

Professeur YODA Mostapha
 Chef de Service de Pédiatrie
 Hôpital Mère - Enfant
 BOUJASSAN II - FES

Р. СНАОУКИ
Лм

Session Juillet 2020

PLAN

Remerciement.....	6
ABRÉVIATIONS	10
I. INTRODUCTION	11
II. HISTORIQUE DU SYNDROME DE WEST.....	13
III. PATIENTS ET METHODES	15
1. Critères d'inclusion	15
2. Les méthodes	15
a. Les données démographiques	15
b. Les données cliniques.....	15
c. Les données biologiques.....	16
d. Les données de l'imagerie.....	16
e. Les aspects étiologiques	16
f. Le traitement et l'évolution	16
IV. RESULTATS	18
1. Données démographiques	18
1.1. La répartition selon l'âge d'apparition des spasmes infantiles	18
1.2. La répartition en fonction de l'âge à la première consultation	19
1.3. La répartition en fonction du délai entre l'apparition des spasmes et la première consultation.....	20
1.4. La répartition en fonction du sexe.....	21
2. Les antécédents.....	22
2.1. La période périnatale	22
2.2. Le développement psychomoteur initial	22
2.3. Les antécédents neurologiques personnels de nos patients	23
2.4. La répartition de nos patients selon la consanguinité.....	24
2.5. Les antécédents familiaux d'épilepsies.....	25
3. Les données cliniques.....	26

3.1. Renseignements sur les spasmes	26
3.2. Les signes physiques	28
i. Les signes neurologiques associés	28
ii. L'évaluation de la croissance	28
iii. Autres signes cliniques associés	29
4. Les données paracliniques	29
4.1. Neuro- imagerie	29
4.2. Bilan biologique	30
4.3. La génétique.....	31
5. Classifications étiologiques.....	32
6. Prise en charge thérapeutique.....	33
6.1. Les traitements reçus avant la consultation	33
6.2. Traitement reçue au premier contact	34
6.3. Les traitements reçu après les investigations	34
7. L'évolution	36
7.1. Réponse initiale des crises au traitement	36
7.2. Evolution de nos patient vers un autre syndrome ou type de crise	37
7.3. Le développement psychomoteur ultérieurs	39
V. DISCUSSION.....	40
1. Epidémiologie.....	40
2. Les caractéristiques des spasmes.....	40
3. Les modèles d'EEG.....	41
4. Développement cognitif et psychomoteur	43
5. Étiologie et pathogenèse.....	44
5.1. Syndrome de West idiopathique	44
5.2. Syndrome de West cryptogénétique	44
5.3. SW symptomatique	45

6. Stratégies thérapeutiques dans les syndrome de West.....	61
6.1. La corticothérapie	61
6.2. Les antiépileptiques classiques	63
6.3. Le régime cétogène	66
6.4. La neurochirurgie.....	67
7. Pronostic	68
VI. CONCLUSION	70
VII. RÉSUMÉ	71
VIII. BIBLIOGRAPHIE	76

Remerciement

À mon maître le Professeur

Moustapha HIDA

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance. Vos compétences professionnelles ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

A mon maître Professeur

Sana CHAOUKI

Votre compétence incontestable, votre dynamisme, votre modestie, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect, ils demeurent à nos yeux exemplaires. Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère et profonde gratitude.

Pour tous nos Maître

*A qui nous devons beaucoup et qui continueront certainement à illuminer notre chemin,
nous espérons être à la hauteur de la confiance qu'ils ont bien voulu placer en nous ;
C'est ainsi que je vous invite aimablement à travers la lecture de mon épreuve de titre à
suivre les différents objectifs fixés et les moyens investis pour les concrétiser. Et c'est
pourquoi nous vous resterons, chers maîtres, à jamais reconnaissants, sincèrement
respectueux et toujours dévoués.*

