



**HAL**  
open science

# Évolution neuro-développementale des enfants ayant présenté un syndrome de West dans l'enfance : analyse transversale de 69 patients suivis en Haute-Normandie

Doriane Boukobza

► **To cite this version:**

Doriane Boukobza. Évolution neuro-développementale des enfants ayant présenté un syndrome de West dans l'enfance : analyse transversale de 69 patients suivis en Haute-Normandie. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01381293

**HAL Id: dumas-01381293**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01381293>**

Submitted on 14 Oct 2016

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

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

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE  
ROUEN

ANNEE 2016

N°

**THESE POUR LE DOCTORAT EN**  
**MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

DORIANE BOUKOBZA

NEE LE 15 DECEMBRE 1987, A PARIS, Ile de France (75)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15 SEPTEMBRE 2016

---

EVOLUTION NEURO-DEVELOPPEMENTALE DES ENFANTS  
AYANT PRESENTE UN SYNDROME DE WEST DANS L'ENFANCE :  
ANALYSE TRANSVERSALE DE 69 PATIENTS SUIVIS EN HAUTE-  
NORMANDIE

---

PRESIDENT DE JURY : Monsieur le Professeur Stéphane MARRET  
DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Axel LEBAS

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016**  
**U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**  
**Professeur Stéphane MARRET**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno <b>BACHY</b> ( <i>surnombre jusque 01/11/15</i> )	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy <b>BONMARCHAND</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale

Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel <b>GODIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Philippe <b>GRISE</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Urologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mr Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile

Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale

Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mr Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Digestive
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie

### PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique

Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mr Jérémie <b>MARTINET</b>	Immunologie
----------------------------	-------------

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mr Romy <b>RAZAKANDRAINIBE</b>	Parasitologie
Mr François <b>HALLOUARD</b>	Galénique
Mme Caroline <b>LAUGEL</b>	Chimie organique
Mr Souleymane <b>ABDOUL-AZIZ</b>	Biochimie
Mme Maïté <b>NIEPCERON</b>	Microbiologie

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS-MÉDECIN GÉNÉRALISTE

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Lucille **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (phar)	Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*    *SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

## ABREVIATIONS

<b>AAMR</b> :	American Association of Mental Retardation
<b>ACTH</b> :	Adrénocortico Tropic Hormone
<b>AMM</b> :	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ARX</b> :	Aristaless-Related homeoboX
<b>ATCD</b> :	Antécédent
<b>CHU</b> :	Centre Hospitalo-Universitaire
<b>CRH</b> :	Corticotropin-Releasing Hormone
<b>CTC</b> :	Corticoïdes
<b>DSM-IV-TR</b> :	Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux, 4 <sup>ème</sup> édition, texte révisé
<b>EEG</b> :	Electroencéphalogramme
<b>EMG</b> :	Electromyogramme
<b>GABA</b> :	Acide $\gamma$ -Aminobutyrique
<b>GHH</b> :	Groupe Hospitalier du Havre
<b>HAS</b> :	Haute Autorité de Santé
<b>ILAE</b> :	International League Against Epilepsy
<b>IME</b> :	Institut médico-éducatif
<b>IRM</b> :	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>PET SCAN</b> :	Tomographie à émission de Positons
<b>STB</b> :	Sclérose Tubéreuse de Bourneville
<b>SW</b> :	Syndrome de West
<b>TSA</b> :	Trouble du Spectre Autistique
<b>VABS II</b> :	Vineland Adaptative Behavior Scales, 2 <sup>ème</sup> édition
<b>VGB</b> :	Vigabatrine
<b>WISC-IV</b> :	Wechsler Intelligence Scale for Children, 4 <sup>ème</sup> édition

## Table des matières

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>17</b>
<b>1. Généralités</b> .....	<b>17</b>
1.1. Historique .....	17
1.2. Epidémiologie .....	17
1.3. Définition et mise à jour .....	18
1.4. Physiopathologie .....	19
<b>2. Triade électro clinique</b> .....	<b>22</b>
2.1. Les spasmes .....	22
2.2. La régression psychomotrice .....	24
2.3. Le tracé EEG .....	25
2.4. Diagnostic différentiel .....	27
<b>3. Etiologies</b> .....	<b>28</b>
3.1. Les spasmes idiopathiques .....	28
3.2. Les spasmes cryptogéniques .....	29
3.3. Les spasmes symptomatiques .....	29
3.3.1. Les causes prénatales.....	30
3.3.1.1. Les malformations et anomalies cérébrales.....	30
3.3.1.2. Les syndromes cutanéomuqueux .....	32
3.3.1.3. Les anomalies chromosomiques .....	34
3.3.1.4. Les syndromes congénitaux .....	35
3.3.1.5. Les erreurs innées du métabolisme .....	36
3.3.2. Les causes périnatales.....	37
3.3.3. Les causes postnatales .....	37
3.4. Enquête étiologique .....	37
3.5. Nouveautés concernant la classification .....	39
<b>4. Traitements</b> .....	<b>40</b>
4.1. Les traitements hormonaux .....	40
4.2. Le Vigabatrine .....	43
4.3. Stratégie thérapeutique .....	47
4.4. Autres thérapeutiques.....	48
<b>5. L'évolution neuro-développementale des SW</b> .....	<b>51</b>
<b>6. L'étude</b> .....	<b>53</b>
<b>MATERIEL ET METHODE</b> .....	<b>54</b>
<b>1. Type d'étude</b> .....	<b>54</b>
<b>2. Population étudiée</b> .....	<b>54</b>
<b>3. Objectif de l'étude</b> .....	<b>54</b>
<b>4. Données recueillies de manière rétrospective</b> .....	<b>55</b>
4.1. Les caractéristiques avant l'apparition de la maladie.....	55
4.2. Les caractéristiques cliniques et électroencéphalographiques des spasmes .....	55
4.3. L'étiologie des spasmes .....	56
4.4. La réponse thérapeutique .....	56
<b>5. Protocole</b> .....	<b>56</b>
5.1. Recueil d'informations évaluant le devenir général .....	57
5.2. Recueil du questionnaire de l'échelle de Vineland II.....	58
<b>6. L'analyse statistique</b> .....	<b>61</b>
<b>RESULTATS</b> .....	<b>62</b>
<b>1. Description de la population d'étude</b> .....	<b>62</b>
1.1. Effectif de la population .....	62
1.2. Caractéristiques cliniques et para-cliniques de la population d'étude.....	63

1.3. Etiologies des SW dans la population d'étude.....	66
1.4. Evaluation de la réponse thérapeutique dans la population d'étude .....	67
<b>2. Synthèse des données recueillies auprès de chaque patient .....</b>	<b>69</b>
2.1. Evaluation du devenir général de la cohorte.....	69
2.1.1. Evolution électro-clinique du SW.....	69
2.1.2. Evolution de l'épilepsie .....	70
2.1.3. Evolution scolaire.....	71
2.1.4. Incidence des troubles des apprentissages.....	72
2.1.5. Incidence des troubles du spectre autistique .....	73
2.1.6. Incidence des séquelles neurosensorielles .....	74
2.2 Résultats obtenus à l'échelle de Vineland II .....	74
2.2.1. Présentation de l'échelle de Vineland II.....	74
2.2.2. Résultats dans le domaine de la Communication .....	75
2.2.3. Résultats dans le domaine de la Vie quotidienne .....	76
2.2.4 Résultats dans le domaine de la Socialisation.....	77
2.2.5. Résultats dans le domaine de la Motricité.....	78
2.2.6. Résultats concernant le niveau d'adaptation global.....	79
2.2.7. Spécificité des résultats pour les patients présentant un TSA .....	80
<b>3. Recherche de Facteurs prédictifs d'un niveau d'adaptation global favorable à l'échelle de Vineland II.....</b>	<b>81</b>
<b>4. Synthèse des résultats .....</b>	<b>85</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>88</b>
<b>1. Intérêt de l'étude .....</b>	<b>88</b>
<b>2. Limites de l'étude .....</b>	<b>89</b>
<b>3. Analyse des résultats.....</b>	<b>90</b>
3.1 Résultats à l'échelle de Vineland et fonctionnement intellectuel .....	90
3.2 Analyse des facteurs prédictifs d'un niveau adaptatif favorable.....	92
3.3. Comment expliquer la gravité des séquelles ? .....	96
<b>4. Perspectives .....</b>	<b>98</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>100</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>101</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>106</b>

# INTRODUCTION

## 1. Généralités

### 1.1. Historique

Le Syndrome de West est aussi connu sous le nom de spasmes infantiles.

Ces spasmes ont été rapportés pour la première fois par le Docteur anglais William James West en 1841, dans une lettre à l'éditeur de la revue Lancet (1). Il y décrit alors des spasmes apparus chez son propre fils James Edwin West (1840-1860), survenant en salves et associés à une régression psychomotrice.

Il faut attendre 1952 pour que Gibbs et Gibbs corrélaient cette description clinique à un tracé électroencéphalographique caractéristique : l'hypsarythmie (2).

L'ensemble du tableau électro-clinique est aujourd'hui appelé Syndrome de West (SW).

### 1.2. Epidémiologie

Le SW représente selon les études, de 1% à 9% des cas d'épilepsie de l'enfant (3).

Il s'agit de l'épilepsie la plus fréquente chez les nourrissons de moins de 1an.

Dans les années 80, l'incidence du SW a été mesurée entre 1,6 et 2,9/10 000 naissances vivantes aux Etats Unis, et entre 2,5 et 4,2 /10 000 naissances vivantes en Europe (Danemark, Finlande) (4, 5). Cette incidence reste stable dans les études plus récentes, sans différence géographique significative. La prévalence du SW chez les enfants de moins de dix ans a été estimée, selon les études, entre 1,5 à 2/10 000 (4,5). Ces taux de prévalence plus faible que les taux d'incidence sont expliqués par un taux relativement élevé de mortalité.

Le sexe ratio H /F varie de 1,1 à 1,9 selon les séries, montrant donc une prédominance modérée pour les garçons.

Les spasmes infantiles surviennent dans plus de 90% des cas au cours de la première année de vie, avec un pic de fréquence entre le quatrième et le sixième mois (6).

Il existe des spasmes qui débutent en période néonatale et qui peuvent s'associer à d'autres types de crises, ainsi que des spasmes qui débutent après l'âge de 1 an jusqu'à l'âge de 5 ans (spasmes tardifs), mais ce sont des formes distinctes du SW à proprement parler (7).

### 1.3. Définition et mise à jour

Communément, le SW est défini par une triade électro-clinique associant des spasmes épileptiques, une régression psychomotrice et un tracé hypsarythmique à l'électroencéphalogramme (EEG), le tout survenant chez un nourrisson avant l'âge d'un an.

Cependant certains éléments de la définition initiale de ce syndrome ont été modifiés.

En 2004, le West Delphi group a proposé une nouvelle classification issue d'un consensus (8,9).

L'âge de début avant un an a été remplacé par un âge situé pendant l'enfance, classiquement avant deux ans.

La principale manifestation clinique de ce syndrome est un type de crise d'épilepsie particulière appelée « le spasme clinique », qui survient le plus souvent en salves. L'association de ce « spasme clinique » et d'un tracé EEG caractéristique est appelé « spasme épileptique ». Cette nouvelle terminologie élargit donc la définition du SW avec des formes atypiques telles que : les spasmes cliniques sans hypsarythmie, l'hypsarythmie sans spasme clinique, et les spasmes épileptiques isolés ne survenant pas en salves.

La régression psychomotrice qui faisait auparavant partie de la définition a été supprimée. Elle peut être présente ou pas.

Ce syndrome est donc défini par :

-l'apparition de spasmes épileptiques le plus souvent avant l'âge de deux ans. Ils surviennent dans la majorité des cas en salves mais parfois de manière isolée.

-un tracé EEG typique révélant un grapho-élément typique de spasme, la plupart du temps associé à une hypsarythmie.

#### 1.4. Physiopathologie

La physiopathologie du SW reste inconnue mais il est important de souligner que cette épilepsie survient à un âge critique de la maturation cérébrale, où il existe une « hyperexcitabilité » corticale. Cette hyperexcitabilité est illustrée par le tracé hypsarythmique retrouvé à l'EEG chez les patients, correspondant une perte totale de l'activité électrique de fond.

Il existe plusieurs hypothèses pour expliquer les mécanismes épileptogènes et la physiopathologie de ce syndrome, notamment fondées sur la génétique, les neurotransmetteurs, et l'interaction « cortex-structure sous corticales ».

Concernant l'hypothèse des neurotransmetteurs, de nombreuses études ont montré l'association entre SW et mutations du gène ARX (aristaless-related homeobox gene) chez le garçon (10).

ARX a un rôle primordial au cours du développement cérébral, notamment sur la migration neuronale des neurones GABAergiques, ainsi que sur la maturation des neurones GABAergiques. Le GABA (acide  $\gamma$ -aminobutyrique) est un neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central mais chez le nouveau-né, il agit comme un neurotransmetteur excitateur et favorise la maturation neuronale. Des mutations du gène ARX entraînent une diminution de la concentration du GABA (11).

Le VGB correspond à la première ligne du traitement du SW. Il s'agit d'un inhibiteur sélectif et irréversible de la GABA transaminase, permettant une augmentation de la concentration du GABA dans la fente synaptique.

Un autre neurotransmetteur a été étudié, il s'agit du glutamate (12). Il existerait une activation excessive des récepteurs au glutamate chez les patients avec un SW. Le glutamate est le principal neurotransmetteur activateur au niveau du système nerveux central et les récepteurs NMDA au glutamate (N-Methyl-D-Aspartate) sont fortement exprimés dès le troisième trimestre de la grossesse. Les réseaux glutamatergiques sont plus abondants au niveau cortical et ils sont impliqués dans la migration cellulaire, la plasticité et la survie neuronale.

Une activation excessive des récepteurs NMDA augmente le calcium intracellulaire qui à son tour active de nombreuses enzymes pouvant entraîner des lésions neuronales et une apoptose.

Une autre hypothèse largement explorée est un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire, avec l'implication de la CRH (Corticotropin-releasing hormone) (13).

La CRH est un neuropeptide sécrété par l'hypothalamus. Elle stimule la sécrétion d'ACTH (Adréno Cortico Trophic Hormone) par l'hypophyse qui à son tour induit la sécrétion de glucocorticoïdes par la glande surrénale. Un stress initial, dans les premiers mois de vie, entraînerait une augmentation de la synthèse et de la libération du CRH (et donc de l'ACTH) au niveau des structures sous corticales. L'activation des récepteurs au CRH entraînerait un état d'hyperexcitabilité neuronale et serait à l'origine des spasmes via l'effet pro-convulsivant de la CRH. Le nombre de récepteurs au CRH est maximal chez le nourrisson et diminue progressivement avec l'âge, ce qui pourrait expliquer partiellement l'arrêt spontanée des spasmes avec le temps.

Cette théorie pourrait expliquer l'efficacité notable de l'ACTH dans le traitement des spasmes du SW. En effet, une augmentation de la concentration d'ACTH agit indirectement en diminuant le métabolisme et la sécrétion de CRH par un phénomène de feedback ou rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse. Cependant, aucun des modèles animaux de spasmes infantiles n'a confirmé scientifiquement cette hypothèse. Il n'existe pas d'augmentation significative de la CRH dans le LCR et le traitement par un antagoniste de la CRH n'a pas montré d'efficacité.

Une autre hypothèse a émergé avec le développement du PET SCAN (Tomographie à émission de Positons), c'est celle de l'influence d'un circuit cortico sous-cortical.

Le spasme correspond à une contraction de la musculature axiale. Cette activation musculaire peut faire suite à l'activation de zones corticales mais aussi sous-corticales comme le tronc cérébral, structure impliquée dans le réflexe de Moro du nouveau-né.

Il n'y a le plus souvent pas de lésion du tronc cérébral chez les cas étudiés. La production de spasmes épileptiques requiert donc un tronc cérébral fonctionnel. Par contre, les patients présentant un SW ont tous en commun un dysfonctionnement cortical secondaire à une lésion corticale ou à une activité paroxystique diffuse et continue. En effet, les études en PET SCAN ont montré des zones d'hypermétabolismes au niveau cortical mais aussi au niveau sous-cortical (tronc cérébral et noyaux lenticulaires ou noyaux gris centraux) (14). Ces structures sous-corticales, activées par des structures corticales lésées, pourraient jouer un rôle dans le développement des spasmes. Traiter chirurgicalement ces lésions corticales permet souvent de guérir l'épilepsie. En effet, lorsque l'on résèque la lésion corticale, cela fait disparaître l'épilepsie et l'hypsarythmie (15).

Comme l'explique Dulac et al., ce dysfonctionnement cortical a des causes multiples : lésions corticales focale ou multifocale, hyperexcitabilité diffuse fonctionnelle, âge critique du développement cérébral (16). La traduction de ce dysfonctionnement est l'hypsarythmie.

Donc, le spasme est un phénomène sous cortical qui nécessite un facteur déclenchant cortical, à un âge critique. Il résulte d'une interaction cortico sous- corticale, au cours d'une tranche d'âge particulière, caractérisée par une hyperexcitabilité des circuits neuronaux.

Certaines études se sont aussi intéressées au risque d'évolution vers un TSA (trouble du spectre autistique) dans certains SW. Ce risque varie suivant les études entre 7% à 17% (17). Les SW dus à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) sont un modèle important d'étude. En effet le risque d'évolution vers un TSA dans les STB passe à 61% (18).

Les études ont montré que l'évolution autistique était associée à la présence de tubers épileptogènes dans les régions temporales (19), certaines retrouvant un lien significatif entre l'hypométabolisme des régions temporales à la TEP et les TSA (20). Cette région étant impliquée dans l'organisation des stimuli nécessaires à la vie sociale, cet hypométabolisme pourrait expliquer en partie les anomalies du comportement social observées chez les enfants autistes.

## 2. Triade électro clinique

Le SW repose classiquement sur une triade associant :

- des crises sous formes de spasmes épileptiques
- une régression psychomotrice
- un tracé hypsarythmique à l'EEG

### 2.1. Les spasmes

La Commission de la Classification et de la Terminologie de la Ligue Internationale contre L'Epilepsie (ILAE : The International League Against Epilepsy) inclut désormais le terme général de « spasmes épileptiques », incluant le SW et les formes apparentées. (21).

En effet, les spasmes n'étaient pas reconnus de manière explicite dans la classification des crises de l'ILAE de 1981. Les connaissances actuelles sont insuffisantes pour trancher quant à la classification de ces crises en tant que focales, généralisées ou les deux ; par conséquent, elles ont été placées dans une catégorie à part en tant qu'« inconnues ».

Dans le SW, les spasmes sont souvent la manifestation clinique inaugurale. Le spasme épileptique se manifeste cliniquement comme une contraction brève mais soutenue des muscles du cou, du tronc et des membres qui dure habituellement entre 400 ms et 2 secondes (22).

Initialement les spasmes peuvent être isolés, ce qui peut retarder le diagnostic, mais la répétition du phénomène doit attirer l'attention. Les salves de spasmes deviennent ensuite pluriquotidiennes, plus souvent lors des phases de somnolence et de réveil que lors du sommeil. Souvent le nourrisson pleure entre les salves. Le nombre de spasmes par salve est en moyenne de 19, la durée moyenne de la salve est de 282 secondes et l'intervalle moyen entre deux spasmes est de 23 secondes (23). Les spasmes peuvent être en flexion, en extension, et, parfois, il existe une association des deux. Les études n'ont pas montré de corrélation entre le nombre, le type ou la durée des spasmes et le pronostic neurologique (23).

Le spasme peut être symétrique ou asymétrique. Le spasme est dit asymétrique soit parce qu'il est lui-même asymétrique soit parce que les manifestations associées aux spasmes sont asymétriques. Les SW idiopathiques présentent le plus souvent des spasmes symétriques. Cependant, des spasmes symétriques peuvent aussi être observés dans les SW symptomatiques (24). Une asymétrie de la contraction, une déviation latérale des yeux ou de la tête, ou des mouvements nystagmoïdes doivent faire rechercher une lésion cérébrale sous-jacente.

Le spasme se distingue de la myoclonie. Les myoclonies sont des secousses musculaires involontaires brèves, de durée inférieure à 100 ms entraînant un déplacement unique. Les myoclonies sont associées à un pattern EEG spécifique : des polypointes ondes généralisées.

Le spasme se distingue aussi de la crise tonique, plus longue, durant souvent plus de dix secondes, et associée à des pointes rapides rythmiques sur l'EEG.

L'EEG associé à l'EMG (électromyogramme) permet de différencier ces trois crises.

Comme nous l'avons vu précédemment, les spasmes débutent vers l'âge de 6 mois en moyenne. Une étude a montré que les spasmes apparaissent environ 5 mois et 1 semaine après une lésion cérébrale acquise (hémorragique, infectieuses, traumatique...) (25).

Ils disparaissent en général en quelques années, même sans traitement. D'après Cowan, sans traitement, 90% des spasmes ont disparu à cinq ans (6). Selon Dulac, l'arrêt des spasmes pourrait être secondaire à la diminution progressive de l'hyperexcitabilité neuronale et à la maturation des lobes frontaux (15).

Parfois des crises d'épilepsie partielles ou généralisées précèdent ou accompagnent les spasmes. Plusieurs études ont montré que ces crises débutent en moyenne 4 mois avant l'apparition du SW. Elles peuvent être symptomatiques de lésions cérébrales malformatives ou acquises (ischémique, infectieuse ou traumatique), ou traduire le début d'une épilepsie infantile dont les spasmes constituent un changement d'aspect clinique (26).

Parfois, ces crises partielles sont concomitantes aux spasmes. Une étude réalisée par Plouin rapporte que 42% des enfants ont les deux symptômes (27). Cette association n'est pas statistiquement liée à un groupe étiologique mais est plus souvent retrouvée dans le groupe des SW symptomatiques.

## 2.2. La régression psychomotrice

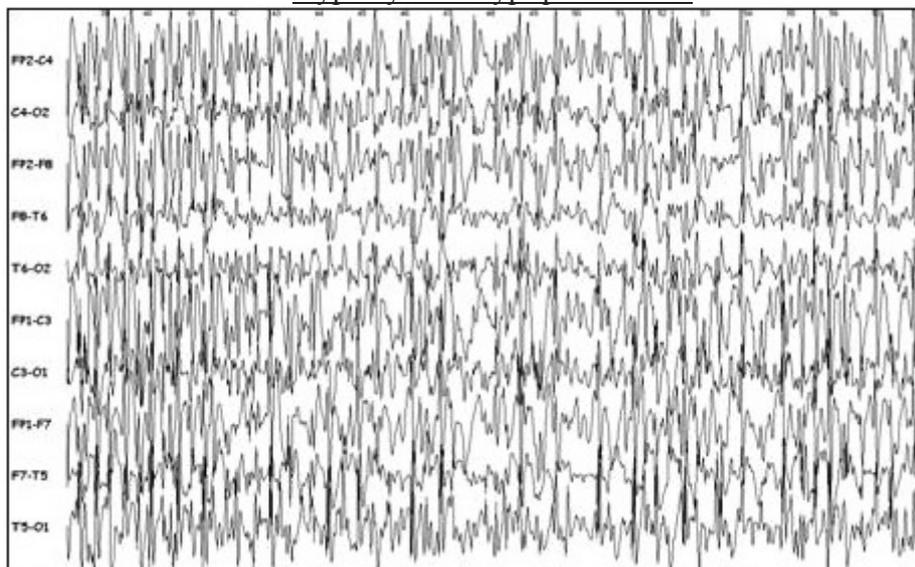
La régression psychomotrice peut être évaluée sur le contrôle de la tenue de la tête, la préhension volontaire et la poursuite oculaire. Elle peut précéder l'apparition des spasmes, survenir pendant ou même après le début des symptômes.

