0.0001$). في مجموعة TPM، نوبة 63.3% - معدل مجاني للمرضى وانخفاض بنسبة 50% في معدل النوبات بنسبة 52.7%. بالنسبة لمجموعة TPM + CR لا يوجد مريض خالي من النوبات

أربعة مرضى أو 30.7% لديهم انخفاض في رشقات التشنج بأكثر من 50% وظل معدل المرضى الطبيعيين أو أولئك الذين يعانون من ضعف طفيف في النمو كما هو عند 28 مريضاً أو 73.6%. يتوافق هذا المعدل الأخير مع معدل 72.6% (المرضى الذين لا يعانون من نوبات صرع 47.1 + مرضى مع انخفاض في التردد بأكثر من 50% إلى 25.5%). الشديد في 10 مرضى أو 52.6% ، في مجموعة TPM ثم CR هذا المعدل هو 84.5% موضحين طبيعة مقاومة هذه المجموعة

توجد آثار جانبية خفيفة في 50% في كل مجموعة ، وتسيطر عليها علامات الجهاز الهضمي في المجموعة المولدة للكيتون: القيء 26.3% والإمساك في 100% وفي مجموعة TPM المصابة بفقدان الشهية وفقدان الوزن في 57.8% من الحالات. انخفاض كبير في عدد AEs في 3 مجموعات.

ABSTRACT

Symptomatic drug-resistant infantile spasm syndrome is a developmental epileptic encephalopathy specific to infants, often male. It is characterized by epileptic spasms, an initial delay in neurodevelopment to which is added psychomotor regression linked to hypsarrhythmia, often atypical (inter-critical epileptic activity). It is symptomatic of antenatal cerebral aggression of malformative origin (which occurred early in intrauterine life), infectious, metabolic, genetic or post-traumatic or perinatal sequelae such as encephalopathy anoxo-ischemic or herpetic encephalitis. This syndrome is also defined by its drug resistance: failure to first line treatment: hydrocortisone and or Vigabatrin and sometimes 2nd or 3rd line. We carried out a prospective study including 70 patients including 37 boys and 33 girls aged 1-60 months, in neuropediatrics consultation of pediatric department B for a period of 3 years from November 1, 2016 to October 30, 2022 for the purpose of management by the ketogenic diet and/or Topiramate of symptomatic infantile spasms after failure of 1st line treatment and of 2nd line. Spasms were flexor in 66% and asymmetrical in 79% of cases, symptomatic in 76% vs 24% cryptogenic. The average age of patients at the consultation is 30 months, the average age of onset of spasms time of onset of spasms is 6 months: Three therapeutic groups: Topiramate group alone (19 patients), ketogenic diet group alone (38 patients), and Topiramate plus ketogenic diet group (13 patients), follow-up at 1; 3; 6 and 12 months of treatment found: the average age of onset of spasms is 9.13 for the RC, is 6.89 for the TPM. The number of bursts of spasms in the RC group is The average number number of spasm bursts before the ketogenic diet is 4.82 ± 3.772 , with a median of 4, and a range of 2 to 20. And the mean number of spasm bursts before Topiramate is 4.69 ± 3.01 , with a median of 4, and range 2 to 12

There is a male predominance in the ketogenic group at 53% and a female predominance at 73.6% in the TPM group there is a therapeutic delay at 29.57 ± 19 in the ketogenic group and at 17.75 ± 14.9 for the TPM group.

At 12 months of the 3 therapies, we found a rate of seizure-free patients at 63.2%, when in patients with seizure reduction of more than 50% at 36% ($p=0.0001$). In the TPM group, a 63.3% seizure-free rate of patients and a $\geq 50\%$ reduction in seizures rate of 52.7%. For the TPM+CR group: no patient is seizure-free

four patients or 30.7% had a reduction in spasm bursts of more than 50%. The rate of normal patients or those with slightly impaired development remained the same at 28 patients or 73.6%. This last rate corresponds to the rate of 72.6% (patients free of seizures of 47.1+patients with frequency reductions of more than 50% to 25.5%). severe is in 10 patients or 52.6%, in the TPM then CR group this rate is 84.5%, explaining the refractory nature of this group

side effects are mild found in 50% in each group, dominated in the ketogenic group by digestive signs: vomiting in 26.3% and constipation in 100% and in the TPM group with anorexia and weight loss in 57.8% cases. There is a non-significant reduction in the number of AEs in the 3 groups.