ABRÉVIATIONS

ACTH	hormone adénocorticotrope
AVCI	accident vasculaire cérébral ischémique
CMV	cytomégalovirus
DRNN	détresse respiratoire néonatale
EEG	électroencéphalogramme
HIE	encéphalopathie hypoxo- ischémique
IRM	imagerie par résonance magnétique
LICE	ligue internationale contre l'épilepsie
NN	nouveau- né – néonatale
p.ex	par exemple
PC	périmètre crânien
PET	tomographie par émission de positrons
REM	mouvement oculaires rapides
RPM	retard psychomoteur
Sd	syndrome
SI	spasmes infantiles
SNC	système nerveux central
SNN	souffrance néonatale
STB	sclérose tubéreuse de Bourneville
SW	Syndrome de West
SLG	Syndrome de Lennox – Gastaut
TDM	tomodensitométrie
VGB	Vigabatrin

I. INTRODUCTION

Le syndrome de West est une encéphalopathie épileptique sévère spécifique du nourrisson, caractérisée par une triade électro-clinique, comportant des spasmes, une régression psychomotrice et une hypersarythmie à l'EEG.

Les spasmes sont définis par de brèves contractions (supérieures à 200 millisecondes, le plus souvent durant environ 2 secondes) des muscles du tronc et para-axiaux, survenant dans la forme typique de façon bilatérale et symétrique. Les spasmes sont traditionnellement décrits en flexion ou en extension sans que cela ne conditionne l'étiologie ni même le pronostic (1).

Les spasmes épileptiques peuvent être asymétriques sur le plan clinique et/ou électro-encéphalographiques le plus souvent lorsque la cause est lésionnelle. Les spasmes surviennent en salves, par série de plusieurs contractions se répétant toutes les 5 à 30 secondes (2). Ces salves de spasmes sont le plus souvent observées lors de l'endormissement ou du réveil de l'enfant et surviennent plusieurs fois par jour (3).

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

Les causes sont diverses et sont principalement représentées par l'encéphalopathie hypoxo-ischémique, la Sclérose Tubéreuse de Bourneville et les malformations corticales.

Les moyens thérapeutiques sont limités car il y'a peu d'antiépileptiques efficaces sur ce type d'épilepsie. Le pronostic est fortement lié à la maladie causale mais également au délai de diagnostic et d'instauration thérapeutique.

Notre étude vise à analyser, à travers une étude rétrospective menée au service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès, les différents aspects

épidémiologiques et cliniques, d'analyser également les différents traitements utilisés, l'observance thérapeutique et l'évolution sous traitement. Le dernier objectif se résume dans la discussion des différents aspects qui faciliteront et amélioreront la prise en charge du syndrome de West.

II. HISTORIQUE DU SYNDROME DE WEST

En 1841, le Dr W.J West lors de la maladie de son propre fils, lance un appel à l'aide dans la revue LANCET et détaille une forme nouvelle d'épilepsie : les spasmes infantiles [4, 5, 6].

Gibbs et Gibbs, un siècle plus tard, en 1952 décrivent un nouveau pattern électro-encephalographique: Hypsarythmie (Elle associe de grandes ondes lentes rythmiques et une disparition du rythme de fond, d'où son nom d'"hypsos" sommets, pics en grec et "rythme", précédé du préfixe privatif), dysrythmie de haut voltage. C'est ainsi que le Syndrome de West fut décrit [4,7 ,8].

Dans les années suivantes, l'étude du SW a progressé avec de nombreuses publications sur la sémiologie clinique et électroencéphalographique. Enfin, de nouvelles découvertes ont été faites sur le plan étiologique et thérapeutique, grâce à l'avènement de moyens diagnostiques de plus en plus performants.

Les grandes dates à retenir sont:

- 1958, Sorel et Pusaucy-Bauloye ont rapporté l'efficacité spectaculaire de l'ACTH dans les spasmes infantiles (arrêt des crises, normalisation du tracé EEG, amélioration du comportement) [9].
- 1964, Gastaut et al. ont analysé de façon détaillée la sémiologie des spasmes Infantiles (Les différents types de spasmes d'une part mais aussi les signes associés à ceux-ci d'autre part) [10].
- 1970, l'avènement du scanner cérébral a élargi considérablement le champ de la recherche étiologique.
- 1978, Frost et al. ont fait des enregistrements polygraphiques et vidéo des spasmes infantiles: Il s'agissait des premières tentatives d'orientation topographique à partir de la sémiologie électro-clinique [11].
- 1986-1987, Aicardi. J et al. d'une part, Dulac. O et al. d'autre part, ont

définit la notion de spasmes infantiles bénins ou West idiopathique [12,13].