Il est parfois difficile d'objectiver une régression psychomotrice dans la petite enfance (surtout si l'enfant présente dès le début de la vie un retard psychomoteur), c'est pourquoi ce critère ne rentre plus dans les critères obligatoires de diagnostic du SW. La régression psychomotrice peut être absente ou présente (8).

### 2.3. Le tracé EEG

L'aspect intercritique de l'EEG a été décrit pour la première fois par Gibbs et Gibbs en 1952 avec les termes suivant : « des ondes lentes de la bande delta, diffuses de haut voltage mêlées à des pointes multifocales. Ces pointes varient d'un moment à l'autre, à la fois en fréquence et en localisation. Occasionnellement ces pointes se généralisent mais jamais en aspect de pointes ondes lentes synchrones » (2). Ce tracé correspond à l'hypsarythmie (**Figure 1**).

**Figure 1 :**  
Hypsarythmie typique à l'EEG



Il s'agit donc d'un tracé dont l'activité est totalement désorganisée, de grande amplitude et asynchrone, et comportant des ondes lentes delta diffuses et des pointes dont la durée et la localisation sont variables, mais sans décharges rythmiques bilatérales organisées. Ce tracé d'hypsarythmie dite typique est retrouvé chez 7% à 75% des patients.

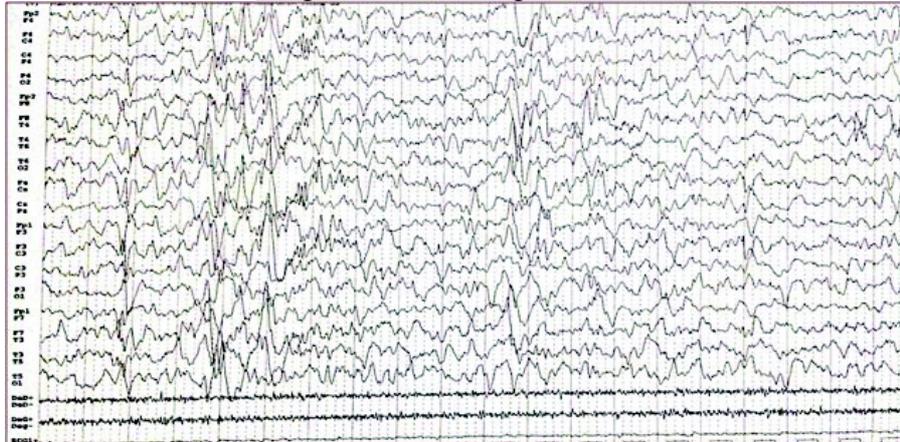
Ce tracé peut être modifié par les stades de vigilance. Le tracé continu pendant la veille peut prendre un aspect fragmenté pendant le sommeil profond, on observe alors des bouffées de pointes et d'ondes lentes synchrones séparées par des périodes d'hypoactivité. L'hypsarythmie peut même disparaître pendant le sommeil paradoxal.

Hrachovy a également décrit 5 variantes de ce tracé typique, définissant l'hypsarythmie atypique (28). Parmi elles, on retrouve l'hypsarythmie asymétrique avec une asymétrie de voltage entre les deux hémisphères, correspondant à une anomalie malformative. Ce type de tracé est rencontré par exemple dans les agénésies du corps calleux, les syndromes d'Aicardi et l'hémimégalencéphalie. L'hypsarythmie avec des anomalies focales surajoutées est également possible notamment dans les Sclérose Tubéreuse de Bourneville (STB). Un foyer de pointes ou d'ondes lentes focales ou multifocales se surajoute, correspondant à la localisation des tubers.

Enfin, l'hypsarythmie peut parfois être absente alors que les spasmes sont constatés cliniquement et électriquement (29). Ce sont des variantes du SW. L'évolution du tracé dépend de l'étiologie en cause. Le tracé peut se normaliser, évoluer vers un tracé d'épilepsie partielle symptomatique (comme dans la STB), évoluer vers un tracé lent monomorphe, ou évoluer vers une synchronisation inter-hémisphérique des anomalies avec des bouffées de pointes et d'ondes lentes symétriques et synchrones, comme dans le syndrome de Lennox-Gastaut.

L'aspect critique du tracé EEG correspond à la survenue clinique du spasme (30). Le grapho-élément fréquemment observé est une onde lente généralisée de grande amplitude, prédominant dans les régions centrales, suivie d'un aplatissement du tracé (**Figure 2**).

**Figure 2 :**  
Graphoélément du spasme à l'EEG



Sur l'EMG, il existe une contraction synchrone des deux deltoïdes prenant un aspect en losange, et concomitant au pattern EEG. Une activité de fond rapide peut être associée.

Donc le spasme électrique concomitant au spasme clinique est un critère diagnostique du SW, même si l'hypsarythmie peut manquer sur le tracé intercritique.

Seuls 8% des enfants ont un EEG normal au début. Il est possible d'exclure le diagnostic sur deux EEG de sommeil normaux à 15 jours d'intervalle.

#### 2.4. Diagnostic différentiel

Les diagnostics différentiels les plus fréquents du SW sont :

-les douleurs abdominales avec les coliques du nourrisson et le syndrome de Sandifer sur reflux gastro-oesophagien. De part la fréquence des troubles digestifs chez le nourrisson, ce diagnostic est souvent porté par excès mais la répétition des épisodes en salve doit alerter.

- le myoclonus bénin du nourrisson qui survient chez un enfant au développement normal. L'EEG de sommeil est normal, et les myoclonies s'accompagnent d'un artéfact de mouvement.

- l'auto-stimulation infantile

-les épilepsies myocloniques

D'autres syndromes aux caractéristiques cliniques bien différentes peuvent également être citées :

- l'hyperexplexie héréditaire ou maladie des sursauts, affection rare caractérisée par un nouveau-né hyperexcitable et des accès toniques non épileptiques de sursauts ou de myoclonies à la moindre stimulation (notamment le tapotement de la racine du nez). Le développement est normal.

- le spasme nutans survenant chez le nourrisson vers 6 mois, et associant un nystagmus asymétrique, des oscillations de la tête et un torticolis.

-les spasmes du sanglot

### 3. Etiologies

La classification traditionnelle du SW en pratique clinique ainsi que dans les études scientifiques comportent 3 groupes : les SW idiopathiques, cryptogéniques et symptomatiques.

Le groupe symptomatique regroupe les SW pour lesquels une cause spécifique a été mise en évidence. Si aucune étiologie n'a été retrouvée, l'enfant appartient au groupe SW non symptomatique (idiopathique ou cryptogénique).

#### 3.1. Les spasmes idiopathiques

Le terme idiopathique (du grec *idio* : propre et *patho* : maladie) signifie que la maladie est sa propre cause. L'appartenance au groupe idiopathique requiert les caractéristiques suivantes : un développement normal avant l'apparition des spasmes, une régression psychomotrice absente ou

modérée mais sans perte de la poursuite oculaire, des examens complémentaires normaux, des spasmes symétriques, une hypersarythmie typique, une reprise de l'hypsarythmie entre deux salves de spasmes à l'EEG, une réponse satisfaisante aux thérapeutiques, et une évolution favorable (31). Leur place nosologique est aujourd'hui discutée et seule l'évolution à long terme permet de confirmer le caractère idiopathique de la maladie.

Les formes idiopathiques représentent 5% à 10% des patients

### 3.2. Les spasmes cryptogéniques

Le terme cryptogénique vient du grec crypto qui signifie caché.

Il s'agit de patients pour qui l'on suspecte fortement une cause sous-jacente au SW, en raison par exemple d'anomalies préexistantes à l'apparition du SW, d'un retard du développement, de symptômes neurologiques, ou encore d'une évolution défavorable sur le plan épileptique ou neuropsychologique, mais les examens complémentaires n'ont pas pu mettre en évidence de diagnostic étiologique.

Avec les nombreuses avancées en imagerie cérébrale et génétique, ce groupe est passé de 55% à 10% suivant les études (32).

### 3.3. Les spasmes symptomatiques

C'est l'étiologie la plus fréquente des SW. Ils représentent aujourd'hui 60% à 70% des cas. Une étude récente publiée en 2010 en Angleterre sur 207 patients retrouve les chiffres suivants (33) :

-SW symptomatiques : 61% (Causes prénatales 50%, périnatales 30%, postnatales 6%, autres 14%)

-SW sans étiologie retrouvée : 33%

-SW avec une exploration étiologique incomplète 6%

Nous allons détailler les SW symptomatiques suivant les causes pré, péri et postnatales.

### 3.3.1. Les causes prénatales

C'est le sous-groupe le plus fréquent, environ 50% des cas (33).

Elles correspondent par ordre de fréquence aux malformations et anomalies cérébrales, aux syndromes cutanéomuqueux, aux anomalies chromosomiques et syndromes congénitaux, et aux erreurs innées du métabolisme.

#### 3.3.1.1. Les malformations et anomalies cérébrales

Elles représentent environ 13% des cas selon les études. Les plus fréquentes dans le SW sont les suivantes :

- Les malformations par anomalie de la prolifération ou de la migration neuronale :
  - Les dysplasies corticales et focales : ce sont les malformations corticales les plus fréquentes du SW. Les spasmes sont souvent précédés ou associés à des crises partielles. L'EEG peut montrer des pointes triphasiques. L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) montre un épaissement localisé du cortex, une mauvaise différenciation substance grise/substance blanche et parfois un hypersignal T2 de la substance blanche adjacente.
  - Les hémimégalencéphalie : elles correspondent à une hypertrophie diffuse unilatérale du cerveau. Les crises partielles associées sont fréquentes et rebelles au traitement médical. L'EEG montre un tracé de suppression-burst. L'IRM montre un élargissement d'au moins un lobe, une hypertrophie du cortex, et un hypersignal fréquent de la substance blanche.

- Les lissencéphalies : elles correspondent à un arrêt de la migration neuronale se traduisant par une absence (agyrie) ou diminution (pachygyrie) des circonvolutions cérébrales. La lissencéphalie peut être liée à l’X (gène XLIS ou DCX Xq22.3-d23 mutation double cortine) ou autosomique (gène LIS I chromosome 17p13.3). Dans la forme autosomique, on retrouve le syndrome de Miller Dieker associant une agyrie complète et une dysmorphie faciale. Dans les lissencéphalies, les spasmes sont précédés de crise partielles, et des crises généralisées peuvent survenir plus tard. L’EEG montre une activité ample, diffuse, thêta ou alpha, discontinue pendant le sommeil.
  
- Les hétérotopies : amas de neurones en situation péri-ventriculaires ou en bandes au sein de la substance blanche. La forme la plus fréquente des hétérotopies nodulaires péri-ventriculaires a une transmission dominante lié à l’X et est liée à une mutation dans le gène codant pour la *filamin A (FLNA)*. D’autres hétérotopies nodulaires péri-ventriculaires associées à une microcéphalie de transmission autosomique récessive sont liées à des mutations dans l’adénosine diphosphate-ribosylation factor guanine nucléotide exchange factor 2 (*ARFGEF2*).
  
- Les malformations par anomalie de l’organisation corticale avec les schizencéphalies et les polymicrogyries pour lesquelles de nombreux gènes sont identifiés.
- Les anomalies de la ligne médiane :
  - Les holoprosencéphalies
  - Les agénésies partielles ou totales du corps calleux
  
- Les anomalies de la fosse postérieure : atrophie, hypoplasie cérébelleuse

- Les tumeurs cérébrales : astrocytome, hamartome hypothalamique
- Les malformations vasculaires : hémangiomes, syndrome de Sturge Weber, malformations de la veine de Galien

Un syndrome particulier doit être évoqué devant l'association de spasmes infantiles, d'une microcéphalie, de lacunes chorioretiniennes, d'une agénésie du corps calleux, et d'hétérotopies nodulaires périventriculaires.

Il s'agit du syndrome d'Aicardi, qui touche presque exclusivement les filles, et retrouvé chez 1% à 4% des patients présentant un SW. Ce syndrome est rare mais 45% des enfants porteurs présenteraient un SW (fréquence probablement surestimée du fait de la rareté de cette maladie). L'évolution vers un retard mental sévère est presque systématique.

L'EEG est initialement caractérisé par une asynergie interhémisphérique puis prend l'aspect d'une hypsarythmie modifiée.

#### 3.3.1.2. Les syndromes cutanéomuqueux

- La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)

Elle représente environ 10% à 30% des cas selon les études (34).

Il s'agit d'une maladie génétique responsable d'un syndrome neurocutané caractérisé par des hamartomes multisystémiques (tumeurs bénignes multiples cardiaques, rénales, pulmonaires, rétiniennes et cutanées).

La STB est due à des mutations des gènes TSC1 (9q34) et TSC2 (16p13.3) qui codent pour des protéines inhibant indirectement mTOR. Lorsqu'il est exprimé en excès, mTOR est responsable d'une activité glutamate disproportionnée, conduisant à l'interruption de la plasticité synaptique et à une augmentation de la croissance cellulaire dans les tissus.

L'expressivité est variable. Une étude a montré que les mutations TSC2 étaient plus souvent associées à l'évolution vers un SW et vers une épilepsie sévère, comparativement aux mutations TSC1 (35).

La présence de tubers corticaux, de nodules sous-épendymaires et d'astrocytomes à cellules géantes constitue l'atteinte cérébrale de la STB.

Environ 70 à 85 % des patients atteints développeront une épilepsie, le plus souvent avant la troisième année de vie (36). Les crises sont partielles, parfois associées à des crises généralisées. L'épilepsie peut aussi débiter par des spasmes infantiles dans la première année de vie.

Les spasmes surviennent chez environ 70% des patients et sont fréquemment asymétriques.

A l'âge d'apparition des spasmes, l'examen clinique s'efforce toujours de rechercher la présence de tâches cutanées achromiques et de plaques peau de chagrin qui orientent vers le diagnostic de STB. L'EEG intercritique montre une hypersynergie atypique, associée à des pointes focales ou multifocales avec une activation importante au réveil.

Les crises partielles sont directement en rapport avec les tubers qui se comportent comme des foyers épileptogènes, mais avec une épileptogénicité plus ou moins marquée.

La taille, le nombre et la localisation pariéto-temporale des tubers cérébraux sont corrélés à la sévérité de l'épilepsie, du retard mental et à l'évolution vers un trouble du spectre autistique.

Selon les études, 50 % des patients ont une intelligence normale, et 30% des enfants atteints présentent des difficultés scolaires (trouble de l'attention, dyslexie et difficultés logico-mathématiques) malgré une intelligence normale.

Les risques d'évolution vers l'autisme s'élèvent entre 40% et 50%, et les risques d'évolution vers un trouble de l'attention et hyperactivité se situent entre 30% et 50% (36).

Le VGB est le traitement de première ligne dans la STB. Son efficacité dans cette pathologie a été confirmée par les études scientifiques (37). La résection chirurgicale des tubers peut être discutée quand l'épilepsie est résistante et surtout en cas de tuber unique.

- La neurofibromatose de type I (NF1)

La neurofibromatose 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen est une maladie génétique liée à la mutation du gène NF1 sur le chromosome 7, gène suppresseur de tumeur. Le SW est présent chez 1,5% des patients atteints, les spasmes sont souvent symétriques, l'hypsarythmie typique, et l'évolution satisfaisante.

#### 3.3.1.3. Les anomalies chromosomiques

Elles représentent environ 13% des causes de SW (33) et comportent :

- La trisomie 21 : le SW survient chez 3% à 5% des enfants avec une trisomie 21(38). Il peut être secondaire à une anoxie périnatale ou à une cardiopathie congénitale. Dans les autres cas, il semble évoluer comme un SW idiopathique.
- Le SW lié à l'X : dû à une mutation du gène ARX, situé sur le chromosome X, sur le locus Xp22.3. Les mutations de ce gène entraînent des tableaux cliniques différents chez les garçons en fonction du type de mutation. On peut citer le syndrome XLAG (lissencéphalie liée à l'X avec anomalies génitales) qui ne touche que les garçons et comprend une lissencéphalie de gradient postérieur-antérieur associée à une agénésie du corps calleux, une épilepsie sévère à début néonatal, un dysfonctionnement hypothalamique avec des troubles de la thermorégulation et une ambiguïté génitale avec micropénis et cryptorchidie. Comme nous l'avons vu plus haut, les mutations du gène ARX agissent sur l'expression des neurones GABAergiques. Il semblerait d'ailleurs que

les spasmes retrouvés dans ces mutations ARX soient plus liés à la diminution de la concentration de GABA dans les neurones qu'aux malformations cérébrales retrouvées (type lissencéphalie).

- Les mutations du gène CDKL5 (X linked cyclin-dependant kinase-like 5), gène également situé sur le chromosome Xp22.3. Les mutations sont responsables d'une encéphalopathie sévère et précoce chez la fille, débutant souvent par un SW (39). La fonction exacte de ce gène n'est pas connue mais il existe un lien, mis en évidence avec le gène MECP2, muté chez plus de 80% des patientes présentant un syndrome de Rett.
- Délétion 1p36 : cliniquement, les patients présentent une microcéphalie, des anomalies cranio-faciales, une surdité, un retard mental et souvent un SW quand il y a perte de la sous-unité bêta du canal potassique KCNAB2.
- L'inversion duplication du chromosome 15 : l'association hypotonie, dysmorphie (microcéphalie, bosses frontales, paupières œdémateuses) et signes pyramidaux doit faire évoquer cette mutation.

#### 3.3.1.4. Les syndromes congénitaux

- Le syndrome PEHO (progressive encephalopathy with edema, hypersarhythmia, optic atrophy), qui associe un SW, une encéphalopathie congénitale, un œdème des pieds et une atrophie optique et cérébrale. Le mode de transmission est vraisemblablement autosomique récessif mais aucun gène n'a été identifié à ce jour.
- Le syndrome de Galloway-Mowat : associe un SW, un retard mental sévère, une microcéphalie et un syndrome néphrotique réfractaire à tout traitement. L'anomalie génétique en cause n'est pas connue.

- Le syndrome de Miller Diecker dû à une mutation du gène LIS I (chromosome 17p13.3) est responsable d'une malformation cérébrale avec agyrie et dysmorphie faciale.

Il existe de nombreux autres syndromes qui présentent une association avec le SW : le syndrome de Freeman Sheldon, de Williams Beuren, de CHARGE (colobome, cardiopathie, atrésie des choanes, retard de croissance et anomalies génitales), de COFS (cérébro-oculo-facio-squelettique)...

#### 3.3.1.5. Les erreurs innées du métabolisme

Elles représentent 1 à 2% des cas suivant les études.

- Les cytopathies mitochondriales : ce sont les maladies métaboliques les plus fréquemment associées au SW. Environ 30% à 40% des patients atteints présentent une épilepsie ; les spasmes étant plus rares (40).
- La phénylcétonurie : le test de Guthrie et la mise en route précoce du régime spécifique ont permis de faire disparaître les SW liés à cette maladie. La physiopathologie pourrait résulter d'une baisse de la concentration neuronale de GABA, par inhibition de la glutamate déshydrogénase.
- Le déficit du complexe PDH (pyruvate déshydrogénase), dû le plus souvent à une mutation du gène PDHA1 (Xp22.1) codant pour la protéine E1-alpha. Le SW concerne environ 17% des patients atteints (41).
- La maladie de Menkes : c'est une maladie génétique liée à l'X, due à des mutations du gène ATP7A (Xq21.1) codant pour une protéine de transport du cuivre. Il en résulte un déficit généralisé des enzymes cuivres dépendantes, responsables d'une neurodégénérescence progressive et des anomalies du tissu conjonctif et des cheveux (le cheveu est typiquement hypo ou dépigmenté et évoque la maille de fer).

Un SW peut être associé à cette maladie, tout comme une épilepsie focale précoce et une épilepsie myoclonique et multifocale après l'âge de deux ans (42).

### 3.3.2. Les causes périnatales

Ce groupe représente 15% à 30% des cas de SW symptomatiques.

Les principales causes sont l'encéphalopathie anoxo-ischémique du nouveau-né à terme et les lésions de leucomalacie péri-ventriculaire du nouveau-né prématuré.

### 3.3.3. Les causes postnatales

Ce groupe regroupe environ 6% des cas. Les causes sont :

- Les infections du système nerveux central (herpes, varicelle, entérovirus, adénovirus, EBV, toxoplasmose)
- Les tumeurs cérébrales du nourrisson (gliomes, astrocytomes)
- Les hémorragies cérébrales
- Les traumatismes cérébraux

## 3.4. Enquête étiologique

Le choix des examens complémentaires est orienté en fonction de la clinique.

L'imagerie cérébrale est indispensable dans l'enquête étiologique des spasmes. L'IRM est l'examen morphologique de référence (43). Sa sensibilité est nettement supérieure à celle de la tomodensitométrie. Ainsi, pour 15 à 30 % des lésions diagnostiquées en IRM, la TDM est considérée comme normale.

Il ne faut pas hésiter à répéter l'IRM après un an si celle-ci est initialement normale et qu'une cause malformative ou lésionnelle est fortement suspectée.

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

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

On réalisera également :

- ✓ une biologie standard
- ✓ un bilan métabolique orienté
- ✓ si besoin une ponction lombaire avec glycémie veineuse en même temps, lactate-pyruvate, chromatographie des acides aminés
- ✓ une enquête génétique en fonction au cas par cas avec :
  - un caryotype standard
  - la FISH (fluorescence in situ hybridization) : permet de rechercher des microremaniements ciblés
  - la CGH array (Array comparative genomic hybridization) : elle permet de détecter des déséquilibres génomiques de plus petite taille en comparant l'ADN du patient à un ADN témoin en les cohybridant sur une puce à ADN.

### 3.5. Nouveautés concernant la classification

La classification ancienne des SW suivant les termes idiopathique, cryptogénique ou symptomatique est de plus en plus remise en question aujourd'hui.

En effet, la distinction entre SW idiopathique ou cryptogénique dépend du moment où le diagnostic est fait (ex : une dysplasie corticale initialement passée inaperçue lors de la première).

Aussi, les nombreux progrès des techniques d'imagerie cérébrale et métabolique tendent à faire diminuer le nombre de SW cryptogéniques.

Enfin, depuis ces vingt dernières années, de très nombreux gènes et protéines impliqués dans des syndromes associés au SW ont été découverts.

Ces découvertes génétiques sont d'ailleurs corrélées aux observations cliniques. En 1980, Pavone est le premier à avoir décrit un cas de SW apparu exactement le même jour chez des jumeaux monozygotes (44). Récemment, en 2010, Coppola a décrit trois cas supplémentaires de jumeaux ayant présenté une apparition de spasmes le même jour (45).

Hemminki a également suggéré que le risque de développer un SW est plus important dans les familles aux antécédents d'épilepsie, ce qui démontrait encore une prédisposition génétique à l'épilepsie et au SW (46).

La proportion de SW d'origine génétique ne cesse donc d'augmenter. Ainsi, le rapport de la Commission de la Classification et de la Terminologie de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie 2005-2009 (ILAE) a proposé une révision de la classification étiologique des épilepsies (21).

Au lieu des termes idiopathique, cryptogénique et symptomatique, la nouvelle classification recommande l'utilisation des termes génétique, lié à une maladie structurale/métabolique, et inconnue, pour caractériser la cause de l'épilepsie.

Encore plus récemment en 2011, Paciorkowski a proposé une classification biologique et génétique des spasmes infantiles (47). Dans cette classification, il apparaît de plus en plus clair que le SW est lié à une anomalie des gènes codant pour les protéines régulatrices des réseaux neuronaux GABAergiques, impliqués dans le développement cérébral.

#### 4. Traitements

Le SW a cette particularité de ne pas bien répondre aux antiépileptiques classiques. A l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus sur la prise en charge médicamenteuse, et cette prise en charge diffère suivant les pays. En effet, les nombreux essais cliniques évaluant l'efficacité des traitements sont parfois difficilement interprétables, compte tenu de la variabilité des étiologies du SW, les différentes utilisations et posologies des médicaments, et l'existence d'enfants ayant déjà reçu un premier traitement antiépileptique avant le traitement évalué.

Le but du traitement est d'obtenir un contrôle prolongé des spasmes, la disparition de l'hypsarythmie à l'EEG, et de permettre un développement psychomoteur satisfaisant à long terme avec une limitation des effets secondaires.

Selon la Société Américaine de Neurologie Pédiatrique, la réponse au traitement est définie par une cessation complète des spasmes et une disparition de l'hypsarythmie à l'EEG, 14 jours après l'introduction du traitement (48).

Les différents traitements sont :

##### 4.1. Les traitements hormonaux

C'est en 1958 que Sorel et Dusaucy-Bauloye ont décrit pour la première fois l'efficacité des corticoïdes (CTC) sur le contrôle des spasmes dans le SW.

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 (49).

L'administration d'ACTH engendre une augmentation du taux de cette hormone dans le sang. Ceci va puissamment inhiber la production de CRH via un double mécanisme : une inhibition directe de la sécrétion de CRH 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 prônant une supériorité de l'ACTH face aux corticostéroïdes dans le traitement du syndrome de West. En effet, l'administration de corticostéroïdes provoque deux effets antinomiques : tout d'abord une inhibition de la synthèse de CRH, mais aussi d'ACTH, la diminution de cette hormone induisant une stimulation de la sécrétion de CRH tendant à s'opposer à l'inhibition directe exercée par l'augmentation du taux de stéroïdes sanguin.

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.

L'ACTH constitue le traitement de première 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.

Le délai d'action sur les spasmes et la normalisation du tracé est rapide, entre 3 à 12 jours.

Concernant les corticostéroïdes oraux, différentes molécules sont utilisées et leur choix ne fait pas l'objet d'un consensus. Il existe l'hydrocortisone, la prednisolone et le méthyl-prednisolone.

On l'utilise pour une durée allant de six semaines à plusieurs mois.

Le taux de réponse de l'ACTH varie suivant les études allant de 60% à 90%.

Sur les bases des données de la littérature, l'ACTH semble être le traitement à court terme le plus efficace contre les spasmes.

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).

Il n'existe pas de consensus quant à sa durée d'utilisation et à sa posologie optimale. De nombreuses études montrent qu'il n'existe pas de différence significative d'efficacité entre des doses faibles et élevées d'ACTH. Une étude japonaise réalisée en 2005 ne trouvait pas de différence significative en terme d'efficacité entre des doses à 0,005mg/kg/j (0,5UI/kg/j) et 0,025 mg/kg/j (2,5UI/kg/j) d'ACTH (50).

Les effets secondaires restent l'inconvénient majeur du traitement par ACTH.

Ils sont plus fréquents avec de fortes doses d'ACTH selon l'étude de Rikonen et al. (43% vs 35%) (51).

Les infections par inhibition de la réponse immunitaire représentent l'effet secondaire le plus fréquent, touchant 12 à 39% des enfants. De rares cas de décès par pneumopathie à *Pneumocystis carinii* ont été décrits. L'HTA (Hypertension Artérielle) touche 5% des patients et jusqu'à 31% de ceux traités par ACTH à fortes doses.

Certains enfants présentent une cardiopathie hypertrophique régressive à l'arrêt du traitement.

Les troubles du comportement à type d'agressivité, irritabilité, insomnie voire une apathie sont fréquents.

On retrouve aussi des troubles ioniques avec l'hypokaliémie, une glycosurie et une insuffisance surrénalienne à la décroissance.

Enfin, un aspect de pseudo-atrophie cérébrale peut apparaître environ une semaine après la mise en route du traitement, et disparaissant 3/4 mois après l'arrêt.

Les résultats des différentes études comparant l'efficacité de l'ACTH aux CTC oraux sont discordants. L'étude de Hrachovy et al. en 1983 montre une efficacité comparable de l'ACTH vs prednisone à 2mg/kg/jour sur 24 patients en double aveugle (52).

Baram et al. en 1996 ont montré une meilleure efficacité de l'ACTH sur le contrôle des spasmes à J15 comparé à la prednisone sur 29 patients ( 87% répondeurs vs 29%), ainsi qu'un contrôle de spasmes obtenu plus rapidement avec l'ACTH. Le taux de rechute des spasmes était également plus faible dans le groupe ACTH, (53).

On considère le plus souvent que l'ACTH a une efficacité supérieure aux CTC oraux dans le contrôle des spasmes et la disparition de l'hypsarythmie. Les effets secondaires de ce traitement restent leur inconvénient majeur.

#### 4.2. Le Vigabatrine

Le Vigabatrine (VGB) est un antiépileptique entraînant une augmentation de la concentration de GABA dans la fente synaptique (principal neurotransmetteur cérébral inhibiteur) par inhibition sélective de la GABA-transaminase, enzyme responsable du catabolisme du GABA.

Le VGB a obtenu l'AMM en France dans les années 1990 dans le traitement des épilepsies partielles réfractaires en association avec un autre antiépileptique et dans le traitement des spasmes infantiles. Il est actuellement commercialisé sous le nom de Sabril.

Il a été autorisé pour les mêmes indications en Angleterre en 1989 et tout récemment aux Etats Unis en 2009 (54).

Les effets secondaires du VGB à son introduction (sommolence, hypotonie ou au contraire agitation et irritabilité importante, prise de poids) sont modérés comparés aux CTC.

Il existe pourtant un effet secondaire problématique : l'amputation irréversible du champ visuel. Ce rétrécissement du champ visuel débute en nasal, puis on observe un rétrécissement concentrique et bilatéral, symétrique. Il est lié à l'utilisation de doses cumulatives de VGB et serait secondaire à une accumulation de GABA dans la rétine.

En France, il est recommandé une exploration du champ visuel dès le début du traitement par VGB, puis à intervalles réguliers tous les 6 mois pendant toute la durée du traitement.

La périmétrie statique est la méthode de choix pour la détection des anomalies du champ visuel associées au VGB, mais celle ci est rarement réalisable en pratique chez l'enfant âgé de moins de 9 ans.

Une méthode spécialement mise au point pour évaluer la vision périphérique chez l'enfant âgé de 3 ans et plus, basée sur les Potentiels Evoqués Visuels (PEV) spécifiques du champ visuel, est disponible. En pratique, il s'agit de potentiel évoqués par réseaux ou « pattern ». Des électrodes de recueil sont placées sur le scalp de l'enfant et le stimulus utilisé est le damier noir et blanc à haut contraste. Les fluctuations de l'attention peuvent modifier la qualité de la réponse obtenue, il est donc parfois nécessaire de répéter l'examen.

L'électrorétinographie est la méthode de choix chez les enfants âgés de moins de 6 ans et plus particulièrement les nourrissons. Elle permet d'enregistrer le potentiel d'action rétinien secondaire à une stimulation lumineuse de la rétine à l'aide d'une électrode cornéenne. Cependant, elle est souvent d'accès difficile car elle nécessite une anesthésie cornéenne légère et une coopération minimale de l'enfant.

Les données disponibles suggèrent que les anomalies du champ visuel sont irréversibles, y compris après l'arrêt du traitement par le VGB. Le VGB n'est pas recommandé chez les patients présentant une anomalie du champ visuel pré-existante, ce qui est rarement le cas chez l'enfant. Maguire et al. a évalué l'incidence des anomalies du champ visuel chez 1678 patients (adultes et enfants) traités par VGB en regroupant les résultats de 32 études ayant utilisé une périmétrie standard (55). Parmi les enfants traités par VGB, certains présentaient un SW, d'autres une épilepsie partielle résistante. Des anomalies du champ visuel étaient retrouvées chez 34% des enfants, et chez 44% des adultes. Il existait un lien significatif entre la dose cumulée de VGB reçue et l'apparition de ces anomalies.

Enfin, plusieurs articles ont rapporté des hypersignaux en T2 et en diffusion sur les IRM cérébrales de patients sous VGB, localisés dans les noyaux gris centraux, les thalami, le corps calleux, et le tronc cérébral postérieur. Ces anomalies apparaissent 3-6 mois après le début du traitement et disparaissent au maximum après le 12<sup>ème</sup> mois. Elles sont asymptomatiques et leur origine n'est pas clairement déterminée car elles disparaissent même chez les patients laissés sous traitement.

L'efficacité du VGB versus placebo a été montrée dans de nombreuses études.

La plus grande étude ayant étudiée l'efficacité du VGB en monothérapie a été réalisée en 2001, sur 142 patients sur une période d'étude de 3 ans (56). Les résultats ont montré une efficacité du VGB sur 36% des patients avec un SW non dû à la STB, et sur 52% des patients porteur d'un SW dans le cadre d'une STB. De grandes doses de VGB (150mg/ m<sup>2</sup>/jour) étaient plus efficaces que de faibles doses.

D'autres études ont montré des taux d'efficacité du VGB allant de 35-82% pour les SW cryptogéniques et de 27-59% pour les SW symptomatiques (57,58).

La réponse apparaît généralement dans les deux semaines après le début du traitement et il est recommandé de changer de molécule en cas d'échec après 2 semaines d'essai.

Le VGB est également le traitement de première intention en France et aux Etats-unis pour les SW dus à la STB. Les études rapportent une meilleure efficacité que les CTC dans cette indication, allant jusqu'à 90% de guérison avec le VGB (59).

En 1997 Vigevano a réalisé une étude randomisée incluant 42 enfants porteurs d'un SW, 23 ont été traité par VGB et 19 par ACTH (60). A 20 jours du traitement le taux de réponse global toutes étiologies confondues était meilleur dans le groupe ACTH que dans le groupe VGB (74% versus 48%). Il n'y avait pas de différence significative de réponses thérapeutiques pour les SW cryptogéniques, mais le VGB répondait mieux dans les SW dus à la STB et l'ACTH répondait mieux dans les SW secondaires à de lésions anoxo-ischémiques. Le taux de rechute à trois mois était plus élevé dans le groupe ACTH, tout comme l'incidence des effets secondaires (37% versus 18%).

En 2004, Lux compare dans une étude randomisée multicentrique le VGB aux traitements hormonaux, en excluant les enfants porteurs d'une STB (61). 107 enfants sont inclus, 52 reçoivent du VGB et 55 un traitement hormonal (prednisolone ou ACTH).

Le contrôle des spasmes à 14 jours est retrouvé chez 73% des enfants traités par hormonothérapie versus 54% des enfants sous VGB, et le contrôle de l'hypsarythmie chez 81% des enfants traités par hormonothérapie versus 56%.

Ces résultats montrent une différence statistiquement significative. L'évaluation à 14 mois ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes sur le contrôle des spasmes à long terme.

Donc les CTC ont une meilleure efficacité que le VGB sur le contrôle des spasmes à court terme.

### 4.3. Stratégie thérapeutique

En 2012, le rapport de l'Académie Américaine de Neurologie établit les conclusions suivantes (62) :

- L'utilisation de l'ACTH faibles doses doit être préféré à l'ACTH hautes doses
- Il n'a pas assez de preuves pour établir que les CTC oraux sont aussi efficaces que l'ACTH dans le traitement à court terme des SW
- L'ACTH semble être plus efficace que le VGB dans le traitement à court terme de spasmes infantiles, en dehors du cas de la STB
- L'ACTH et les CTC oraux doivent être utilisés en 1<sup>er</sup> intention (comparé au VGB) dans le traitement des SW cryptogéniques car ce traitement permettrait une meilleure évolution cognitive

En France, les recommandations de l'HAS en 2013 sont les suivantes :

- Le VBG est le traitement de première intention du SW. En pratique, on l'utilise en monothérapie à la posologie de 100 à 150 mg/kg/jour pendant 15 jours.

- En cas d'échec ou de rechute, on préconise une bithérapie en associant une corticothérapie au VGB, en pratique l'hydrocortisone à 15 mg/kg/jour (avant l'âge de 1 an) ou à 10 mg/kg/jour (après l'âge de 1 an). Cette bithérapie est maintenue 3 à 6 mois, mais cette durée est variable suivant les équipes.
- L'ACTH conserve sa place comme traitement de 2<sup>ème</sup> intention en cas d'échec des CTC oraux, en pratique l'ACTH à 0,1mg/kg/jour (avant l'âge de 1 an) et à 0,05 mg/kg/jour (après l'âge de 1 an), pendant 15 jours. La poursuite de la corticothérapie dépend de l'évolution sous traitement, avec un possible « effet rebond » des spasmes à la décroissance des CTC, et de l'étiologie des spasmes.
- Le VGB impose une surveillance ophtalmologique tous les 6 mois du fait de sa toxicité rétinienne.

#### 4.4. Autres thérapeutiques

##### ➤ L'acide valproïque

Avant l'ère du VGB, plusieurs observations isolées rapportaient une efficacité de l'acide valproïque. Fisher et al. rapportent un arrêt des spasmes dans 72% des cas à 3 mois avec des posologies élevées allant de 25 à 100mg/kg/j (63). Cependant, aux posologies élevées (100mg/kg/j) la tolérance est médiocre et il existe un risque de décompensation aiguë d'une pathologie métabolique sous-jacente. Ce risque d'hépatotoxicité létal est estimé à 1/7000.

##### ➤ Les benzodiazépines

Il s'agit essentiellement du nitrazépam.

Ils peuvent entraîner un arrêt des spasmes à fortes doses mais les effets secondaires sont importants et l'incidence des rechutes est élevée.

➤ La pyridoxine

La pyridoxine Vitamine B6 utilisée à très fortes doses (1 à 2,4 g/j) permet le contrôle des spasmes dans 5 à 10% des cas. Ce traitement n'est probablement pas efficace et comporte de nombreux effets secondaires à fortes doses.

➤ Le Topiramate

Ce traitement a montré son efficacité dans le SW, avec une réussite de 21% dans le contrôle des spasmes (64). Il peut être associé au VGB. Les troubles du comportement sont les effets secondaires les plus fréquents.

➤ Le régime cétogène

Le régime cétogène est un régime thérapeutique proposé dans les épilepsies pharmacorésistantes de l'enfant. Il fut conçu en 1924 suite à l'observation des effets bénéfiques sur les crises du jeûne, en induisant une cétose. Son principe repose sur la réduction massive de la quantité de glucides dans l'alimentation et une proportion fixe entre lipides et non-lipides (glucides et protéines) de tous les repas administrés à l'enfant. L'introduction du régime se fait en milieu hospitalier en raison du risque d'hypoglycémie initiale.

Il existe des préparations commerciales prêtes à l'emploi (Nutricia KetoCal) chez le nourrisson.

La diminution massive de glucides et l'augmentation de l'apport de lipides diminuent la voie de la glycolyse et stimulent la voie de la  $\beta$ -oxydation des acides gras, se traduisant par une production de corps cétoniques en grande quantité.

Les corps cétoniques possèdent une action anti-convulsivante et antiépileptique directe et indirecte, en modulant la neurotransmission avec diminution du glutamate et augmentation du GABA.

Le régime cétonogène est souvent utilisé en association avec plusieurs antiépileptiques. Son efficacité semble meilleure quand il est utilisé chez l'enfant de moins de 1 an et pour les SW cryptogéniques (65). L'efficacité sur le contrôle des spasmes est variable suivant les études entre 16% et 54% sur une période de 1 à 3 mois. Une étude prospective récente sur 104 patients rapporte une efficacité chez 64% des patients traités avec une réduction des spasmes de plus de 50% (66). Cette efficacité est donc très moyenne puisque le critère de succès du VGB repose sur la cessation complète des spasmes ainsi que la disparition de l'hypsarythmie.

#### ➤ Traitement chirurgical

La chirurgie doit être considérée précocement en cas de SW symptomatiques avec épileptogénèse focale (tumeur, porencéphalie, dysplasie corticale) et résistance au traitement.

Dans ce cas, environ 60% des enfants opérés deviennent libres de crises, les meilleurs résultats étant obtenus pour des petites lésions (67). Afin d'aider à délimiter les marges de résection de la zone épileptogène, deux méthodes sont possibles : l'EEG avec plaques sous-durales et la SEEG.

Les informations recueillies par l'EEG associées aux résultats de l'IRM, de l'imagerie fonctionnelle et de l'évaluation neuropsychologique, permettent de poser l'indication chirurgicale.

### ➤ Nouveaux traitements prometteurs

De nouvelles thérapeutiques peuvent être envisagées dans le traitement des spasmes infantiles, et en particulier chez les enfants atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville (68).

Deux gènes responsables de la maladie ont été identifiés : TSC1 et TSC2. Une mutation de TSC1 ou de TSC2 entraîne une activation excessive de la voie de signalisation mTOR (mammalian Target Of Rapamycine) ce qui conduit à une prolifération tumorale dans les tissus. De récents essais thérapeutiques portant sur la Rapamycine, un inhibiteur de la voie mTOR (mammalian target of rapamycin) montrent que cette molécule pourrait avoir un effet spécifique. Ce traitement permettrait de diminuer la taille des lésions de façon transitoire et pourrait avoir un effet sur le contrôle des spasmes, l'épilepsie et les troubles cognitifs de ces patients.

## 5. L'évolution neuro-développementale des SW

Le SW demeure une épilepsie grave, souvent de très mauvais pronostic à long terme. L'évolution de l'affection est variable selon les études mais elles s'accordent toutes sur un pronostic cognitif et moteur sombre avec survenue d'épilepsie chronique, de retard mental et autres handicaps du neuro-développement.

De nombreuses études prospectives montrent les résultats suivants (69,70,71,72,73,74,75) :

- un taux de mortalité élevé, compris entre 10 et 30%
- la disparition spontanée des spasmes avec 90% des patients libres de spasmes à 5 ans
- l'évolution vers un syndrome de Lennox-Gastaut chez 23 à 54% des SW pharmaco-résistants

- l'évolution vers une épilepsie persistante (crises généralisées tonico-cloniques, partielles, absences) chez 50% à 70% des SW, cette épilepsie étant pharmaco-résistante dans 40 à 50% des cas
- un déficit neurologique moteur ou sensoriel à 5 ans chez 40% des SW (notamment une agnosie visuelle ou un déficit visuo-spatial)
- un développement cognitif normal dans 10% à 20% des cas quelle que soit l'étiologie. Cela peut atteindre 40% des patients en cas de SW cryptogéniques, et seulement 2 % des patients en cas de SW symptomatiques.
- l'évolution vers un trouble du spectre autistique chez 15 à 33% des SW, cette incidence s'élève à 70% quand le SW s'associe à la STB
- l'évolution vers des difficultés d'apprentissages modérées à sévères (pour les patients qui suivent une scolarité) chez 70 et 100% des patients

L'étude finlandaise de 2001 de Riikonen (69) mérite d'être détaillée car elle est une des rares études à avoir évalué le devenir cognitif à très long terme de 214 patients nés à partir de 1960, sur une période de 25 à 30 ans.

Le taux de mortalité s'élève à 30%. 1/3 des décès sont survenus avant l'âge de 3 ans, et 2/3 avant l'âge de 10 ans, 50% des décès étant de causes infectieuses notamment pulmonaires chez des patients intubés ou grabataires. Concernant le devenir cognitif, 17% des patients ayant survécu (soit 25 sur 147) présentaient un QI (Quotient Intellectuel) au dessus de 85, et pouvaient donc suivre une scolarité normale. 7% des patients (soit 11 patients) présentaient un retard léger avec un QI entre 65 et 85. La plus grande proportion d'entre eux : 51% (soit 75 patients) présentaient un retard sévère avec un QI inférieur à 40. Concernant la scolarité des 25 patients avec un QI au dessus de 85, 28% ont présenté des troubles des apprentissages importants, et 36% ont poursuivi leur enseignement secondaire dans une filière générale.

Concernant l'intégration professionnelle, 23 patients (soit 15% des survivants) ont pu exercer un métier à plein temps et être totalement indépendants. Tous appartenaient au groupe « intelligence normale ». Concernant l'intégration sociale, seulement 10 patients (soit 6% des survivants) étaient mariés et 5 patients (soit 3% des survivants) ont pu avoir des enfants. Tous appartenaient au groupe « intelligence normale ».

La détérioration cognitive dans le SW est due à l'étiologie du SW mais aussi à l'épilepsie elle-même. En effet, une étude de 2015 compare l'évolution neuro-développementale d'un groupe de patients présentant une trisomie 21 non associée à un SW versus un groupe présentant une trisomie 21 et un SW associés (76). L'échelle utilisée est l'échelle de Bayley, évaluant les domaines de la cognition, de la motricité et du langage. Les résultats montrent que le groupe SW présentait des scores significativement moins élevés dans tous les domaines étudiés, avec une moyenne d'environ 20 points de différence, confirmant le rôle des spasmes sur la détérioration cognitive.

## 6. L'étude

Comme nous l'avons décrit précédemment, les avancées en termes de diagnostic étiologique et notamment d'origine génétique sont importantes dans le SW. Malgré tout, ce syndrome reste responsable de lourdes séquelles neurologiques et cognitives.

Nous avons réalisé un premier travail de mémoire pour l'obtention du diplôme d'étude spécialisée de pédiatrie, portant sur l'évaluation de la réponse thérapeutique au VGB versus corticothérapie. Nous avons recueilli 79 patients sur la région de Haute Normandie sur 13 ans.

Nous avons donc jugé intéressant de poursuivre ce travail de mémoire en observant le devenir neurologique de cette même cohorte ayant présente un diagnostic de SW dans la petite enfance.

Nous avons donc recueilli des informations sur le devenir clinique, épileptique, scolaire et développementale de notre cohorte.

# MATERIEL ET METHODE

## 1. Type d'étude

Nous avons mené une étude transversale, descriptive et bi-centrique sur le CHU (Centre Hospitalo-Universitaire) de Rouen et dans le Groupe Hospitalier du Havre (GHH). Nous avons observé l'évolution de notre cohorte à un instant donné dans le temps.

## 2. Population étudiée

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Les enfants nés entre Janvier 2002 et Janvier 2015 ayant présenté des spasmes cliniques avant l'âge de 2 ans confirmés électriquement par un EEG, et porteurs d'un diagnostic de SW
- Suivis par un neuro-pédiatre au CHU (Centre Hospitalo-Universitaire) de Rouen ou dans le Groupe Hospitalier du Havre (GHH).

Il n'y avait pas de critère d'exclusion dans notre étude.

## 3. Objectif de l'étude

L'objectif principal de notre étude était d'observer l'évolution neuro-développementale de notre cohorte à un moment donné, en nous aidant notamment du questionnaire de l'échelle de comportement adaptatif Vineland-seconde édition ou Vineland 2. Cette période se situe entre Juin 2015 et Juin 2016, temps mis pour recueillir la totalité des données.

L'objectif secondaire était de tenter d'identifier des facteurs prédictifs de résultats favorables à l'échelle de Vineland 2.

## 4. Données recueillies de manière rétrospective

Les données anamnestiques et de suivi des enfants ont été recueillies à partir du dossier informatisé et des compte-rendus de consultations de neuro-pédiatrie du CHU de Rouen et du GHH entre 2002 et 2015.