- 1990, découverte de l'efficacité du vigabatrin (VGB) sur les spasmes infantiles rebelles à l'association antiépileptiques–hydrocortisone [14].
- Dans les mêmes années, la neuroradiologie a progressé encore avec l'IRM puis les techniques d'imagerie fonctionnelle: PET et SPECT [15–16].
- La biologie moléculaire, quant à elle, a élargi encore les possibilités de recherche étiologique (étude caryotypique, génétique, recherche de maladies métaboliques telles que la phénylcétonurie ou les cytopathies mitochondriales).
- 1998, O. Dulac et al ont proposé de nouveaux schémas thérapeutiques au terme d'une étude prospective multicentrique: vigabatrin en monothérapie [17].
- 2000–2009 : De nouveaux schémas thérapeutiques ont été proposé avec l'avènement des nouveaux antiépileptiques (Topiramate, Felbamate, Lamotrigine, Zonizamide...) comme traitements de première ligne, et surtout l'option de la neurochirurgie pour les cas pharmacorésistants [18–19].

Il est important au terme de cette brève revue historique de comprendre que l'analyse et l'étude des spasmes infantiles se sont affinées et étoffées au cours du temps permettant de mieux adapter la prise en charge thérapeutique et de mieux définir le pronostic de la maladie.

III. PATIENTS ET METHODES :

C'est une étude rétrospective allant du 1^{er} Janvier 2009 au 31 Décembre 2019, réalisée au sein du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès, où nous avons analysé le profil épidémiologique, clinique, para-clinique, thérapeutique, et évolutif de ce syndrome.

1. Critères d'inclusion :

Le SW a été défini, chez ces patients, par la présence de spasmes infantiles, qu'ils soient le seul ou le principal type de crises, d'une régression ou stagnation psychomotrice et d'une hypersarythmie à l'EEG.

2. Les méthodes :

Pendant cette période de 11 ans, nous avons pu colliger 165 cas de SW suivis pour la plupart en consultation de Neurologie pédiatrique au sein du même établissement, et chez lesquels nous avons classé les données suivantes :

a. Les données démographiques :

On y a inclu les informations concernant l'âge d'apparition des spasmes, l'âge de la première consultation et le délai entre les deux, la présence ou non de crise précédent le syndrome et leur type, le sexe, les incidents marquants de la période néonatale, et les antécédents personnels et familiaux d'épilepsie ainsi que la consanguinité des parents.

b. Les données cliniques :

On a cherché également les renseignements cliniques à savoir le type des spasmes infantiles, l'organisation ou non de ces derniers en salves. L'examen physique nous a permis de découvrir la présence de signes neurosensoriels associés, les anomalies du périmètre crânien, et d'évaluer les acquisitions psychomotrices.

c. Les données biologiques :

Les examens biologiques comprenant l'étude du LCR, les sérologies (toxoplasmose, VIH, TPHA/ VDRL, CMV...), le dosage des lactates et pyruvates, chromatographie des acides aminées, chromatographie des acides organiques, et l'étude génétique : caryotype, séquençage de l'exome...

d. Les données de l'imagerie :

On a recueilli les informations fournies par l'EEG initial et de contrôle ainsi que celles de l'imagerie cérébrale (TDM et/ ou IRM) qui ont été réalisées systématiquement.

e. Les aspects étiologiques :

Les étiologies retenues suite à ces investigations furent regroupées en 3 grandes catégories : symptomatiques, présumées génétiques* ou inconnues*.

*selon la nouvelle terminologie de la LICE 2010 (Ligue Internationale Contre l'Épilepsie) (l'ancienne terminologie étant respectivement «idiopathiques» et « cryptogéniques »)

f. Le traitement et l'évolution :

Concernant le traitement, le Valproate de sodium a été instauré avant la réalisation de l'EEG; le protocole généralement suivi est le Vigabatrin à dose de 100mg/ kg/ j en 2 à 3 prise par jour ; si l'évolution n'est pas satisfaisante au bout de

10 à 15 jours, une augmentation des doses à 150mg/ kg/ j s'impose et une réévaluation est réalisée au bout de 2 semaines ; la persistance des spasmes ou de l'hypsarythmie à l'EEG de contrôle impose une corticothérapie à base d'hydrocortisone per- os à dose de 15mg/ kg/ j après avoir réalisé un bilan infectieux. La pyridoxine est essayée dans certaines situations.

L'évolution est appréciée sur les données cliniques (arrêt des spasmes et amélioration des acquisitions psychomotrices) et électrophysiologiques (la disparition de l'hypsarythmie et l'amélioration du tracé).

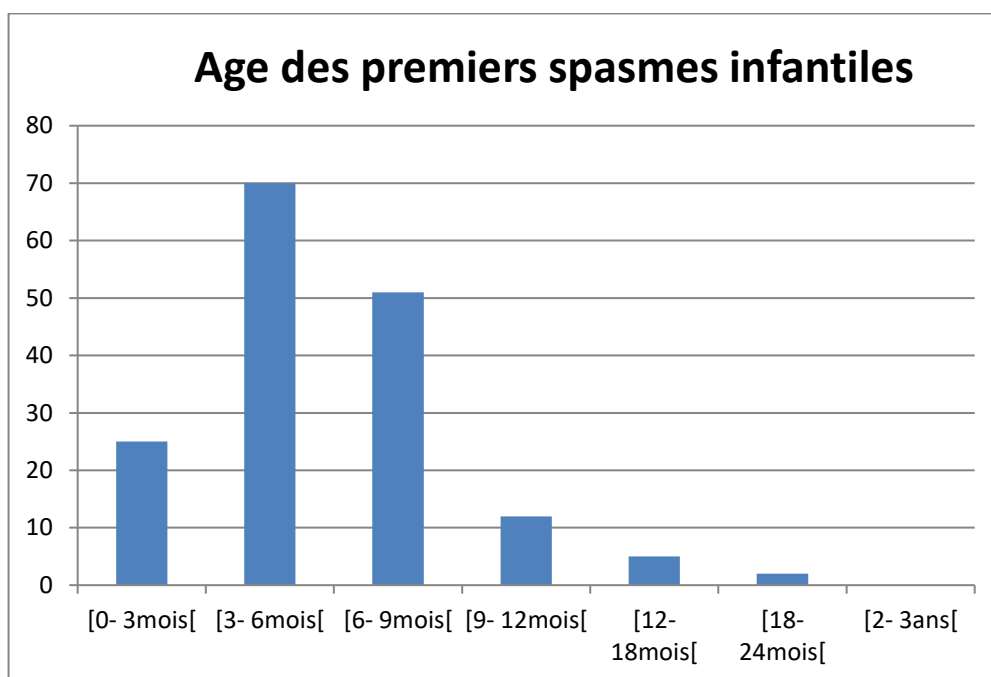
IV. RESULTATS :

1. Données démographiques :

1.1. La répartition selon l'âge d'apparition des spasmes infantiles :

Tableau 1 : Répartition des cas selon l'âge d'apparition des spasmes infantiles:

	[0– 3mois[	[3– 6mois[	[6– 9mois[	[9– 12mois[	[12– 18mois[	[18– 24mois[	[2– 3ans[	total
Nombre de cas	25	70	51	12	5	2	0	165
%	15.15	42.43	30.91	7.27	3.03	1.21	0	100