Les données recueillies étaient :

### 4.1. Les caractéristiques avant l'apparition de la maladie

- le centre de suivi : CHU de Rouen ou le CHH
- les données démographiques : la provenance, l'âge et le sexe
- les ATCD (Antécédents) néonataux : le terme et les mensurations à la naissance. Les patients ont été classés en 3 catégories : prématurité (naissance avant 37 semaines d'aménorrhée), retard de croissance intra-utérin (RCIU) (poids de naissance inférieur au 3ème percentile), pas d'ATCD
- le développement psychomoteur avant l'apparition des spasmes : évalué sur le contact, la tenue de la tête et la poursuite oculaire
- la présence ou non d'une épilepsie partielle ou généralisée préexistante au SW

### 4.2. Les caractéristiques cliniques et électroencéphalographiques des spasmes

- l'âge d'apparition des spasmes en mois
- le nombre de spasmes par jour
- le type de spasmes : flexion, extension ou mixte
- la présence ou non d'une régression psychomotrice associée aux spasmes (évaluée notamment sur la perte de la poursuite oculaire, de la préhension volontaire ou de la tenue de la tête)
- les caractéristiques de l'hypsarythmie à l'EEG initial : typique, atypique ou absente
- la présence ou non de figures physiologiques du sommeil (ou spindles) à l'EEG de sommeil initial (**Annexe 1**)

- la présence ou non de signes focaux à l'EEG
- le délai entre l'apparition des spasmes et la mise en route du traitement : supérieur/ inférieur à 1 mois

#### 4.3. L'étiologie des spasmes

Les spasmes ont été regroupés en 3 grandes causes :

- les causes génétiques et structurelles
- les causes acquises
- absence de cause retrouvée (regroupant les causes idiopathiques et cryptogéniques)

#### 4.4. La réponse thérapeutique

Elle était évaluée sur la disparition clinique des spasmes et sur la régression de l'hypsarythmie à l'EEG, 15 jours après l'introduction du traitement.

Les différents schémas thérapeutiques étaient :

- Traitement de 1<sup>er</sup> intention : VGB en monothérapie
- Traitement de 2<sup>eme</sup> intention (si échec du traitement de 1<sup>er</sup> intention à 15 jours) : association VGB et CTC
- Traitement de 3<sup>eme</sup> intention (si échec du traitement de 2<sup>eme</sup> intention à 15 jours) : association VGB et ACTH
- Pharmacorésistante : si échec du traitement de 3<sup>eme</sup> intention à 15 jours

### 5. Protocole

Les informations concernant le devenir des patients ont été recueillies en consultation au CHU de Rouen ou au CHH, lorsque les patients avaient un rendez-vous systématique dans le cadre de leur suivi en neuropédiatrie.

Lorsque les patients ne pouvaient être vus en consultation, les informations ont été recueillies par interrogatoire téléphonique. Tous les patients n'ayant pas pu être vus en consultation ont été informés au préalable de cet appel téléphonique par le Dr Lebas ou le Dr Bouloche.

Au cours de cet interrogatoire, nous avons systématiquement recherché le consentement libre et éclairé des parents, pour l'utilisation des données médicales de leur enfant dans le cadre d'un travail de recherche.

Nous avons pu recueillir la totalité des informations sur une période de un an, entre Juin 2015 et Juin 2016.

Cette étude transversale évalue donc le devenir de chaque patient à un instant donné dans le temps, au cours d'un entretien dédié.

Les patients de notre cohorte présentaient des âges différents au moment du recueil, allant de 1 an et demi pour le plus jeune, à 13 ans et demi pour le plus âgé.

### 5.1. Recueil d'informations évaluant le devenir général

Au cours de nos entretiens, nous avons tout d'abord relevé les informations suivantes, portant sur le devenir épileptique scolaire ou développemental :

- le décès ou la survie
- l'évolution électro-clinique du SW : persistance/ disparition des spasmes ; persistance/ disparition de l'hypsarythmie à l'EEG
- l'évolution vers une épilepsie guérie (absence de crise sans traitement), contrôlée (absence de crise sous traitement) ou pharmaco-résistante (persistance de crises sous traitement).

- l'évolution sur le plan de la scolarité : scolarité normale, scolarité normale avec une aide de vie scolaire, institut médico éducatif, pas encore concerné par l'école (enfants de moins de 3 ans)
- l'évolution ou non vers un trouble des apprentissages diagnostiqué au cours d'un bilan orthophonique ou de psychomotricité
- la présence ou non de séquelles sensorielles à type de cécité corticale diagnostiqué par un ophtalmologiste
- l'évolution ou non vers un trouble du spectre autistique diagnostiqué dans un centre spécialisé

## 5.2. Recueil du questionnaire de l'échelle de Vineland II

Ensuite, nous avons soumis notre cohorte au questionnaire de l'échelle de Vineland II.

L'échelle de comportement adaptatif Vineland-seconde édition ou Vineland II est la version française de la VABS II (Vineland Adaptive Behavior Scales II), qui est elle-même une forme revisitée et modernisée de la VABS de Sparrow Balla et Cicchetti de 1984. Les différents domaines et sous-domaines mesurés par la Vineland II tiennent compte de la recherche actuelle en terme de comportement adaptatif et correspondent aux spécifications identifiées par l'AAMR (American Association of Mental Retardation, 2002) et par le DSM-IV-TR (Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux, quatrième édition, texte révisé).

Cette échelle nous a donc semblé parfaitement adaptée pour notre cohorte, car pouvant être utilisée pour les enfants en situation de handicap.

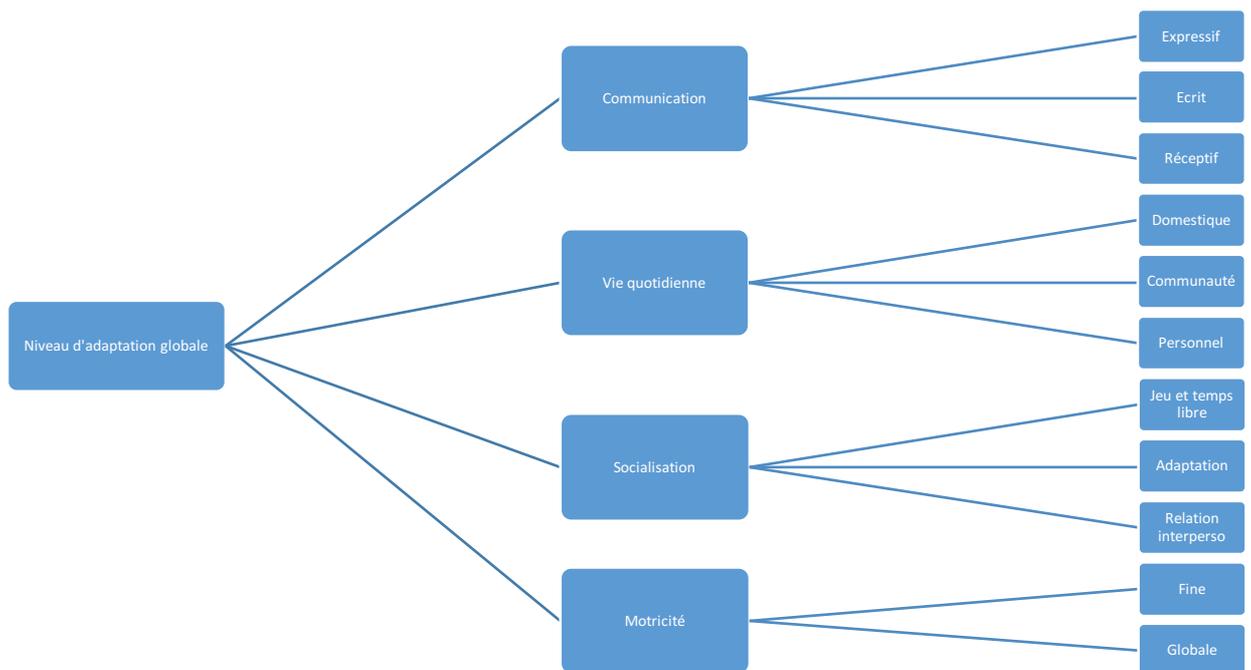
Cette échelle existe en deux versions : une forme destinée à l'entretien avec le médecin, utilisée en consultation, et une forme destinée aux parents, utilisée au cours d'un entretien téléphonique.

Le questionnaire demande environ 30 à 60 minutes.

Les tables d'étalonnage de la Vineland II, permettant de calculer les résultats obtenus au questionnaire, ont été établies à partir de données recueillies sur un échantillon de 1245 personnes âgés de 1 à 90 ans, considéré comme représentatif de la population française.

La Vineland II évalue le comportement adaptatif dans quatre grands domaines, eux-mêmes divisés en 11 sous-domaines (**Figure 3**).

**Figure 3 :**  
Représentation des domaines et sous-domaines évalués par l'échelle de Vineland II



Dans le domaine de la communication, le sous-domaine « écrit » ne se cote qu'à partir de 3 ans.

Le domaine de la motricité s'évalue jusqu'à l'âge de 6 ans révolus.

Les descriptions du contenu de chaque sous-domaine sont présentées en annexe (**Annexe 2**).

Pour chacun des quatre domaines que sont Communication, Vie quotidienne, Socialisation et Motricité, nous avons rendu les résultats en rangs percentiles en les classant suivant quatre catégories :

< 3<sup>ème</sup> percentile / entre le 3<sup>ème</sup> et le 25<sup>ème</sup> percentile / entre le 26<sup>ème</sup> et le 50<sup>ème</sup> percentile / > 50<sup>ème</sup> percentile

Les rangs percentiles sont toujours calculés par rapport aux performances d'autres personnes du même âge dans l'échantillon normatif national.

Enfin, nous avons rendus les résultats en terme de niveau d'adaptation global du sujet, rendant compte du niveau de fonctionnement général d'un sujet.

Ces niveaux d'adaptation tiennent compte des résultats obtenus dans les 4 domaines de l'échelle, définissant donc un niveau d'adaptation global du sujet dans sa vie quotidienne.

Les niveaux d'adaptation sont définis par l'écart type, avec des équivalences par rapport aux rangs percentiles (**Tableau 1**).

**Tableau 1 :**  
Définition des niveaux d'adaptation

Niveau d'adaptation global	Ecart types par rapport à la moyenne	Rang percentile
<b>Elevé</b>	2,0 ou >	98 et supérieur
<b>Assez élevé</b>	1,0 à 2,0	84 à 97
<b>Adapté</b>	-1,0 à 1,0	18 à 83
<b>Assez faible</b>	-2,0 à -1,0	3 à 17
<b>Faible</b>	-2,0 ou <	2 et inférieur

## 6. L'analyse statistique

Les données statistiques ont été saisies dans un tableau Windows Excel®, après anonymisation. Une analyse descriptive initiale a été réalisée. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif observé ou en pourcentage correspondant, et les variables quantitatives ont été exprimées en rangs percentiles et en écart type.

Puis nous avons classé les patients en 2 groupes : ceux présentant un niveau d'adaptation globale faible ou assez faible, et ceux présentant un niveau d'adaptation globale adapté.

En effet, aucun des patients de la cohorte n'a présenté un niveau d'adaptation globale assez élevé ou élevé.

Nous avons ensuite réalisé un test bilatéral exact de Fisher afin d'identifier des critères statistiquement associés à un niveau d'adaptation globale adapté à l'échelle de Vineland 2, et présageant donc d'une meilleure évolution sur le plan neuro-cognitif.

Ce test a permis de comparer les différents effectifs de plusieurs variables qualitatives entre les deux groupes. Le seuil de significativité de  $p < \text{ou} = 0.05$  a été retenu.

# RESULTATS

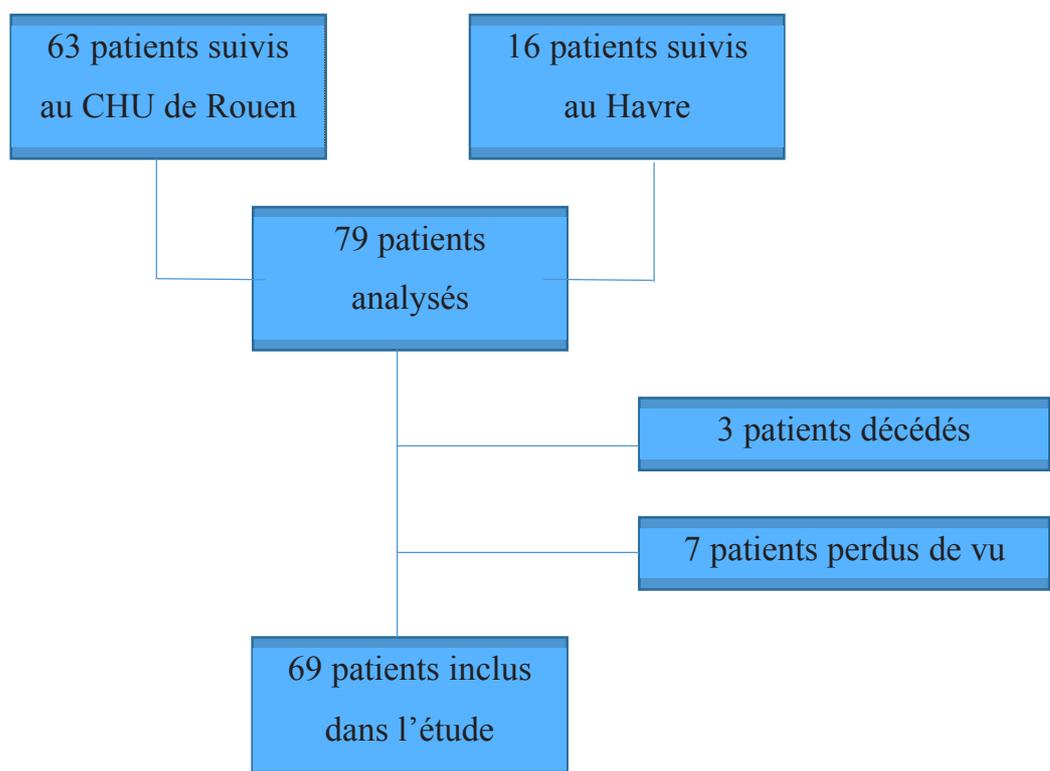
## 1. Description de la population d'étude

### 1.1. Effectif de la population

Nous avons analysé 79 enfants répondant aux critères d'inclusion de notre étude. Tous ces enfants porteurs d'un diagnostic de SW étaient nés entre Janvier 2002 et Janvier 2015.

63 étaient suivis au CHU de Rouen et 16 étaient suivis au CHH. Parmi eux, 7 enfants ont été perdus de vue et n'ont donc pas pu être joints par téléphone (déménagement, changement de numéro téléphonique.). Trois décès ont été répertoriés sur la période d'étude, deux dans un contexte de détresse respiratoire sévère et un de cause inconnue. Au total, 69 patients ont été inclus dans notre étude (**Figure 4**).

**Figure 4 :**  
Diagramme de Flux de la population



## 1.2. Caractéristiques cliniques et para-cliniques de la population d'étude

Les caractéristiques cliniques de notre population avant l'apparition de la maladie ainsi que les caractéristiques cliniques et électroencéphalographiques des spasmes sont représentées dans les tableau ci- dessous (**Tableau 2** et **Tableau 3**). Les chiffres sont exprimés en effectif (N) sur la colonne de gauche et en pourcentage (%) sur la colonne de droite. Notre population retrouve une prédominance masculine, avec 60% d'enfants de sexe masculin. La majorité des enfants (75%) ne présentait pas d'ATCD néonataux mais 60% d'entre eux présentaient déjà un retard du développement psycho moteur au moment de l'apparition des symptômes.

Une épilepsie partielle ou généralisée préexistait à l'apparition des spasmes dans 20% des cas.

**Tableau 2 :**  
Caractéristiques de la population étudiée avant l'apparition de la maladie

Nombre total de Patients : 69	N	%
<b>Provenance :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Rouen</li><li>○ Le Havre</li></ul>	55 14	80 20
<b>Sexe :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Masculin</li><li>○ Féminin</li></ul>	41 28	60 40
<b>ATCD de naissance :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Prématurité</li><li>○ RCIU</li><li>○ Aucun</li></ul>	7 11 51	10 15 75
<b>Développement psychomoteur :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Normal</li><li>○ Retard</li></ul>	27 42	40 60
<b>Epilepsie préexistante aux spasmes :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Présence</li><li>○ Absence</li></ul>	14 55	20 80

Pour poser le diagnostic de SW, tous les patients ont bénéficié d'un EEG de veille et de sommeil, après authentification clinique des spasmes.

Les spasmes de révélation précoce avant l'âge de 3 mois étaient rares, correspondant à 5% des cas. Les spasmes apparaissaient de manière quasi équivalente entre 3 et 6 mois ou après 6 mois de vie. La majorité des spasmes survenaient en flexion, et à une fréquence inférieure à 10 salves par jour dans 73% des cas.

Une régression psychomotrice était associée à l'apparition des spasmes dans un peu plus de la moitié des cas. Ce critère ne fait d'ailleurs plus partie de la définition classique du SW.

L'EEG de départ ne retrouvait pas d'hypsarythmie dans 25% des cas, et une hypsarythmie typique dans 62% des cas.

L'hypsarythmie atypique, c'est-à-dire asymétrique ou avec des anomalies focales définies, était retrouvée dans 13% des cas.

La présence d'une hypsarythmie n'est elle aussi plus un critère diagnostique indispensable.

Près de trois quart des patients (73% des cas) ne présentaient plus de figures physiologiques du sommeil (ou spindles) à l'EEG initial.

**Tableau 3 :**  
Caractéristiques cliniques et électroencéphalographiques des spasmes dans la population étudiée

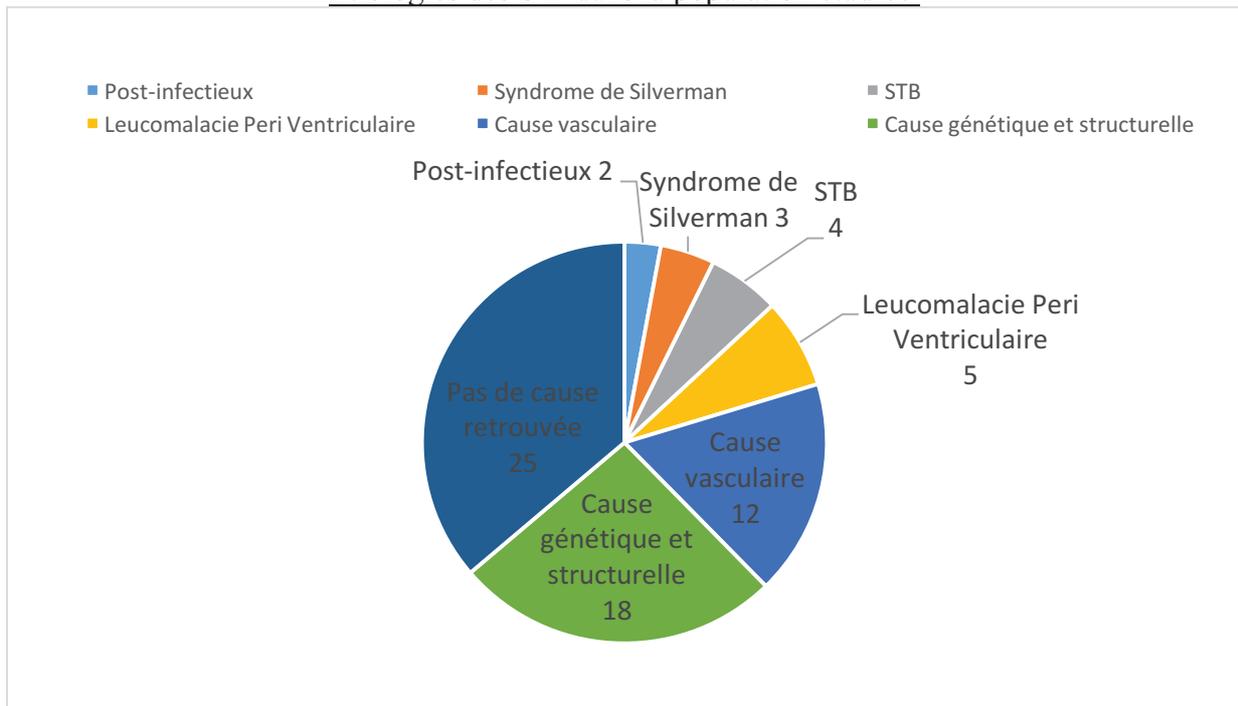
Nombre total de Patients : 69	N	%
<b>Age d'apparition des spasmes :</b>		
○ Inférieur à 3 mois	4	5
○ Entre 3 et 6 mois	30	45
○ Supérieur à 6 mois	35	50
<b>Nombre de spasmes par jour :</b>		
○ Inférieur à 10	50	73
○ Supérieur à 10	19	27
<b>Type de spasmes :</b>		
○ Flexion	51	73
○ Extension	7	10
○ Mixte : flexion-extension	11	17
<b>Régression psychomotrice au moment des spasmes :</b>		
○ Présence	37	53
○ Absence	32	47
<b>Hypsarythmie à l'EEG :</b>		
○ Typique	44	62
○ Atypique	9	13
○ Absente	16	25
<b>Signes focaux à l'EEG :</b>		
○ Présence	39	56
○ Absence	30	44
<b>Spindles à l'EEG de sommeil avant tout traitement instauré :</b>		
○ Présence	19	27
○ Absence	50	73

### 1.3. Etiologies des SW dans la population d'étude

Les SW étaient d'étiologies diverses dans la population d'étude (**Figure 5**).

Les SW d'origine dits « sans cause retrouvée », regroupant les causes idiopathiques et cryptogéniques, représentaient la cause principale avec 36% de la population.

**Figure 5 :**  
Etiologies des SW dans la population étudiée



Pour l'analyse statistique nous avons regroupé ces multiples causes en trois grandes causes :

les SW idiopathiques (25 patients), les SW de cause génétique ou structurelle (22 patients) et les SW liés à des lésions cérébrales acquises (22 patients) (**Tableau 4**).

Parmi les causes génétiques et structurelles de notre étude, les malformations cérébrales représentaient la cause la plus importante. Parmi les causes acquises, les AVC néonataux représentaient la principale étiologique.

Les deux SW post-infectieux étaient dus à une infection à Cytomégalovirus et 1 toxoplasmose congénitale.

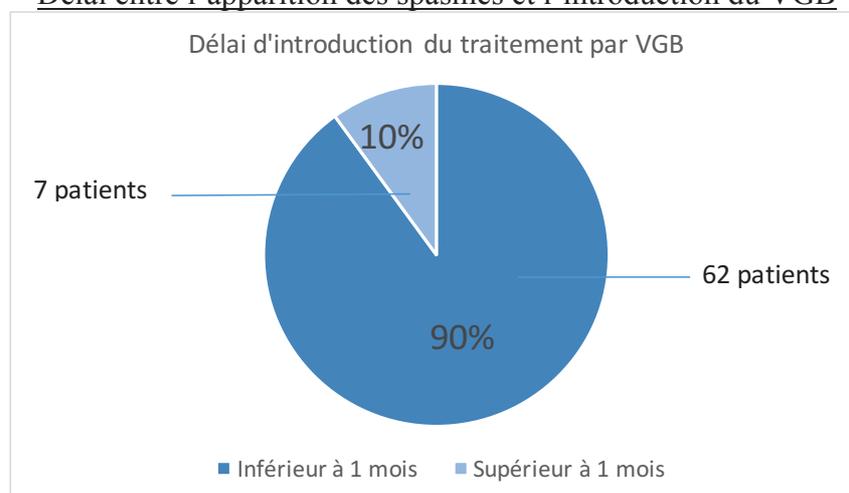
**Tableau 4 :**  
Répartition des 3 grandes causes de SW dans la population étudiée

Nombre total de Patients : 69	Effectif	Pourcentage
<b>Absence de cause retrouvée</b>	25	36
<b>Causes génétiques et structurelles</b>	<b>22</b>	<b>32</b>
○ Syndromes génétiques	2	4
○ Malformations cérébrales	10	14
○ Chromosomes surnuméraires	4	5
○ Cytopathies mitochondriales	2	4
○ STB	4	5
<b>Causes acquises :</b>	<b>22</b>	<b>32</b>
○ AVC néonataux	10	14
○ Anoxie cérébrale	2	4
○ LMPV	5	6
○ Syndrome de Silverman	3	4
○ Infections congénitales	2	4

#### 1.4. Evaluation de la réponse thérapeutique dans la population d'étude

90% des patients ont reçu du VGB dans un délai inférieur à 1 mois à compter de l'apparition des spasmes (**Figure 6**). Ce délai ne correspond pas au délai d'introduction du traitement efficace sur les spasmes car seulement 31% de la cohorte a répondu au VGB en 1<sup>ère</sup> intention. Parmi les 10% restants, on retrouvait des délais allant de 1 mois et demi à 5 mois maximum, principalement dans un contexte de retard au diagnostic initial.

**Figure 6 :**  
Délai entre l'apparition des spasmes et l'introduction du VGB



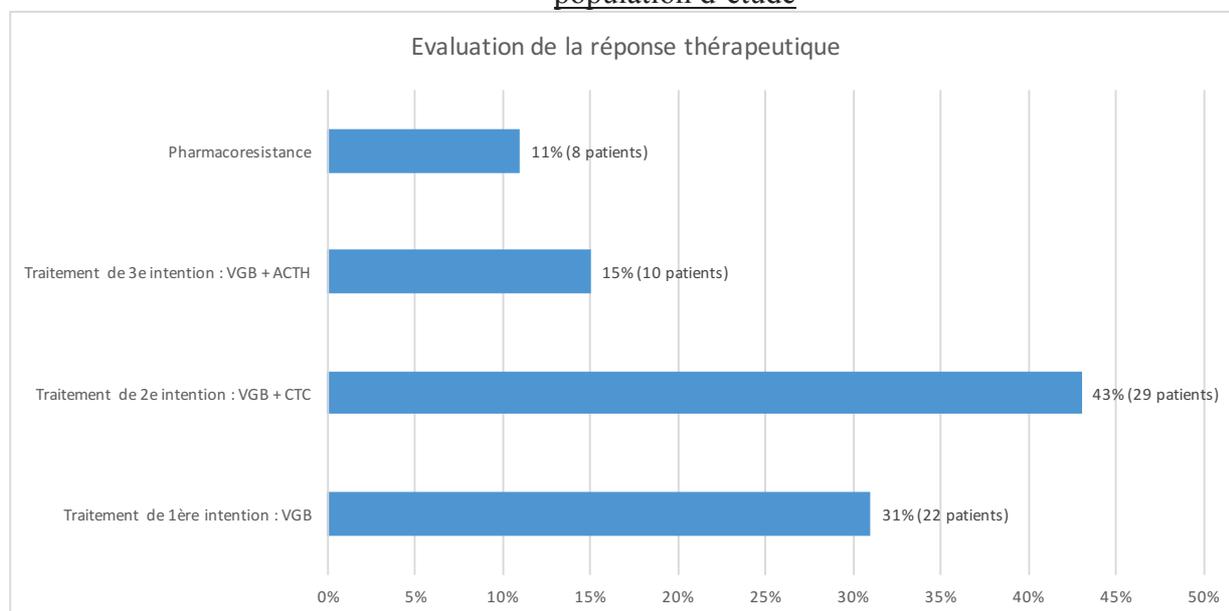
Tous les patients ont initialement reçu du VGB en monothérapie pendant 15 jours.

31% des patients (soit 22 patients) ont répondu au VGB, et 69% des patients (soit 47 patients) n'y ont pas répondu (**Figure 7**). Parmi les 47 patients restants, 29 patients ont répondu au traitement de 2<sup>ème</sup> intention associant le VGB aux CTC oraux, et 18 n'y ont pas répondu. Parmi les 18 patients restants, 10 ont répondu au traitement de 3<sup>ème</sup> intention associant le VGB aux cures d'ACTH intramusculaires. Les 8 patients restants dits « pharmacorésistants » ont tous reçu un régime cétogène et 2 ont eu un stimulateur du nerf vague.

74% de notre cohorte a donc répondu au traitement de 1<sup>ère</sup> ou de 2<sup>ème</sup> intention.

5 patients ont présenté un effet rebond à la décroissance des CTC oraux (réapparition des spasmes) et ont donc dû avoir une 2<sup>ème</sup> cure d'hydrocortisone.

**Figure 7 :**  
Répartition de l'efficacité des différentes lignées thérapeutiques utilisées dans la population d'étude



## 2. Synthèse des données recueillies auprès de chaque patient

Le devenir personnel de chaque patient a été évalué au cours d'entretiens personnalisés (visite médicale ou entretien téléphonique).

Ces informations décrivent le devenir de chaque patient à un instant « t ». Cet instant « t » se situe pour chaque patient entre Juin 2015 et Juin 2016, période nécessaire à la réalisation de la totalité des entretiens de notre cohorte.

Notre étude ayant inclus les SW nés entre Janvier 2002 et Janvier 2015, les âges des patients au moment de l'entretien était donc très étendus, allant de 1 an et demi pour le patient le plus jeune à 13 ans et demi pour le plus âgé, avec une moyenne d'âge de 7 ans et 3 mois (**Tableau 5**).

**Tableau 5 :**  
Répartition des âges de la cohorte lors de la réalisation de l'entretien

	Moyenne des âges de passation	Ecart-type des âges de passation	Médiane des âges de passation	Age minimal	Age maximal
Age en mois	87	51,3	82	18	162
Age en années	7,3	4,2	6,8	1,5	13,5

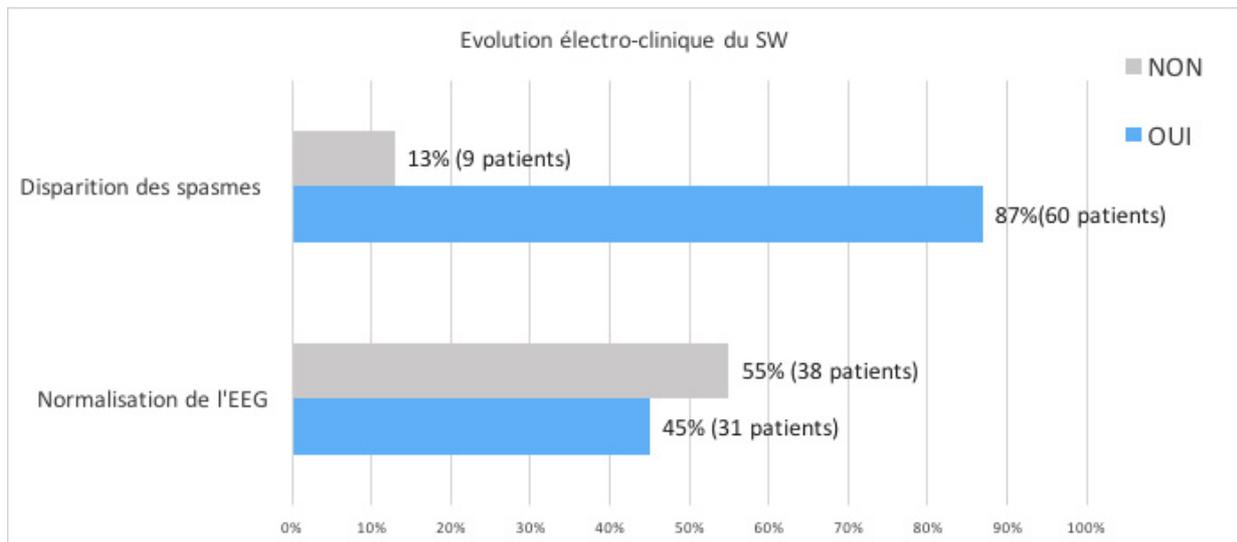
### 2.1. Evaluation du devenir général de la cohorte

#### 2.1.1. Evolution électro-clinique du SW

Nous nous sommes intéressés à l'évolution des SW sur un plan électro-clinique (**Figure 8**).

Lors de nos entretiens, 87% des patients présentaient une cessation clinique des spasmes et 45% un EEG normalisé. La disparition des spasmes ne présageait pas de l'évolution sur le plan épileptique.

**Figure 8 :**  
Evolution du SW sur le plan électro-clinique

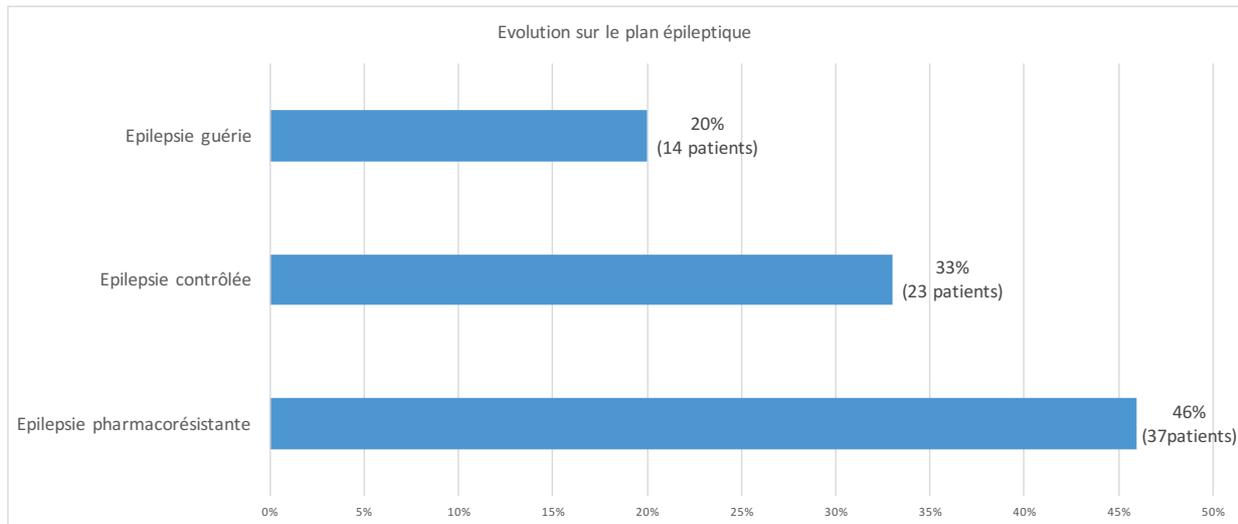


### 2.1.2. Evolution de l'épilepsie

Nous nous sommes intéressés à l'évolution des SW sur un plan épileptique, scolaire et neuro-développemental.

20% des patients présentaient une épilepsie guérie au moment du recueil de données, et 33% une épilepsie contrôlée par des traitements antiépileptiques (**Figure 9**). 46% de la cohorte, soit près de la moitié des patients, présentaient une épilepsie pharmaco-résistante, associant le plus souvent des crises partielles et généralisées persistantes malgré les nombreux traitements antiépileptiques.

**Figure 9 :**  
Evolution du SW sur le plan épileptique



### 2.1.3. Evolution scolaire

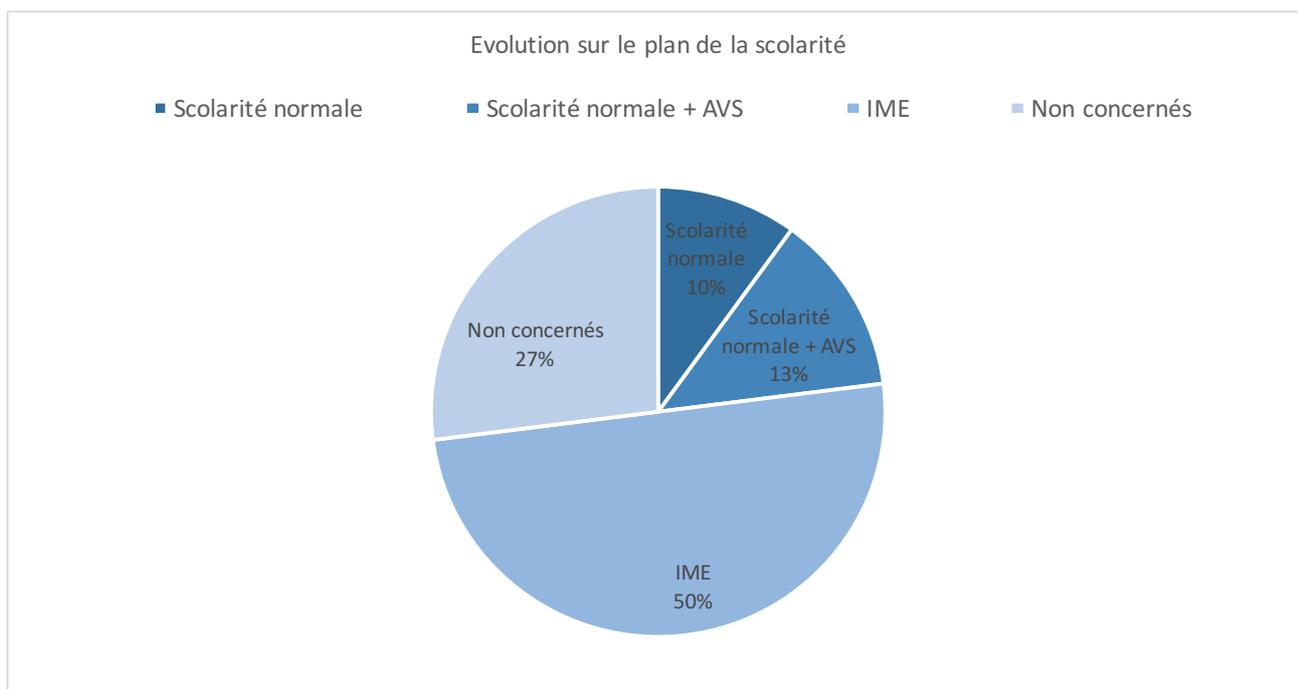
L'évolution scolaire des patients a pu être observée pour les patients d'âge scolaire, c'est-à-dire âgés de plus de 3 ans, soit pour 51 enfants (**Figure 10 et Figure 11**).

7 patients soit 10% de la cohorte présentaient une scolarité normale au moment du recueil de données. Parmi eux, 2 patients étaient scolarisés en maternelle, 3 en primaire et 2 au collège. Les 2 patients scolarisés au collège étaient âgés de 12 et 13 ans et menaient une scolarité tout à fait normale. Parmi les 9 patients (soit 13% de la cohorte) qui présentaient une scolarité normale avec une AVS (Auxiliaire de Vie Scolaire), 5 patients étaient scolarisés en maternelle, 3 en primaire et 1 au collège. Tous présentaient des troubles des apprentissages nécessitant la présence d'une AVS.

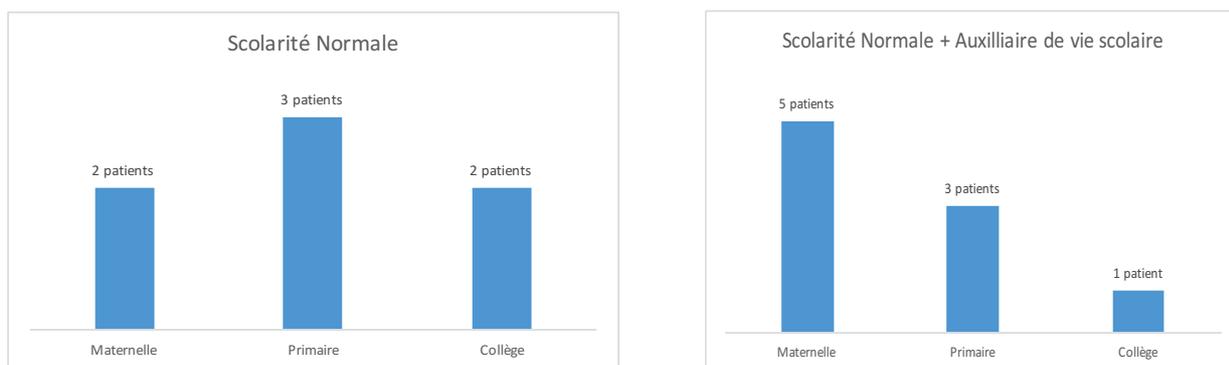
Parmi les 3 patients en primaire, 2 étaient en 2ème année de CP, après avoir redoublé une première fois cette année.

2 patients scolarisés en petite section de maternelle étaient en attente d'orientation vers un IME. Parmi les 35 enfants restants, tous présentaient un important handicap neurologique et ont donc été orientés en IME (institut médico-éducatif). A noter que parmi eux, 2 ont intégré un institut médico-professionnel.

**Figure 10 :**  
Evolution du SW sur le plan scolaire



**Figure 11 :**  
Répartition du niveau scolaire des enfants scolarisés au moment du recueil



#### 2.1.4. Incidence des troubles des apprentissages

Parmi les 16 patients scolarisés, 87% d'entre eux (soit 14 patients) avaient nécessité au cours de leur suivi une prise en charge rééducative en orthophonie et/ou en psychomotricité pour une dysphasie, dyslexie, et/ou dyspraxie.

### 2.1.5. Incidence des troubles du spectre autistique

La proportion de TSA retrouvée dans la population d'étude est de 20%, soit 14 patients.

Il est important de souligner que ce chiffre ira probablement en augmentant car toute la cohorte n'a pas acquis l'âge minimal de diagnostic possible de TSA, fixé à 2 ans pour les diagnostics d'autisme précoce.

Les principales caractéristiques des patients de notre cohorte présentant un diagnostic de TSA ont été recueillies (**Tableau 6**). 70% des patients souffrant d'un TSA présentaient un retard dans leur développement psychomoteur avant l'apparition du SW et 65% ne présentaient pas de spindles à l'EEG initial. Enfin, 50% des patients avec un TSA présentaient un SW de cause génétique ou structurelle. Parmi les 4 patients porteurs d'un SW dans le cadre d'une STB, deux d'entre eux (soit 50%) ont évolué vers un TSA.

**Tableau 6 :**  
Principales caractéristiques des patients présentant un diagnostic de TSA

Nombre total de Patients : 14	N	%
<b>Sexe :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Masculin</li><li>○ Féminin</li></ul>	9 5	65 35
<b>Développement psychomoteur :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Normal</li><li>○ Retard</li></ul>	4 10	30 70
<b>Spindles à l'EEG de sommeil avant tout traitement instauré :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Présence</li><li>○ Absence</li></ul>	5 9	35 65
<b>Etiologie du SW :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Absence de cause retrouvée</li><li>○ Causes génétiques ou structurelles</li><li>○ Causes acquises</li></ul>	5 7 2	35 50 15

### 2.1.6. Incidence des séquelles neurosensorielles

10% des patients de notre cohorte (soit 7 patients) ont présenté des séquelles à type de cécité corticale, séquelles directement liées à la sévérité de la maladie épileptique sur un cerveau en pleine maturation neurologique. La cécité corticale correspond à une perte de sensation visuelle avec préservation de la fonction oculaire, liée à des lésions atteignant les voies optiques en arrière du corps genouillé latéral et plus particulièrement le cortex visuel primaire.

## 2.2 Résultats obtenus à l'échelle de Vineland II

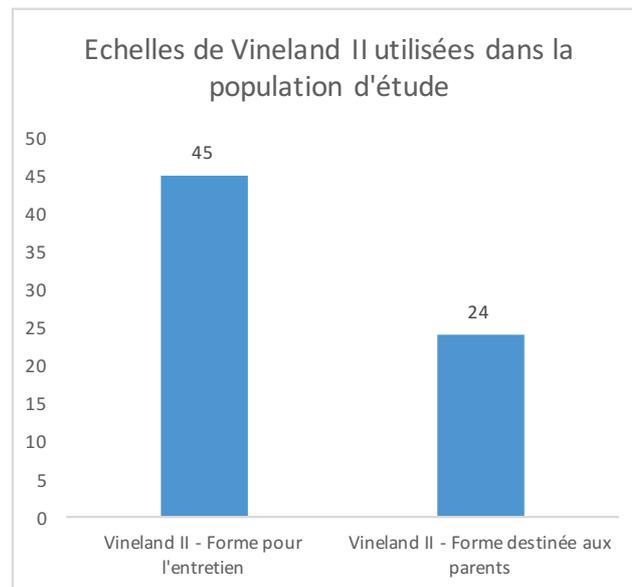
### 2.2.1. Présentation de l'échelle de Vineland II

Comme nous l'avons expliqué précédemment, l'échelle de Vineland II évalue 4 domaines principaux de compétences, correspondant à 11 sous-domaines. Un niveau d'adaptation global tenant compte des résultats obtenus dans chacun des domaines peut également être défini.

L'échelle de Vineland II existe en deux versions qui ne diffèrent que dans la formulation des questions. Le questionnaire se présente sous la forme d'un manuel personnalisé (**Annexe 3**).

Pour 45 patients vus en consultation par un médecin, nous avons utilisé la forme « pour l'entretien » et pour les 24 patients restants, nous avons utilisé la forme « destinée aux parents », au cours d'un entretien téléphonique réalisé par un médecin (**Figure 12**).

**Figure 12 :**  
Types d'échelles utilisées dans la population d'étude



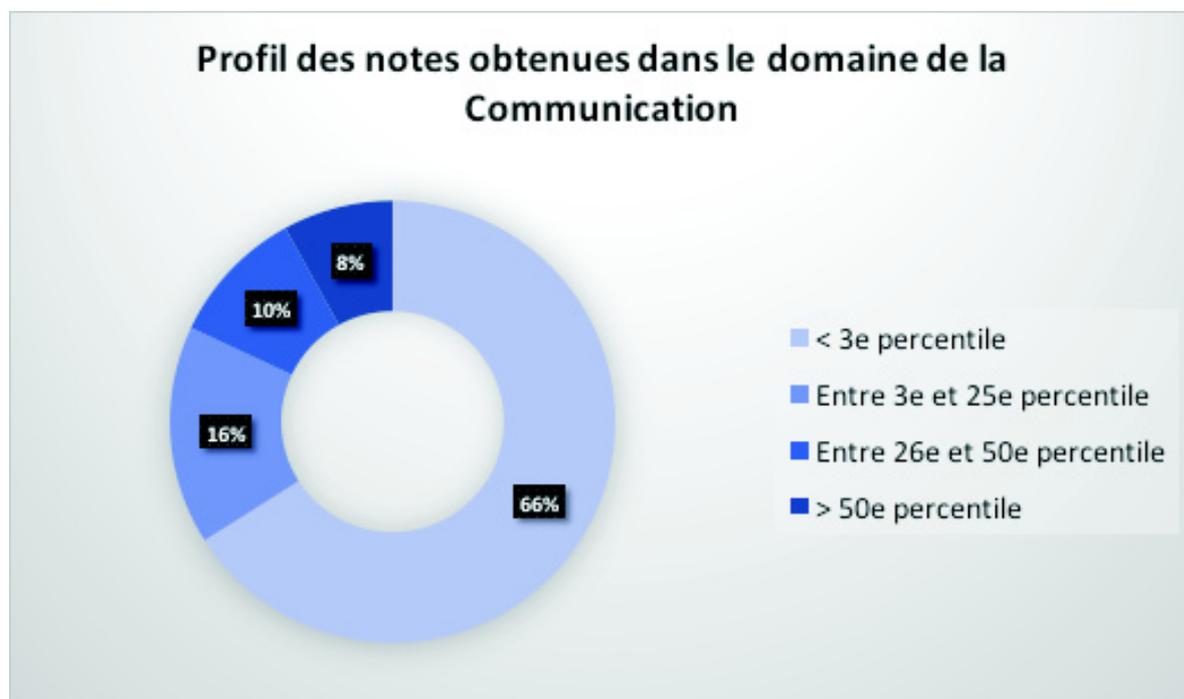
### 2.2.2. Résultats dans le domaine de la Communication

Les sous-domaines *Expressif* et *Réceptif* du domaine de la Communication mesurent le développement du langage oral et son utilisation dans la vie quotidienne avec la capacité à exprimer ses émotions, raconter ses expériences, ainsi que l'habilité à lancer et à soutenir une conversation. Le sous-domaine *Ecrit* évalue le développement du langage écrit (lecture et écriture) ainsi que la compréhension de la lecture. Il ne s'évalue qu'à partir de 3 ans.