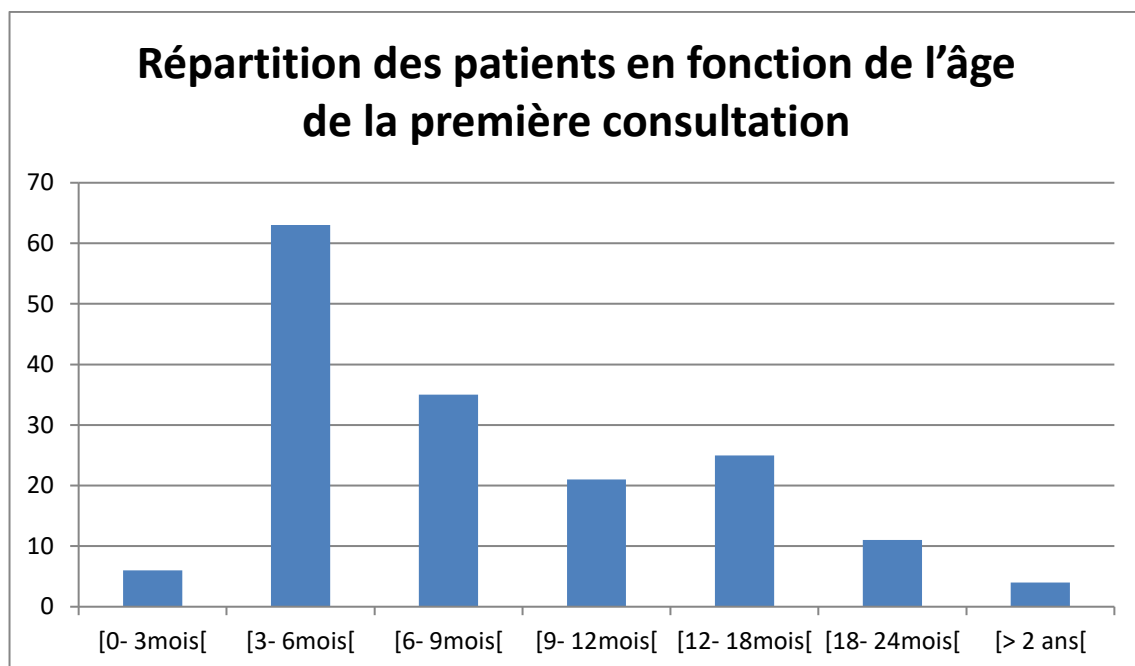


1.2. La répartition en fonction de l'âge à la première consultation :

L'âge à la première consultation varie entre 1 mois et 38 mois.

Tableau 2 : Répartition des patients en fonction de l'âge de la première consultation:

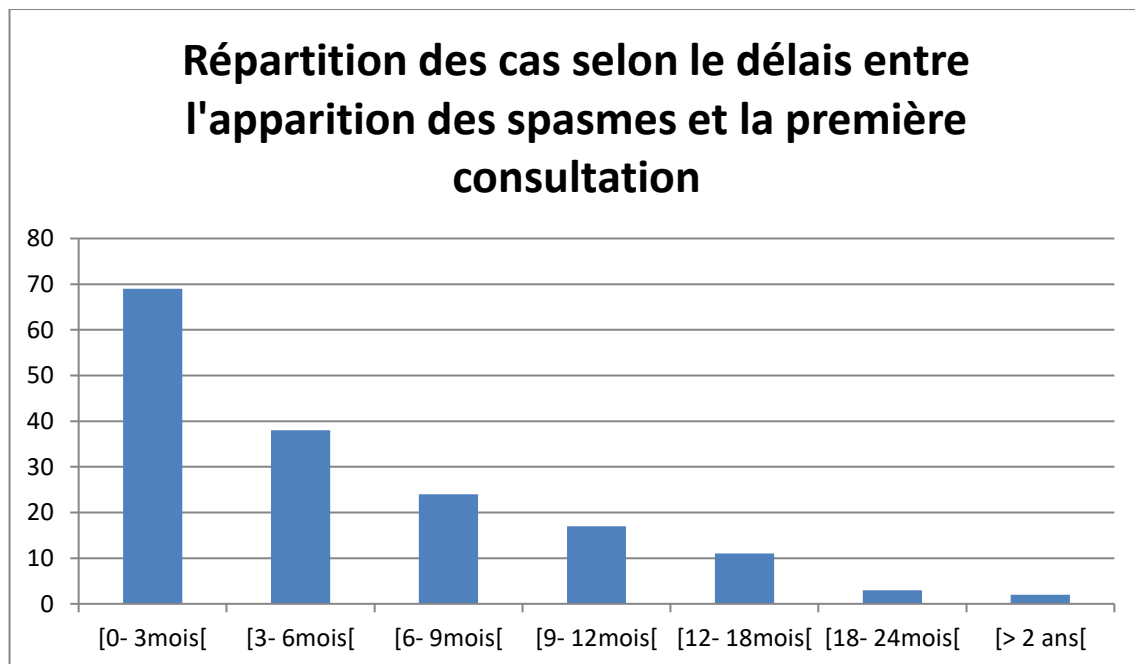
	[0- 3mois[	[3- 6mois [	[6- 9mois [	[9- 12mois [	[12- 18mois [	[18- 24mois[	[> 2 ans[	Total
Nombre de cas	6	63	35	21	25	11	4	165
%	3.64	36.18	21.21	12.73	15.15	6.67	2.42	100