Les deux tiers des patients, soit 66% de la cohorte, présentent un profil de Communication extrêmement altéré avec des résultats inférieurs au 3<sup>ème</sup> percentile (**Figure 13**).

16% ont obtenu des résultats assez faibles entre le 3<sup>ème</sup> et le 25<sup>ème</sup> percentile et 18% des résultats satisfaisants supérieurs au 25<sup>ème</sup> percentile.

**Figure 13 :**  
Profil des notes obtenues à l'échelle de Vineland II dans le domaine de la Communication



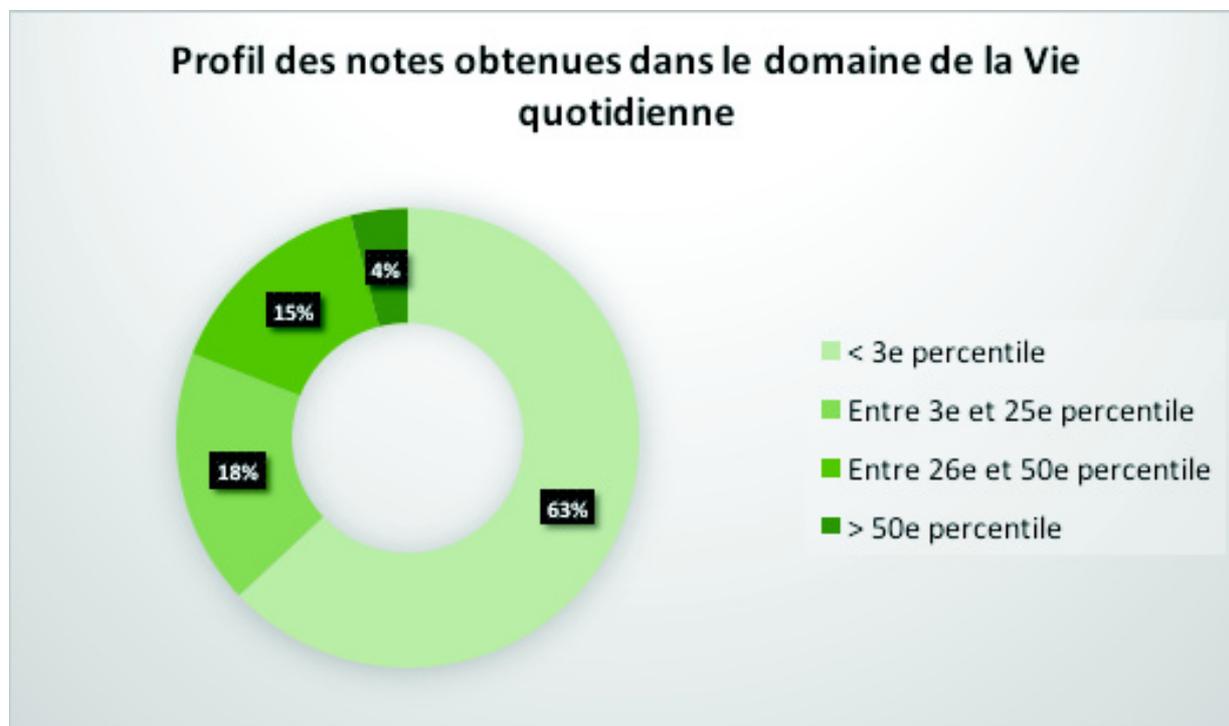
### 2.2.3. Résultats dans le domaine de la Vie quotidienne

Le domaine de la Vie Quotidienne évalue la capacité du patient à être autonome dans des actes de la vie quotidienne. Le sous-domaine *Personnel* évalue l'autonomie dans l'habillement, la toilette, la propreté, la prise alimentaire... Le sous-domaine *Domestique* évalue l'autonomie dans le rangement, les tâches ménagères, la capacité de préparer un repas seul...

Le sous-domaine *Communauté* évalue l'autonomie dans la vie sociale (capacité à utiliser le téléphone, à utiliser son argent, à comprendre la fonction de l'heure...).

Près des deux tiers des patients, soit 63% de la cohorte, présente un profil de Vie quotidienne extrêmement altéré avec des résultats inférieurs au 3<sup>ème</sup> percentile (**Figure 14**). 19% des patients ont obtenu des résultats satisfaisants supérieurs au 25<sup>ème</sup> percentile. Seuls 4% des sujets ont obtenu des résultats supérieurs aux 50<sup>ème</sup> percentile.

**Figure 14 :**  
Profil des notes obtenues à l'échelle de Vineland II dans le domaine de la Vie quotidienne

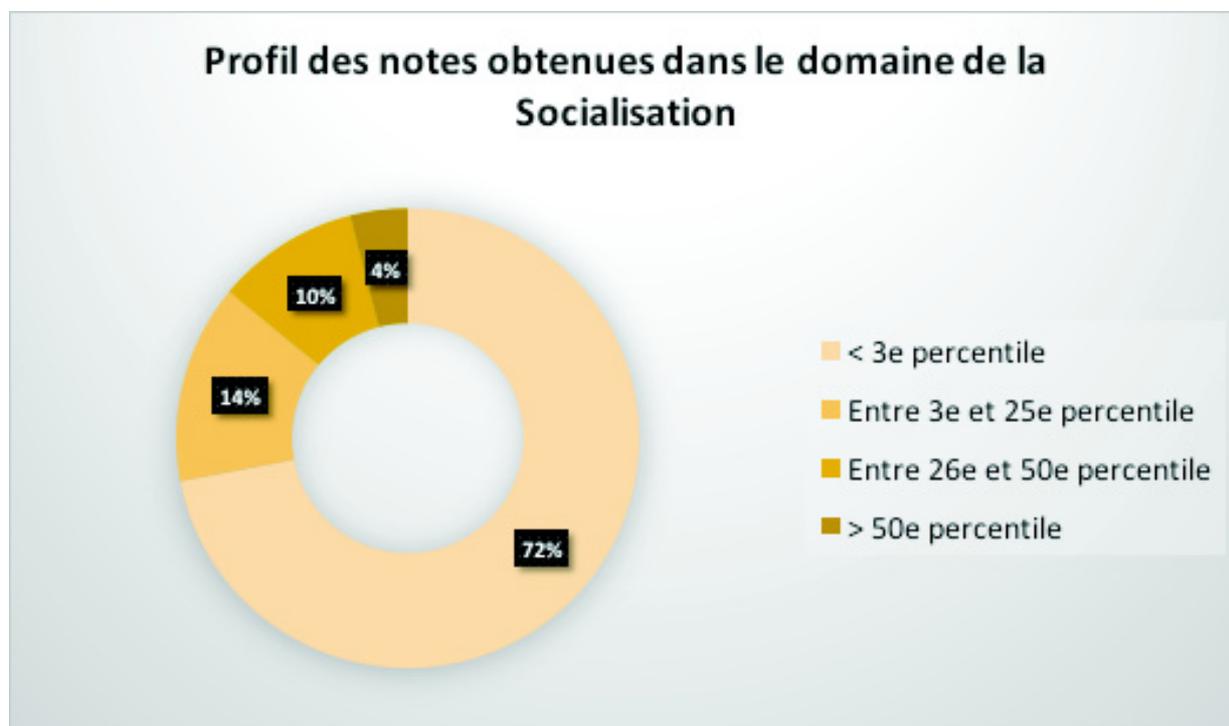


#### 2.2.4 Résultats dans le domaine de la Socialisation

Le domaine de la Socialisation évalue l'interaction sociale du sujet. Le sous-domaine *Relations interpersonnelles* évalue l'interaction du sujet avec autrui. Le sous domaine *Jeu et Temps libre* évalue comment le sujet utilise son temps libre. Le sous-domaine *S'adapter* évalue la conscience que le sujet a des autres.

Près des trois quarts des patients, soit 72% de la cohorte, présente un profil de Socialisation extrêmement altéré avec des résultats inférieurs au 3<sup>ème</sup> percentile (**Figure 15**). 14% des sujets ont obtenu des résultats assez faibles entre le 3<sup>ème</sup> et le 25<sup>ème</sup> percentile et 14% des résultats satisfaisants supérieurs au 25<sup>ème</sup> percentile. Seuls 4% des sujets ont obtenu des résultats supérieurs aux 50<sup>ème</sup> percentile.

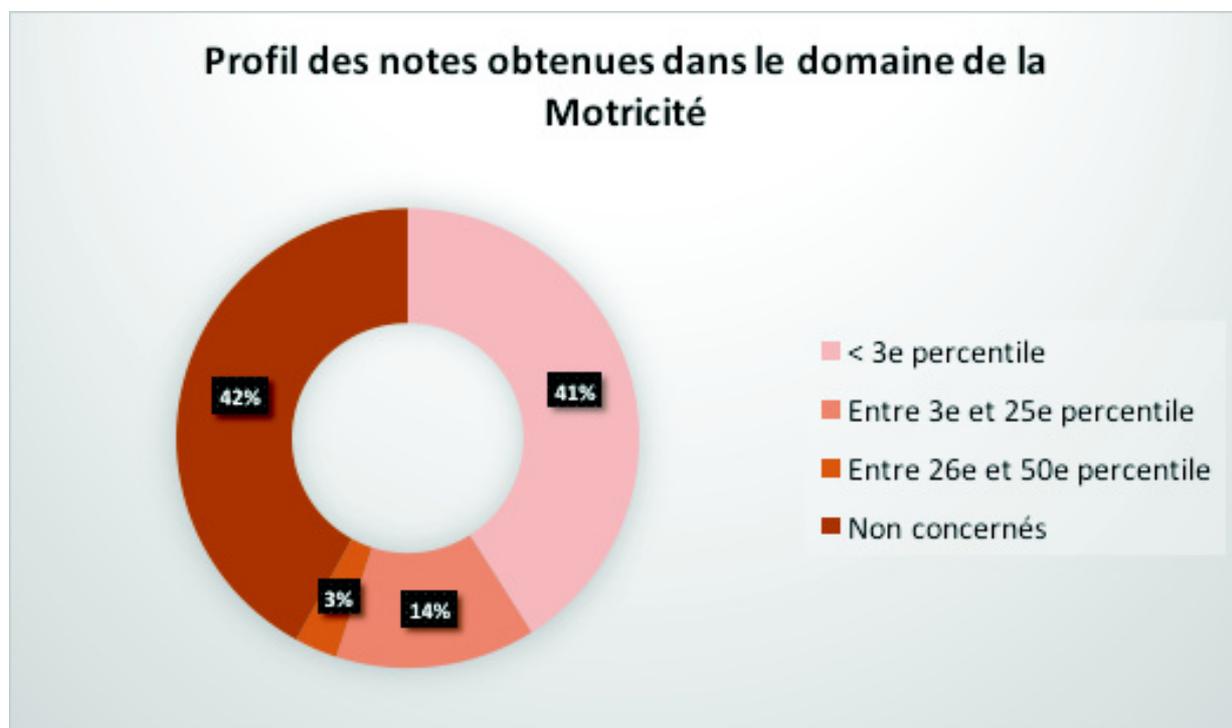
**Figure 15 :**  
Profil des notes obtenues à l'échelle de Vineland II dans le domaine de la Socialisation



### 2.2.5. Résultats dans le domaine de la Motricité

Le domaine de la motricité ne s'évalue qu'avant l'âge de 7 ans. Le sous-domaine *Motricité globale* correspond à la locomotion et à l'utilisation globale du corps tandis que le sous-domaine *Motricité fine* évalue la préhension et la manipulation d'objets plus petits. Parmi la population évaluée, 41% (soit 70% de la population restante) présente un profil de Motricité extrêmement altéré avec des résultats inférieurs au 3<sup>ème</sup> percentile (**Figure 16**). Seuls 3% des patients ont obtenu des résultats entre le 26<sup>ème</sup> et le 50<sup>ème</sup> percentile et aucun patient n'a obtenu de résultats supérieurs au 50<sup>ème</sup> percentile.

**Figure 16 :**  
Profil des notes obtenues à l'échelle de Vineland II dans le domaine de la Motricité



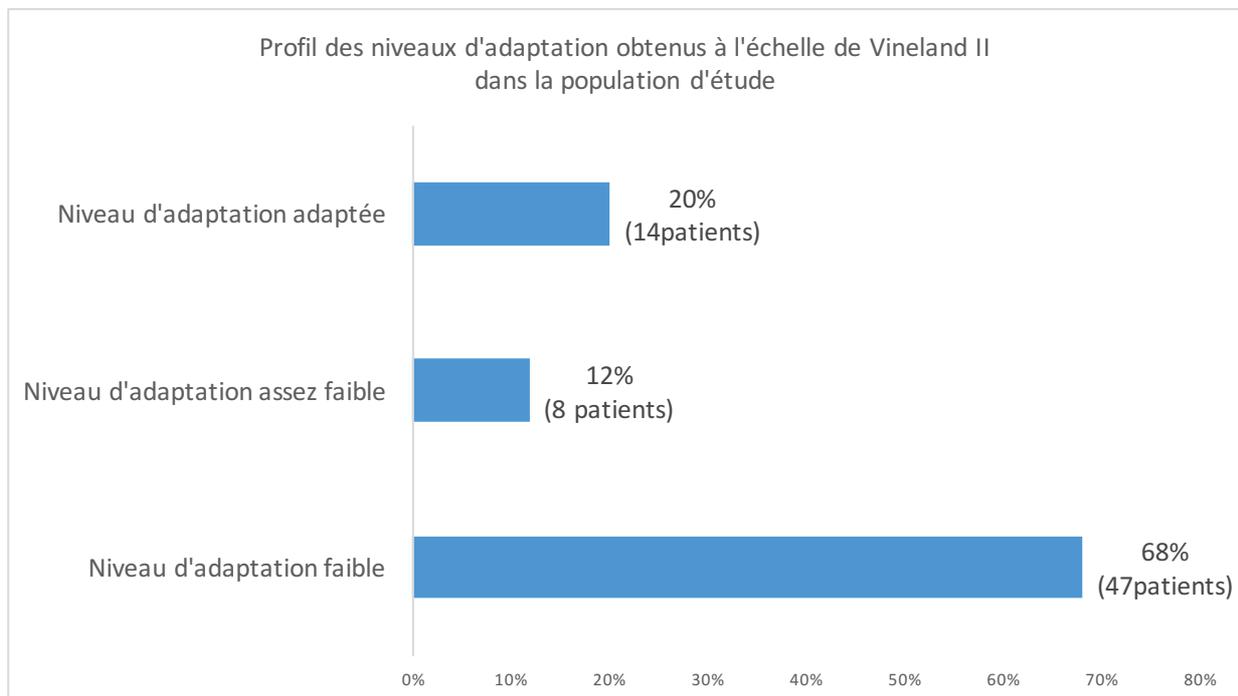
#### 2.2.6. Résultats concernant le niveau d'adaptation global

Le niveau d'adaptation global résume le profil des notes obtenues dans les 4 domaines évalués. 80% des patients ont obtenu un niveau d'adaptation global faible ou assez faible, et 20% des patients un niveau d'adaptation global dit adapté (**Figure 17**).

Aucun des patients n'a obtenu des résultats en faveur d'un niveau d'adaptation global assez élevé ou élevé.

**Figure 17 :**

Profil des niveaux d'adaptations obtenus à l'échelle de Vineland II dans la population d'étude



### 2.2.7. Spécificité des résultats pour les patients présentant un TSA

Tous les patients de la cohorte présentant un TSA ont présenté des résultats inférieurs au 3<sup>ème</sup> percentile dans le domaine de la socialisation, et à fortiori dans tous les domaines.

Tous les patients présentant un TSA ont présenté un profil d'adaptation global faible. De même, tous les patients présentant des séquelles neurosensorielles à type de cécité corticale ont présenté un profil d'adaptation global faible. Il est important de préciser que les 7 patients de la cohorte présentant une cécité corticale ont tous évolué vers un TSA.

Ces résultats confirment la sévérité des TSA dans le SW, parfois aggravé par un trouble neurosensorielle séquellaire.

### 3. Recherche de Facteurs prédictifs d'un niveau d'adaptation global favorable à l'échelle de Vineland II

Afin de tenter de mettre en évidence des facteurs prédictifs d'un meilleur profil d'adaptation à l'échelle de Vineland II, nous avons regroupé les patients en deux groupes distincts en fonction de leur niveau d'adaptation global. Le premier groupe rassemblait les patients présentant un niveau d'adaptation global dit « adapté » (n=14), et le deuxième groupe rassemblait les patients présentant un niveau d'adaptation global dit « faible ou assez faible » (n=8+47=55).

Grâce à un test comparatif bilatéral exact de Fisher, nous avons ensuite comparé le Groupe 1 (adapté) au Groupe 2 (non adapté), selon différentes données recueillies. La valeur de p est précisée dans le tableau lorsque les résultats ont montré des différences significatives ( $p < 0,05$ ).

Des différences statistiquement significatives ont été retrouvées entre les 2 groupes.

#### Comparaison du niveau d'adaptation global en fonction des ATCD du patient avant l'apparition du SW

Un développement psychomoteur normal avant l'apparition de la maladie était significativement associé à un profil d'adaptation global dit adapté ( $p=0,001$ ) (**Tableau 7**). En effet, 78% des patients avec un profil dit adapté présentaient un développement psychomoteur normal avant l'apparition du SW.

Nous n'avons pas mis en évidence de différences significatives entre les 2 groupes sur le sexe, les ATCD de naissance, ou la présence ou non d'une épilepsie préexistante au SW.

**Tableau 7 :**  
Comparaison du Groupe 1 et 2 en fonction des ATCD initiaux

Nombre total de Patients : 69	Groupe 1 n=14	Groupe 2 n=55
<b>Provenance :</b> ○ Rouen ○ Le Havre	10 4	43 12
<b>Sexe :</b> ○ Masculin ○ Féminin	6 8	35 20
<b>ATCD de naissance :</b> ○ Prématurité ○ RCIU ○ Aucun	0 3 11	7 8 40
<b>Développement psychomoteur :</b> ○ Normal ○ Retard	11 3	16 39
	<b>p=0,001</b>	
<b>Epilepsie préexistante aux spasmes :</b> ○ Présence ○ Absence	2 12	12 43

Comparaison du niveau d'adaptation global en fonction des caractéristiques électro-cliniques du SW

L'absence de régression psychomotrice (p=0,008) était significativement associée à un profil d'adaptation global dit adapté (**Tableau 8**). En effet, 78% des patients avec un profil dit adapté présentaient un développement psychomoteur normal avant l'apparition du SW.

De plus, l'absence d'hypsarythmie à l'EEG (p=0,003) était significativement associée à un profil d'adaptation global dit adapté, et la présence d'une hypsarythmie atypique était significativement associée à un profil d'adaptation global dit faible ou assez faible.

Nous n'avons pas mis en évidence de différences significatives entre les 2 groupes sur l'âge d'apparition des spasmes, le type et le nombre de spasmes, la présence ou non de signes focaux à l'EEG, et la présence ou non de spindles à l'EEG de sommeil avant tout traitement instauré.

**Tableau 8 :**  
Comparaison du Groupe 1 et 2 en fonction des caractéristiques électro-cliniques du SW

Nombre total de Patients : 69	Groupe 1 n=14	Groupe 2 n=55
<b>Age d'apparition des spasmes :</b>		
○ Inférieur à 3 mois	0	4
○ Entre 3 et 6 mois	8	22
○ Supérieur à 6 mois	6	29
<b>Nombre de spasmes par jour :</b>		
○ Inférieur à 10	12	38
○ Supérieur à 10	2	17
<b>Type de spasmes :</b>		
○ Flexion	8	43
○ Extension	3	4
○ Mixte : flexion-extension	3	8
<b>Régression psychomotrice au moment des spasmes :</b>		
○ Présence	3	34
○ Absence	11	21
<b>p=0,008</b>		
<b>Hypsarythmie à l'EEG :</b>		
○ Typique	4	40
○ Atypique	1	8
○ Absente	9	7
<b>p=0,003</b>		
<b>Signes focaux à l'EEG :</b>		
○ Présence	9	30
○ Absence	5	25
<b>Spindles à l'EEG de sommeil avant tout traitement instauré :</b>		
○ Présence	6	13
○ Absence	8	42

Comparaison du niveau d'adaptation global en fonction de l'étiologie du SW

Les SW dits « sans cause retrouvée », regroupant les causes idiopathiques et cryptogéniques, étaient très significativement associés à un profil d'adaptation global dit adapté ( $p < 0,001$ ) (**Tableau 9**).

En effet, 44% des SW sans cause retrouvée ont évolué vers un niveau d'adaptation adapté.

Les SW dus à une autre cause ont quasi tous évolué vers un profil adaptatif faible ou assez faible, dans 90% des cas pour les SW dus à une cause acquise, et dans 95% pour les SW dus à une cause génétique ou structurelle.

**Tableau 9 :**  
Comparaison du Groupe 1 et 2 en fonction de l'étiologie du SW

Etiologie des SW dans la population : N= 69 <b>p&lt;0,001</b>	Groupe 1 n=14	Groupe 2 n=55
<b>Absence de cause retrouvée :</b>	11	14
<b>Causes génétiques et structurelles :</b>	1	21
<b>Causes acquises :</b>	2	20

Comparaison du niveau d'adaptation global obtenu en fonction de la réponse thérapeutique au VGB

Les SW ayant répondu au VGB en monothérapie étaient significativement associés à un profil d'adaptation global dit adapté ( $p = 0,003$ ) (**Tableau 10**).

**Tableau 10 :**  
Comparaison du Groupe 1 et 2 en fonction de la réponse thérapeutique au VGB

Réponse thérapeutique au VGB dans la population : N= 69 <b>p=0,003</b>	Groupe 1 n=14	Groupe 2 n=55
<b>Répondeur au VGB en 1<sup>er</sup> intention :</b>	8	14
<b>Non répondeur au VGB en 1<sup>er</sup> intention :</b>	6	41

Comparaison du niveau d'adaptation global en fonction du délai d'introduction du VGB

Nous n'avons pas mis en évidence de différences statistiquement significatives entre les 2 groupes concernant le délai d'introduction du VGB (**Tableau 11**). Cependant, il est intéressant de souligner qu'aucun des patients ayant reçu du VGB dans un délai supérieur à 1 mois n'a présenté un profil adaptatif favorable.

**Tableau 11 :**  
Comparaison du Groupe 1 et 2 en fonction du délai d'introduction du VGB

Nombre total de Patients : 69	Groupe 1 n=14	Groupe 2 n=55
<b>Délai entre l'apparition des spasmes et le traitement :</b>		
○ Inferieur à 1 mois	14	50
○ Supérieur à 1 mois	0	5

#### 4. Synthèse des résultats

Notre étude retrouve 4% de décès.

Sur le plan épileptique, une disparition des spasmes est retrouvée chez 87% des patients. Ces résultats sont concordants avec la littérature qui retrouve une disparition des spasmes à 5 ans dans 90% des cas (6). Mais la guérison des spasmes ne présage pas du devenir sur le plan épileptique. En effet, 80% des patients évoluent vers une épilepsie secondaire, elle-même pharmacorésistante dans 46% des cas.

Sur le plan scolaire, nous avons évalué les enfants de plus de 3 ans soit 73% de la cohorte.

23% des patients sont scolarisés dans des classes allant de la maternelle au collège en fonction de l'âge. 87% des enfants scolarisés présentent des troubles des apprentissages.

50% des patients présentant un important handicap neurologique ont été orientés en IME et ce chiffre est susceptible d'augmenter avec le temps.

Sur le plan comportemental, 20% des patients présentent un TSA. Enfin, 10% des patients présentent des séquelles sensorielles à type de cécité corticale, mais ces résultats sont très probablement sous-estimés.

En ce qui concerne les résultats à l'échelle de Vineland II, tous les patients de la cohorte ont obtenu des profils de résultats homogènes dans les 4 domaines d'étude. En effet, les profils des résultats obtenus dans les 4 domaines sont quasi similaires et aucun des patients n'a obtenu de résultats hétérogènes, à savoir de très bons résultats dans un domaine et de très mauvais dans un autre.

Au moins les deux tiers de la cohorte ont présenté des résultats homogènes, inférieurs au 3<sup>ème</sup> percentile dans tous les domaines.

Le domaine le plus altéré est celui de la Socialisation où près des trois quarts des patients, soit 72%, ont obtenu des résultats inférieurs au 3<sup>ème</sup> percentile.

Environ un quart de patients ont présenté des résultats supérieurs au 25<sup>ème</sup> percentile dans le domaine de la communication de la vie quotidienne et de la socialisation.

Le domaine de la Motricité n'est pas comparable car il ne s'évalue qu'avant l'âge de 7 ans, mais il montre tout de même une atteinte plus sévère avec seulement 3 % des patients avec des résultats supérieurs au 25<sup>ème</sup> percentile.

Le niveau d'adaptation global rend compte du niveau de fonctionnement général d'un sujet, en synthétisant les résultats obtenus dans les 4 domaines évalués.

80% des patients ont obtenu un niveau d'adaptation globale faible ou assez faible, et 20% des patients un niveau d'adaptation globale dit adapté.

Ce chiffre de 20% de la cohorte avec un profil d'adaptation favorable est superposable à la proportion d'enfants scolarisés qui s'élève à 23% (chiffre discrètement surestimé car 2 patients attendent une place en IME).

Notre étude a mis en évidence des différences statistiquement significatives entre les 2 groupes.

Dans notre étude, les facteurs significativement associés à un profil d'adaptation global favorable sont :

- un développement psychomoteur normal avant l'apparition de la maladie
- l'absence de régression psychomotrice au moment de l'apparition de la maladie
- l'absence d'hypsarythmie à l'EEG initial avant l'instauration de tout traitement
- les SW dits « sans cause retrouvée », regroupant les causes idiopathiques et cryptogéniques
- une réponse favorable au VGB en monothérapie

Nous n'avons pas mis en évidence de différences significatives entre les 2 groupes concernant notamment l'âge d'apparition des spasmes, la présence ou non d'une épilepsie préexistante au SW, la présence ou non de spindles à l'EEG de sommeil, et le délai d'introduction du VGB.

# DISCUSSION

## 1. Intérêt de l'étude

Le SW est la 1<sup>ère</sup> cause d'épilepsie chez le nourrisson de moins de un an.

Plus de 70 ans après la découverte de ce syndrome, et malgré les importantes avancées thérapeutiques et étiologiques, le pronostic neurologique des enfants atteints reste particulièrement préoccupant.

Il existe des séquelles tant sur le plan neurologique, que cognitif ou comportemental.

Ces séquelles peuvent être dues à la l'épilepsie ou à l'étiologie du SW lui-même.

Il nous a donc semblé intéressant d'observer le devenir à long terme de ces enfants, afin d'améliorer la connaissance et la prise en charge de cette affection.

Notre étude est originale car elle complète un premier travail de mémoire réalisé pour l'obtention du diplôme d'étude spécialisée de pédiatrie, et portant sur l'évaluation de la réponse thérapeutique au VGB en monothérapie.

Nous avons donc recueilli 79 patients ayant présenté un diagnostic de SW dans la petite enfance, et suivis en Haute Normandie sur une période de 13 ans. Ayant un faible nombre de perdus de vue, notre étude a permis un relevé quasi exhaustif des enfants porteurs d'un SW dans la région de Haute Normandie sur une période de 13 ans.

En effet, tous les patients de la région, de la forme la plus simple à la plus compliquée du SW, ont été adressés en consultation de neuropédiatrie à l'hôpital du Havre ou de Rouen.

Afin d'évaluer le devenir de notre cohorte, nous avons choisi l'échelle de Vineland II car elle est particulièrement adaptée aux patients en situation de handicap. En effet, la Vineland II permet une évaluation à tous les âges de la vie de 1 à 90 ans, de l'autonomie des enfants et des adultes, avec ou sans handicap. Elle est utilisée depuis plusieurs années dans les centres de ressource autisme et dans les centres de référence de déficience intellectuelle. Son principal usage clinique est en tant qu'outil diagnostique.

Elle permet de rendre compte des conséquences dans leur vie quotidienne des handicaps présentés par ces patients avec une déficience intellectuelle ou un autisme. Elle révèle ainsi le niveau d'aide nécessaire pour ces patients dans les actes indispensables de la vie quotidienne, afin d'accéder à l'inclusion sociale, scolaire ou professionnelle, mais aussi afin d'améliorer la prise en charge de ces patients.

De plus, le mode de recueil des informations de notre étude est intéressant car il s'agit d'une étude transversale, permettant de dresser un véritable état des lieux du devenir neurologique de notre cohorte à un moment donné. Tous les patients ayant été revus ou recontactés, nous avons pu réaliser une description globale et récente du devenir de notre cohorte, et calculer l'incidence de certains troubles évolutifs associés.

Enfin, notre étude est originale car elle permet une comparaison de l'évolution des patients en fonction de leur réponse thérapeutique aux spasmes, notamment des patients répondeurs aux VGB en monothérapie en comparaison aux non répondeurs. Or dans la littérature, la plupart des études rapportent le devenir de patients traités d'emblée par corticothérapie, du fait de la non indication du VGB dans le SW dans certains pays.

## 2. Limites de l'étude

Notre étude comporte des limites.

En ce qui concerne le recueil des données, il existe très certainement un biais de classement.

En effet, 24 des questionnaires de l'échelle de Vineland II ont été remplis au cours d'un entretien téléphonique. Nous avons donc interrogé les parents sans pouvoir confirmer cliniquement les capacités de l'enfant au cours d'une visite médicalisée. Même si les parents demeurent les plus fidèles témoins des capacités de leurs enfants, le ressenti général qui se dégageait lors de ces longues discussions téléphoniques était probablement que certains parents surestimaient les capacités de leurs enfants.

De plus, les caractéristiques initiales de notre cohorte ont été recueillies de manière rétrospective grâce aux compte-rendus de consultation, ce qui peut également être une source d'erreur de classement.

Il existe également un biais de sélection. En effet, notre cohorte compte 7 patients perdus de vue que nous n'avons pas réussi à joindre par téléphone.

Enfin, les résultats de notre étude doivent être interprétés sans perdre de vue l'importante hétérogénéité de notre cohorte en terme d'âge. En effet, l'âge des enfants au moment de l'inclusion allait de 1 an et demi à 13 ans et demi. Les résultats ne sont donc pas tous superposables, mais il s'agit d'une description photographique à un temps «t» donné de leur devenir. Ainsi, pour les enfants les plus jeunes de notre série, le devenir reste encore incertain. Cela implique que certains résultats peuvent être minimisés notamment concernant l'apparition de TSA, d'une épilepsie, ou de difficultés scolaires. De même le profil des résultats obtenus à l'échelle de Vineland II peut se détériorer avec le temps, au fur et à mesure que l'enfant grandit et que ses difficultés se creusent.

Enfin, parmi les données recueillies, nous n'avons pas évalué le milieu socio-culturel dans lequel évoluait ces enfants, facteur pouvant influencer l'évolution des patients, mais uniquement dans les formes les moins graves et de meilleurs pronostics.

### 3. Analyse des résultats

#### 3.1 Résultats à l'échelle de Vineland et fonctionnement intellectuel

L'échelle de Vineland II utilisée fournit des résultats en terme de comportement adaptatif du sujet et de niveau d'adaptation globale du sujet. Le concept de comportement adaptatif prend ses racines dans l'historique de définition de l'arriération mentale.

En 1959, l'AAMR a publié son premier manuel officiel et a formellement englobé les déficits du comportement adaptatif, en plus d'une intelligence en-dessous de la moyenne, comme faisant partie intégrante de la définition du Retard Mental. L'importance du comportement adaptatif dans le diagnostic de Retard Mental est également reconnue dans le DSM-IV-TR.

Cette mesure adaptative doit théoriquement être utilisée conjointement à l'estimation du fonctionnement intellectuel du sujet pour décider de l'existence ou non d'un retard mental.

Cependant, une étude américaine récente a comparé les résultats obtenus au WISC-IV (Wechsler Intelligence Scale for Children, 4eme édition) et à l'échelle de Vineland II sur une cohorte de 200 patients souffrant d'un retard mental léger ( $50 < QI < 70$ ), moyen ( $35 < QI < 50$ ), grave ( $20 < QI < 35$ ) ou profond ( $QI < 20$ ) (77). Tous les patient, quelle que soit l'importance du retard mental, ont présenté des résultats cohérents entre les deux échelles. En effet, tous les patients ont obtenu des notes inférieures d'au moins deux écarts types par rapport à la moyenne (correspondant à une note  $< 3^{\text{eme}}$  percentile), dans les quatre domaines d'étude et dans le niveau d'adaptation globale.

Le retard mental se caractérise donc par des déficits généralisés en comportement adaptatif, et ce dans tous les domaines.

Dans notre cohorte, plus de deux tiers des patients présentaient des résultats homogènes inférieurs au 3eme percentile dans tous les domaines. Vue la superposition démontrée des résultats de la Vineland II par rapport aux échelles neuropsychologiques dans l'établissement du diagnostic de retard mental, ces résultats confirment très certainement une déficience mentale chez au moins 66% de notre cohorte.

La gravité du pronostic neurocognitif de notre cohorte confirme et illustre la sévérité de cette épilepsie, qui survient malheureusement à un âge clef du développement cérébral.

### 3.2 Analyse des facteurs prédictifs d'un niveau adaptatif favorable

#### La normalité du développement psychomoteur avant l'apparition de la maladie

Notre étude retrouve significativement de meilleurs résultats à l'échelle de Vineland chez les patients ayant un développement psychomoteur normal avant l'apparition de la maladie.

Il est cohérent de penser qu'un enfant ayant un développement initial adapté évoluera plus favorablement qu'un autre enfant ayant au préalable un retard dans ses acquisitions.

Ce critère est d'ailleurs indissociable de l'étiologie du SW, car on sait qu'un retard psychomoteur initial est très souvent retrouvé dans les SW de causes génétiques, structurelles ou acquises. Ces résultats sont d'ailleurs cohérents avec la littérature qui retrouve un meilleur développement ultérieur chez les patients ayant un développement psychomoteur normal avant l'apparition de la maladie ainsi que chez ceux ne présentant pas d'épilepsie préexistante aux spasmes (78, 79).

#### L'absence de régression psychomotrice au moment de l'apparition de la maladie

Notre étude retrouve significativement de meilleurs résultats à l'échelle de Vineland chez les patients ne présentant pas de régression psychomotrice au moment de l'apparition de la maladie.

La régression psychomotrice concomitante de l'apparition du SW touche principalement les fonctions visuelles avec la perte du contact visuel. S'y associe également une perte du contrôle de la tenue de la tête et de la préhension palmaire, compétences intimement liées à l'intégrité de la fonction visuelle. Dans ce contexte d'immaturation des circuits neuronaux du système visuel à la naissance et d'importante désorganisation des régions postérieures due à l'épilepsie du SW, on comprend aisément le risque d'altération précoce de la fonction visuelle mais aussi de survenue de cécités corticales secondaires, par dystimulations sensorielles.

Ce trouble a également un impact sur toutes les entrées sensori-motrices d'un nourrisson en pleine maturation cérébrale et il est cohérent de penser qu'il soit en partie responsable de la gravité des séquelles neurocognitives à long terme.

Cette perte du contact visuel explique également en partie l'importance de la fréquence des TSA dans la population des SW. En effet, le contact visuel est l'une des premières interactions sociales possibles. Notre étude retrouve d'ailleurs une incidence des TSA de 20% dans notre population, ainsi que des séquelles à type de cécité corticale chez 10% des patients. Tous les patients de notre cohorte avec une cécité corticale ont évolué vers un TSA, et tous les patients ayant un TSA présentait un niveau d'adaptation global faible. Ceci souligne la gravité des conséquences d'un trouble de l'interaction sociale dans le SW.

Ces résultats sont également confirmés à l'échelle de Vineland II, où le domaine le plus altéré est celui de la Socialisation, avec 72% des patients ayant obtenu des résultats inférieurs au 3<sup>ème</sup> percentile.

Il est important de préciser que ces résultats sont très probablement minimisés car la plainte visuelle est difficilement évaluable chez un enfant présentant un retard global important. Enfin, la littérature retrouve une incidence de ces troubles plus élevée, avec jusqu'à 33% de TSA dans certaines études, et 40% de séquelles à type de cécité corticale (72, 75).

#### L'absence d'hypsarythmie à l'EEG initial avant l'instauration de tout traitement

Notre étude retrouve significativement de meilleurs résultats à l'échelle de Vineland chez les patients ne présentant pas d'hypsarythmie à l'EEG initial, et inversement un lien significatif entre une hypsarythmie atypique et des résultats défavorables à l'échelle de Vineland II.

En plus des crises à type de spasmes retrouvées dans le SW, c'est aussi le tracé intercritique hypsarythmique qui est responsable de la désorganisation globale du fonctionnement neuronal, à une étape clef du développement cérébral.

Notre étude ne retrouve pas de corrélation significative entre la persistance de fuseaux de sommeil ou spindles sur l'EEG de sommeil initial et les résultats à l'échelle de Vineland II.

En 1991, l'étude de Bouloche réalisé sur 111 SW cryptogéniques avait pourtant montré que la persistance de ces spindles était un facteur significatif de bonne évolution cognitive (80).

#### Les SW dits « sans cause retrouvée »

Notre étude retrouve significativement de meilleurs résultats à l'échelle de Vineland chez les patients présentant un SW « sans cause retrouvée », regroupant les causes idiopathiques et cryptogéniques.

L'étiologie du SW est un facteur pronostique communément admis dans l'évolution du SW.

En effet, de nombreuses études ont montré que les SW sans cause retrouvée sont associés à une meilleure évolution (78).

Les SW symptomatiques sont à contrario associés à une évolution plus défavorable, à l'exception de la STB et de la dysplasie focale. Ceci confirme que la gravité du pronostic dépend de l'épilepsie elle-même mais aussi de l'étiologie sous jacente du SW.

#### Une réponse favorable au VGB en monothérapie

Notre étude retrouve significativement de meilleurs résultats à l'échelle de Vineland chez les patients ayant répondu au VGB en monothérapie. Ces résultats sont cohérents avec notre premier travail de mémoire, qui retrouvait une réponse significativement meilleure au VGB dans les formes de SW les moins sévères.

A ce sujet les données de la littérature sont discordantes, en fonction que les traitements soient attribués de manière randomisée ou que tous les enfants aient d'abord du VGB en 1<sup>ère</sup> intention, comme c'est le cas dans notre étude.

L'étude serbe prospective de Djuric, réalisée en 2014 sur 180 patients suivis sur 17 ans retrouve des résultats de quotient intellectuel significativement meilleur dans le groupe des répondeurs au VGB, comparé au groupe des non répondeurs (81). Dans cette étude, tous les patients ont d'abord reçu du VGB en 1<sup>ère</sup> intention, puis un traitement hormonal si persistance des spasmes à 15 jours. Une autre étude prospective récente de Darke réalisée en Angleterre en 2010 sur 77 patients ne retrouve pas de différence significative entre le groupe traité par VGB et le groupe traité par hormonothérapie, concernant les scores obtenus à l'échelle de Vineland 1<sup>er</sup> édition (les traitements sont attribués de manière randomisée) (82). Par contre, dans le sous-groupe de SW cryptogénique, les résultats à l'échelle de Vineland sont meilleurs dans le groupe traité par hormonothérapie que dans le groupe traité par VGB. Enfin, dans cette étude, les résultats à l'échelle de Vineland sont meilleurs quand le traitement est mis en route précocement.

En 2012, l'Académie Américaine de Neurologie confirme ces résultats en déclarant que les SW cryptogéniques traités efficacement par ACTH ou CTC oraux auraient une meilleure évolution cognitive que ceux traités par VGB (62).

Il est donc licite de se demander si les répondeurs au VGB en monothérapie de notre étude n'auraient pas obtenu de meilleurs scores encore à l'échelle de Vineland II en recevant un traitement par corticothérapie.

#### Une instauration précoce du traitement efficace

Notre étude n'identifie pas le délai de traitement comme un facteur significativement associé à de meilleurs résultats à l'échelle de Vineland, mais cela est très probablement dû au fait que seulement 5 patients de l'étude ont reçu un traitement après 1 mois. D'ailleurs, les 14 patients avec un profil d'adaptation favorable ont eu un délai de traitement inférieur à 1 mois.

De nombreuses études montrent que plus le traitement est instauré rapidement et meilleure est l'évolution cognitive (78). Une étude israélienne de 2004 portant sur 37 SW cryptogéniques traités par de fortes doses d'ACTH retrouve des résultats au test de WISC-IV significativement plus élevés dans le groupe où le délai entre l'apparition des spasmes et l'instauration du traitement est inférieur à 1 mois (100% de QI supérieurs à 70), versus le groupe avec un délai allant de 1 à 6 mois (40% de QI supérieurs à 70) (79). Ces résultats sont également confirmés par l'Académie Américaine de Neurologie qui déclare qu'un faible intervalle entre l'apparition des spasmes et l'initiation du traitement (CTC ou VGB) permettrait une meilleure évolution cognitive (62).

A la lumière de ces résultats, on peut se demander si notre étude ne retrouve pas une meilleure évolution dans le groupe des répondeurs au VGB également parce que c'est le groupe qui dispose du délai de traitement efficace le plus court et qui est donc le plus rapidement exempt de spasmes, comparé au groupe des non répondeurs au VGB. En effet, tous les patients du groupe des répondeurs au VGB ont 2 semaines de traitement d'épreuve par VGB avant de pouvoir bénéficier du traitement efficace. A contrario, les patients traités par CTC dans l'étude anglaise de Darke ont de meilleurs résultats à l'échelle de Vineland mais ils ont d'emblée reçu le traitement le plus efficace.

### 3.3. Comment expliquer la gravité des séquelles ?

La gravité de ce syndrome est tout d'abord expliquée par son âge d'apparition, à un moment critique du développement cérébral.

En effet, la première année de vie du nourrisson correspond à l'âge clef de la maturation cérébrale, marquée par une immaturité et une hyperexcitabilité majeure des circuits neuronaux.

Cette hyperexcitabilité corticale permet d'ailleurs de comprendre le caractère asynchrone des anomalies électroencéphalographiques observées à l'EEG chez les patients (hypsarythmie), qui se distingue des anomalies synchrones de pointes-ondes observées chez l'enfant plus grand.

Pendant cette période, il existe aussi une surproduction de synapses et d'axones qui subissent ultérieurement une sélection (élimination ou conservation), correspondant à la stabilisation synaptique. Les synapses sous-stimulées disparaissent, alors que celles hyper-stimulées persistent et se renforcent. Ce processus pourrait être à l'origine du développement d'une épilepsie secondaire chez les patients ayant présenté un SW dans la petite enfance, par stabilisation de certains réseaux neuronaux normalement voués à disparaître.

De plus, cette première année de vie est capitale dans le développement des apprentissages précoces du nourrisson, fondés sur l'intégration et le traitement complexe de toutes les stimulations sensorielles. La gravité et la précocité de cette épilepsie altèrent radicalement l'intégrité des compétences sensori-motrices du nourrisson, elles-mêmes indispensables à la mise en place des fonctions cognitives ultérieures. L'atteinte de la fonction visuelle est d'ailleurs une des premières sensorialités touchées par cette épilepsie, atteinte ayant très certainement un retentissement global sur l'ensemble des compétences perceptives précoces du nourrisson.

Enfin, l'étiologie du SW est également à prendre en compte dans le pronostic à long terme, avec une meilleure évolution des formes sans cause retrouvée. En effet, les comorbidités associées aux SW de causes génétiques, structurelles ou acquises permettent de comprendre leur évolution plus sévère.

Donc l'importance des séquelles neuro-développementales résulte de deux facteurs indépendants l'un de l'autre : l'épilepsie constitutive du SW à un âge clef du développement, et l'étiologie du SW.

#### 4. Perspectives

Notre étude rend compte de la gravité des séquelles cognitives du SW, avec plus de deux tiers des patients ayant des résultats inférieurs au 3<sup>ème</sup> percentile dans tous les domaines, et 80% des patients ayant un profil d'adaptation global faible ou assez faible.

Cette étude montre aussi des résultats encourageants pour les formes les moins sévères, avec 20% de la population qui présente un profil d'adaptation global dit adapté. Concernant la scolarité, 23% de la cohorte est tout de même scolarisée dans des classes allant de la maternelle au collège.

A la lumière de ces résultats et des facteurs pronostiques mis en évidence, on peut s'interroger sur les moyens d'améliorer la prise en charge et le devenir de patients présentant un SW.

Il persiste de nombreuses caractéristiques intrinsèques à la maladie sur lesquelles on ne peut agir tel que le développement psychomoteur initial, l'étiologie du SW ou encore les caractéristiques électriques de l'EEG de départ.

Cependant, on ne peut qu'insister sur l'importance capitale de traiter l'épilepsie le plus précocement possible. Comme nous l'avons évoqué dans notre travail de mémoire, il y aurait sans doute un intérêt à introduire les corticoïdes d'emblée dans les formes de SW les plus sévères souvent résistante au VGB.

De plus, certains auteurs s'interrogent sur l'utilité de réaliser des EEG précoces répétées chez certains patients à risque de développer un SW (par exemple pour les enfants présentant une STB ou une LMPV), afin de dépister au plus vite des SW débutants sur un tracé EEG dit « pré-hypsarythmique » (83).

De plus, il serait intéressant de mettre en place un suivi ophtalmologique et orthoptique systématique dans les suites de tout SW, afin de dépister rapidement une cécité corticale ou une agnosie visuelle partielle. Il s'agirait de mettre en place des rééducations à un stade précoce pour

bénéficier de la plasticité cérébrale disponible lors de la fenêtre de développement. Cette rééducation permettrait probablement de réduire l'importance des séquelles neurocognitives globales, très certainement majorées par l'atteinte de la fonction visuelle, mais aussi de diminuer l'incidence des TSA dans cette population.

Enfin, les avancées scientifiques dans la précision des diagnostics étiologiques notamment génétiques et métaboliques ouvrent de nouvelles pistes de réflexion thérapeutique, et constitue un espoir dans la meilleure prise en charge des SW. La proposition de Paciorkowski d'une nouvelle classification biologique et génétique des spasmes infantiles ou encore les récents essais thérapeutiques portant sur la Rapamycine dans la STB en sont un exemple, et ouvre la voie vers de possibles thérapies géniques dans le SW.

## CONCLUSION

Le syndrome de West est la cause d'épilepsie la plus fréquente chez le nourrisson de moins de un an.

Même si la cessation clinique des spasmes constitue une priorité dans le traitement du SW, il ne faut pas perdre de vue que l'enjeu thérapeutique majeur reste l'évolution cognitive et neurologique de ces patients sur le long terme.

Nous avons évalué le devenir neurologique de notre cohorte, notamment via l'échelle de comportements adaptatifs de Vineland II .

Notre étude confirme la sévérité des séquelles neurocognitives du SW, avec des résultats effondrés dans les quatre domaines d'étude de notre échelle chez au moins deux tiers des patients.

Le domaine de la socialisation apparaît comme le domaine le plus touché.

Notre étude a également retrouvé des résultats encourageants avec un profil d'adaptation favorable chez 20% des patients.

Notre avons par ailleurs retrouvé plusieurs facteurs prédictifs d'une évolution favorable, communément retrouvés dans la littérature. La normalité du développement psychomoteur, l'absence de régression psychomotrice, l'absence d'hypsarythmie et l'absence de cause retrouvée pour expliquer le SW, ont été mis en évidence comme étant des facteurs prédictifs d'une meilleure évolution.

La réponse thérapeutique au VGB en monothérapie a également été retrouvée comme un facteur prédictif. Cela renforce l'idée qu'un court délai d'introduction du traitement efficace améliore l'évolution, même si cela n'a pas été démontré statistiquement dans notre étude.

## BIBLIOGRAPHIE

1. West W., *On a peculiar form of infantile convulsions*. Lancet, 1841. **1** : p.724-725.
2. Gibbs F., Gibbs E., *Infantile spasms*. Atlas of electroencephalography, 1952. **2** (4) : p. 45-47.
3. Cowan, L.D., *The epidemiology of the epilepsies in children*. Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 2002. **8**(3) : p.171-181.
4. Lombroso CT. *A prospective study of infantile spasm : clinical and therapeutic correlations*. Epilepsia, 1983. **24**(2) : p. 135-158.
5. Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. *The descriptive epidemiology of infantile spasms among Atlanta children*. Epilepsia, 1999. **40**(4) : p. 748–751.
6. Cowan, L.D. and L.S. Hudson, *The epidemiology and natural history of infantile spasms*. J Child Neurol, 1991. **6**(4) : p.355-364.
7. Eisermann M, Ville D, Soufflet C et al. *Cryptogenic late onset epileptic spasms: An overlooked syndrome of early childhood*. Epilepsia 2006; 47:1035-1042.
8. Lux, A.L., Osborne J.P., *A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome : concensus statement of the West Delphi group*. Epilepsia, 2004. **45**(11) : p.1416-1428.
9. Osborne J.P., Lux, A. L., *Towards an international concensus on definitions and standardised outcome measures for therapeutic trials(ans epidemiological studies) in West syndrome*. Brain Dev, 2001. **23**(7) : p.677- 682.
10. Kato M., *A new paradigm for West syndrome based on molecular and cell biology*. Epilepsy Res, 2006. **70**(2) : p.87–95.
11. Wallerstein R., R. S., *Expansion of the ARX spectrum*. Clin Neurol Neurosurg, 2008. **110**(2) : p. 631–634.
12. Galanopoulou AS. *Basic mechanisms of catastrophic epilepsy, overview from animals models*. Brain Dev. 2013,**35**(8) : p.748-756.
13. Brunson, K.,L., Eghbal-Ahmadi M., et al., *How do the many etiologies of West syndrom lead to excitability and seizures ? The corticotropin releasing hormone excess hypothesis*. Brain dev, 2001. **23**(7) : p.533-538.
14. Chugani, H.T., et al., *Infantile spasms : II. Lenticular nuclei and brain stem activation on positron emission tomography*. Ann Neurol, 1992. **31**(2) : p.212-219.
15. Dorfmueller G., Delalande O. Handb, *Pediatric epilepsy surgery*. Clin Neurol, 2013.**111**: p.785-795.
16. Dulac, O., *What is West Syndrome ?* Brain Dev, 2001. **23**(7) : p.447-52.
17. Riikonen, R. and G. Amnell, *Psychiatric disorders in children with earlier infantile spasms*. Dev Med Child Neurol, 1981. **23**(6) : p.747-60.

18. Gipson T., G. G., et al., *Potential for treatment of severe autism in tuberous sclerosis complex*. World J Clin Pediatr, 2013.**2**(3) : p.16–25.
19. A.L. Numis, P., et al., *Identification of risk factors for autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex*. Neurology,2011.**76** : p. 981–987.
20. Dilber C., Çalışkan M., *Positron emission tomography findings in children with infantile spasms and autism*. J Clin Neuroscience,2013.**20**(3) : p.373-376.
21. Berg A., Berkovic S., Brodie M., et al., *Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009*. Epilepsia, 2010. **51**(3) : p. 676-685.
22. Kellaway, P., et al., *Precise characterization and quantification of infantile spasms*. Ann Neurol, 1979. **6**(3) : p. 214- 218.
23. Haga, Y., et al., *Do ictal, clinical and electroencephalographic features predict outcome in West syndrome ?* Pediatr Neurol, 1995.**13** (3) : p. 226-9.
24. Silva, M.L. ; et al.,*Early clinical and EEG features of infantile spasm in Down Syndrome*. Epilepsia, 1996. **37**(10) : p.977- 82.
25. Guggenheim M.A., Frost Jr, Hrachovy R.A., *Time interval from a brain insult to the onset of infantile spasms*. Pediatr Neurol, 2008. **38** : p. 34–37.
26. Patchaz, Fusco C.,L.V., *Epileptic spasms and partial seizures as a single ictal event*. Epilepsia, 2003.**43**(2) : p.693-700.
27. Plouin P., Dulac O., Jalin C.,*Twenty four hour ambulatory EEG monitoring in infantile spasms*. Epilepsia, 1993. **34** : p.686-691.
28. Hrachovy RA., Frost J., Kellaway P., *Hypsarrythmia : variations on the theme*. Epilepsia, 1984. **25**(3) : p. 317-325.
29. Caraballo R.H., Ruggieri V., Gonzales G., et al., *Infantile spasms without hypsarrythmia: a study of 16 cases*. Seizure, 2011. **20**(2) : p.197–202.
30. Fusco, L., *Ictal clinical electroencephalographic findings of spasms in West syndrome*. Epilepsia, 1993. **34**(4) : p.671-678.
31. Dulac, O., Plouin P., *Predicting favorable outcome in idiopathic West syndrome*. Epilepsia, 1993. **34**(4) :p.677-682.
32. Saltick S. , Kocer N., Dervent A., *Magnetic resonance imaging findings in infantile spasms : etiologic and pathophysiologic aspects*. J Child Neurol,2003.**18**(2) : p.241-246.
33. Osborne JP., Lux A.L., Edwards S.W., et al, *The underlying etiology of infantile spasms: unformation from the United Kingdom infantile spasms study (UKISS) on contemporary causes and their classification*. Epilepsia, 2010. **51**(4) : p. 2168–2174.
34. Curatolo P., Seri S., Verdecchia M., et al., *Infantile spasms in tuberous sclerosis complex*. Brain Dev, 2001. **23**(2) : p.502-507.
35. Curatolo P., Bombardieri R., Cerminara C., *Current management for epilepsy in tuberous sclerosis complex*. Curr Opin Neurol, 2006. **19**(2) : p.119-123.

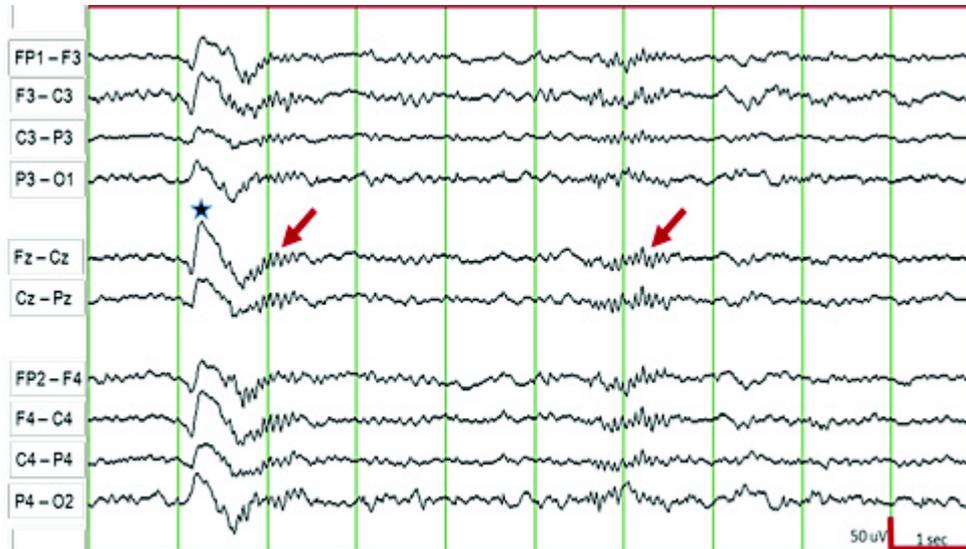
36. Curatolo P., Romina M., Petrus., *Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex*. The Lancet Neurology, 2015.14(7) : p.733-745.
37. Chiron C., Dumas C. , Jambaque I., *Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis*. Epilepsy Res, 1997.26(2) : p. 389-95.
38. *Seizure frequency and characteristics in children with Down syndrome*. Brain Dev, 2001.23(3) :p. 375-378.
39. Nemos C., Lambert L., Giuliano F., *Mutational spectrum of CDKL5 in early onset encephalopathies : a study of a large collection of French patients*. Clin. Genet, 2009.76(4) : p. 357-371.
40. Canafoglia, L., *Epileptic phenotypes associated with mitochondrial disorders*. Neurology, 2001. 56(10) :p. 103-110.
41. Naito, E., *Gender specific occurrence of West syndrome in patients with pyruvate dehydrogenase complex deficiency*. Neuropediatrics, 2001.32(6) : p. 295-298.
42. Bahi-Buisson, N., *Epilepsy in Menkes disease : analysis of clinical stages*. Epilepsia, 2006. 47(2) : p.380-386.
43. Van Bogaert P.,Chiron C.,Adamsbaum C., et al.,*Value of magnetic resonance imaging in West syndrome of unknown etiology*. Epilepsia,1993. 34(4) : p. 701-706.
44. Pavone L., Mollica F., Incorpora G., et al., *Infantile spasms syndrome in monozygotic twins*. Arch Dis Child, 1980. 55: p. 870–872
45. Coppola G., Grosso S., Verrotti A., et al., *Simultaneous onset of infantile spasms in monozygotic twins*. Pediatr Neurol, 2010. 43(2) : p. 127–130
46. K. Hemminki K., Li X., Johansson S.E., et al., *Familial risks for epilepsy among siblings based on hospitalizations in Sweden*. Neuroepidemiology 2006. 27 : p.67–73.
47. Paciorkowski A.R., Thio L.L., Dobyns W.B., *Genetic and biologic classification of infantile spasms*. Pediatr Neurol, 2011. 45(2) : p. 355–367.
48. Mackay M.T., Weiss S.K., Adams-Webber T., et al., *Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American academy of neurology and the child neurology society*. Neurology, 2004. 62 (2) : p. 1668–16711.
49. Stafstrom C., Arnason B., Baram T., et al., *Treatment of infantile spasms: emerging insights from clinical and basic science perspectives*. J Child Neurol, 2011. 26(2) : p.1411-1421.
50. Oguni H., Yanagaki S., Hayashi K., et al. *Extremely low-dose ACTH step-up protocol for West syndrome: Maximum therapeutic effect with minimal side effects*. Brain Dev 2005; 28(5):p. 8-13.
51. Rikonen, Donner R., *ACTH therapy in infantile spasms : side effects*. Arch Dis Child, 1980. 55(9) : p.664-672.
52. Hrachovy, R. A., et al, *Double-blind study of ACTH vs prednisone therapy in infantile spasms*. J Pediatr, 1986. 103(4) : p.641-645.

53. Baram, T.Z., et al., High-dose corticotropin versus prednisone for infantile spasms : a prospective randomized, blinded study. *Pediatrics*, 1996. **97**(3) : p.375-379.
54. Shields W., Pellock J., *Vigabatrin 35 years later - from mechanism of action to benefit-risk considerations*. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2011.**192**(6) : p.1-4.
55. Maguire M.J., Hemming K., Wild J., et al., *Prevalence of Visual field loss following exposure to vigabatrin therapy*. *Epilepsia*, 2010. **51**(7) : p. 2423-2431.
56. Elterman R., Shields W., Mansfield A., et al., *Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms*. *Neurology*, 2001. **57**(8) : p.1416-21.
57. Fejerman N., Cersósimo R., Caraballo R., *Vigabatrin as a first-choice drug in the treatment of West syndrome*. *J Child Neurol*. 2000. **15**(3): p.161-165.
58. Pesaturo K., Spooner L., Belliveau P., *Vigabatrin for infantile spasms*. *Pharmacotherapy*, 2011. **31**(3):p.298-311.
59. Thiele E., *Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex*. *J Child Neurol*, 2004. **19**(9) : p. 680-686.
60. Vigevano, Cilio F., *Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms : a randomized, prospective study*. *Epilepsia*, 1999. **40**(11) : p.1627-1633.
61. Lux A. Edwards S., Hancock E.,et al.,*The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracoside at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial*. *Lancet* 2004. **364**(9447) : p. 1773-1778.
62. Go C.Y., Mackay M., Weiss S., et al, *Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms: report of the guideline development subcommittee of the American academy of neurology and the practice committee of the child neurology society*. *Neurology*, 2012.**78** (24) : p.1974–1980.
63. Fisher, E., et al., *Therapy of infantile spasms with valproate : results of a prospective study*. *Epilepsia*, 1988. **29**(5) : p. 553-560.
64. Peltzer B., Alonso W., Porter B.E., *Topiramate and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) as initial treatment for infantile spasms*. *J Child Neurol*, 2009. **34**(26) : p. 400–405.
65. Eun S., Kang H., Kim D., et al., *Ketogenic diet for treatment of infantile spasms*. *Brain Dev*, 2006. **28**(9) : p. 566-571.
66. Hong A., Turner Z., Hamdy R., et al., *Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants*. *Epilepsia*, 2010. **51**(7) : p.1403–1407.
67. Asano E., Chugani D., Juhasz C.,et al., *Surgical treatment of West syndrome*. *Brain Dev*, 2001.**23**(4) : p.668-676.
68. Lee JH, H. M, S. JL,et al., *De novo somatic mutations in components of the PI3K-AKT3-mTOR pathway cause hemimegalencephaly*. *Nat Genet*, 2012 ,**44**(8) : p. 941-945.
69. Riiikonen, R., *Long-term outcome of patients with West syndrome*. *Brain Dev*, 2001. **23**(7) : p. 683- 687.

70. Kossoff E., *Infantile spasms*. Neurologist. 2010, **16**(2) : p. 69-75.
71. Hrachovy R., Frost J., *Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms/West syndrome)*. J Clin Neurophysiol, 2003. **20**(6) : p. 408-425.
72. Askalan R., Mackay M., Brian J., *Prospective preliminary analysis of the development of autism and epilepsy in children with infantile spasms*. J Child Neurol, 2003. **18**(3) : 165-170.
73. Lombroso, C.T., *A prospective study of infantile spasms : clinical and therapeutic correlations*. Epilepsia, 1983. **24**(2) : p. 135-158.
74. Matsumoto, A., et al., *Long term prognosis after infantile spasms : a statistical study of prognostic factors in 200 cases*, Dev Med Child Neurol, 1981. **23**(1) : p. 51-65.
75. Widjaja E., Go C., McCoy B., et al., *Neurodevelopmental outcome of infantile spasms : A systematic review and meta-analysis*. Epilepsy Res, 2015. **109**(6): p.155-162.
76. Tapp S., Anderson T. , Visoosak J., *Neurodevelopmental outcomes in children with Down syndrome and infantile spasms*. J Pediatr Neurol, 2015. **13**(2) : p. 74-77.
77. Platt, L.O., Kamphaus B., et al., *Analysis of scores on the Vineland Adaptive Behavior Scales and Weschler Intelligence Scale for Children (4<sup>eme</sup> Ed.)*. Psychological reports, 2015. **68**(13) : p. 139-145.
78. Riiikonen R., *Favourable Prognostic Factors With Infantile Spasms*. J Pediatr Neurol, 2010. **14**(1) : p. 13-18.
79. Arce-Portillo E., Rufo M., Munoz B., et al., *West syndrome: aetiology, therapeutic options, clinical course and prognostic factor*. Rev Neurol, 2011, **52**(7) : p. :81-89.
80. Bouilloche J., Dautreme P., Le Luyer B., et al., *A prognostic study of cryptogenic infantile spasms*. Ann Pediatr, 1991. **38**(2) : p. 71-74.
81. Djuric M., Kravljanc R., Tadic B., et al., *Long Term Outcome in children with infantile spasms : A cohort of 180 patients*. Epilepsia, 2014. **55**(12) : p. 1918-1925.
82. Darke K., Edwards S., Hancock E., et al. *Developmental and epilepsy outcomes at age 4 years in the UKISS trial comparing hormonal treatments to vigabatrin for infantile spasms: a multi-centre randomized trial*. Arch Dis Child 2010. **95**(17): p . 382–386.
83. Jozwiak S, Domariska-Pakiela D, Kotulska K, et al. *Treatment before seizures: new indications for antiepileptic therapy in children with tuberous sclerosis complex*. Epilepsia 2007. **48**(4) : p. 1632–1634.

# ANNEXES

## Annexe 1 Spindles du sommeil à l'EEG :



## Annexe 2 Description du contenu de l'échelle de Vineland II:

Tableau 1.1 Description du contenu de la Forme pour l'entretien et de la Forme destinée au parent/à l'intervenant

Domaines et sous-domaines*		Contenu
<b>Forme parent / Forme entretien</b>		
<b>Domaine de la Communication</b>		
Réceptif	Ecouter et comprendre	Comment le sujet écoute et prête attention, ce qu'il comprend et comment il suit les instructions.
Expressif	Parler	Ce que dit le sujet, comment il utilise les mots et les phrases pour rassembler et fournir de l'information.
Ecrit	Lire et écrire	Ce que le sujet comprend de la façon dont les lettres forment des mots, ce qu'il lit et ce qu'il écrit.
<b>Domaine de la Vie quotidienne</b>		
Personnel	Prendre soin de soi	Comment le sujet mange, s'habille, pratique son hygiène personnelle et prend soin de sa santé.
Domestique	S'occuper de son domicile	Quelles sont les tâches ménagères accomplies par le sujet.
Communauté	Vivre dans la communauté	Comment le sujet utilise son temps, son argent, le téléphone, l'ordinateur, et les compétences professionnelles.
<b>Domaine de la Socialisation</b>		
Relations interpersonnelles	Contact avec les autres	Comment le sujet interagit et comment il s'entend avec les autres.
Jeu et temps libre	Jouer et utiliser son temps libre	Comment le sujet joue et utilise son temps de loisir.
Adaptation	S'adapter	Comment le sujet fait preuve de responsabilité et de sensibilité aux autres.
<b>Domaine de la Motricité</b>		
Motricité globale		Comment le sujet se sert de ses bras et de ses jambes pour le mouvement et la coordination.
Motricité fine		Comment le sujet se sert de ses mains et de ses doigts pour manipuler les objets.
NOTE COMPOSITE DE COMPORTEMENT ADAPTATIF		
<b>Domaine des Comportements problématiques (optionnel)</b>		
Indice de comportements problématiques		Regroupe les sous-échelles d'Internalisation, d'Externalisation et d'Autres types de comportements indésirables pouvant interférer avec le fonctionnement adaptatif de le sujet.
Items critiques de comportements problématiques		D'autres comportements problématiques plus graves pouvant apporter de l'information clinique importante.

**Annexe 3**  
**Questionnaire de l'échelle de Vineland II: Forme pour l'entretien**

**Informations concernant le sujet :**

Nom : \_\_\_\_\_

Sexe : F  M  Classe : \_\_\_\_\_

Plus haut niveau d'études atteint : \_\_\_\_\_

Ecole ou établissement : \_\_\_\_\_

Diagnostic actuel : \_\_\_\_\_

Langue parlée à la maison : \_\_\_\_\_

Années Mois Jours Age utilisé pour les points de départ : \_\_\_\_\_

Date de l'évaluation : \_\_/\_\_/\_\_/ Chronologique

Date de naissance : \_\_/\_\_/\_\_/ Mental

Age chronologique : \_\_/\_\_/\_\_/ Social

Informations provenant d'autres tests :

Intelligence \_\_\_\_\_ Comportement adaptatif \_\_\_\_\_ Autre \_\_\_\_\_

Motif de l'entretien : \_\_\_\_\_

# Vineland-II

Cahier

Echelles de comportement adaptatif, seconde édition

## Forme pour l'entretien

Sara S. Sparrow, Domenic V. Cicchetti, et David A. Balla  
Une révision de l'Echelle de maturité sociale Vineland d'Edgar A. Doll

**Informations concernant le répondant :**

Nom : \_\_\_\_\_

Sexe : F  M  Téléphone : \_\_\_\_\_

Relation avec le sujet : \_\_\_\_\_

**Informations concernant l'intervenant :**

Nom : \_\_\_\_\_

Fonction : \_\_\_\_\_

Sexe : F  M



© 2005 NCS Pearson, Inc. All rights reserved. French translation © 2015 NCS Pearson, Inc.  
Adapted and reproduced by permission of NCS Pearson, Inc.  
© 2015, par Pearson France - ECPA. Tous droits réservés. 62003020 - 06/2015



# RESUME

Introduction : Le syndrome de West représente la cause d'épilepsie la plus fréquente chez le nourrisson de moins de 1 an. Malgré les importantes avancées thérapeutiques et étiologiques faites dans ce syndrome, le pronostic neurologique des enfants atteints reste particulièrement préoccupant.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer le devenir neuro-développemental de notre cohorte à un instant donné, et d'analyser précisément cette évolution via l'échelle des comportements adaptatif de Vineland II. L'objectif secondaire était de mettre en évidence des facteurs prédictifs de résultats favorables à l'échelle de Vineland II.

Méthodes : étude descriptive, transversale, et bi-centrique sur le CHU de Rouen et du Havre, incluant les enfants nés entre janvier 2002 et janvier 2015, porteurs d'un syndrome de West. Pour chaque patient, nous avons réalisé un entretien personnalisé au cours d'une visite médicale ou d'un appel téléphonique. Nous avons recueilli différentes informations sur le devenir clinique, épileptique, scolaire et développemental. Nous avons également réalisé le questionnaire de l'échelle de Vineland II. Nous avons ensuite constitué deux groupes en fonction du niveau d'adaptation global obtenu, afin de mettre en évidence des facteurs prédictifs d'une évolution favorable.

Résultats : 69 patients ont été inclus dans l'étude. Au moment du recueil, 46% de la cohorte présentaient une épilepsie pharmaco-résistante. 50% des patients étaient en institut médico-éducatif et 23% d'entre eux suivaient une scolarité normale, dans des classes allant de la maternelle au collège. Au moins deux tiers de nos patients ont obtenu des résultats homogènes effondrés dans les 4 domaines d'étude de l'échelle de Vineland II et 20% présentaient un profil d'adaptation global favorable. Notre étude a également retrouvé des facteurs prédictifs de meilleurs résultats à l'échelle de Vineland II : la normalité du développement psychomoteur, l'absence de régression psychomotrice, l'absence d'hypsarythmie, l'absence de cause retrouvée pour expliquer le syndrome West, et enfin la réponse thérapeutique au Vigabatrin en monothérapie.

## Conclusion :

Notre étude a permis de confirmer la sévérité des séquelles du Syndrome de West avec un retentissement global dans les 4 domaines d'étude de l'échelle de Vineland II, caractéristique du retard mental. Notre étude a tout de même mis en évidence des facteurs associés à une meilleure évolution, offrant des réflexions sur les possibilités d'améliorer notre prise en charge et donc d'influencer l'évolution neuro-développementale à plus long terme.

Mots clés : Syndrome de West - Spasmes infantiles – Evolution neurocognitive à long terme – Echelle adaptative de Vineland II