1.3. La répartition en fonction du délai entre l'apparition des spasmes et la première consultation :

La moyenne du délai de diagnostic était de 6 mois et demi.

	[0– 3mois[	[3– 6mois[	[6– 9mois[	[9– 12mois[	[12– 18mois[	[18– 24mois[	[>2 ans[	total
Nombre de cas	69	39	24	17	11	3	2	72
%	41.82	23.64	14.54	10.30	6.67	1.82	1.21	100

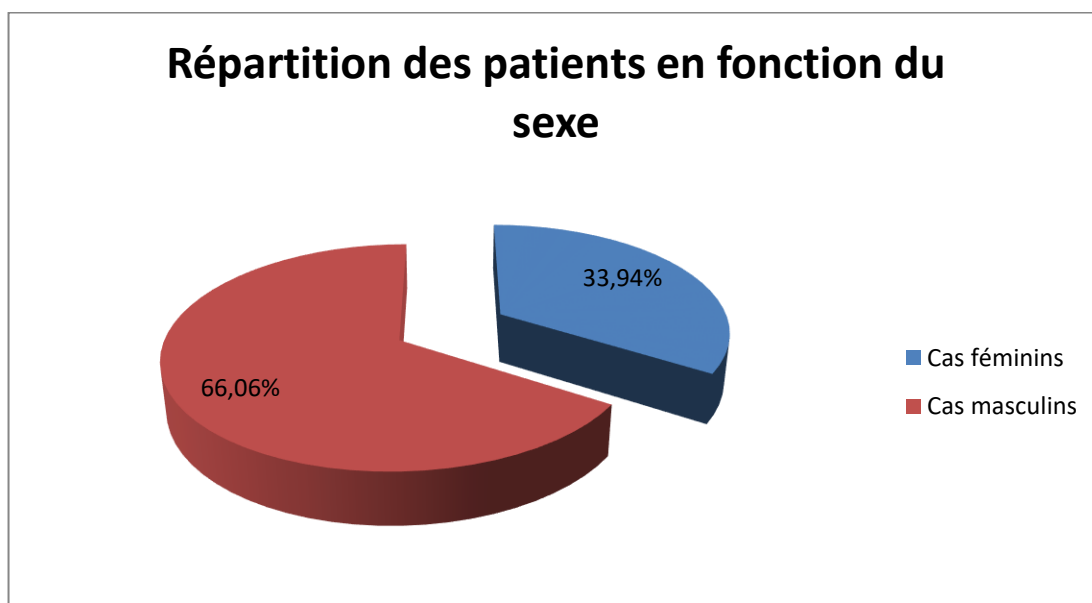


1.4. La répartition en fonction du sexe:

Le sexe ratio est de 1.94

Tableau 4 : Répartition des patients en fonction du sexe :

	Nombre	%
Cas féminins	56	33.94
Cas masculins	109	66.06



2. Les antécédents :

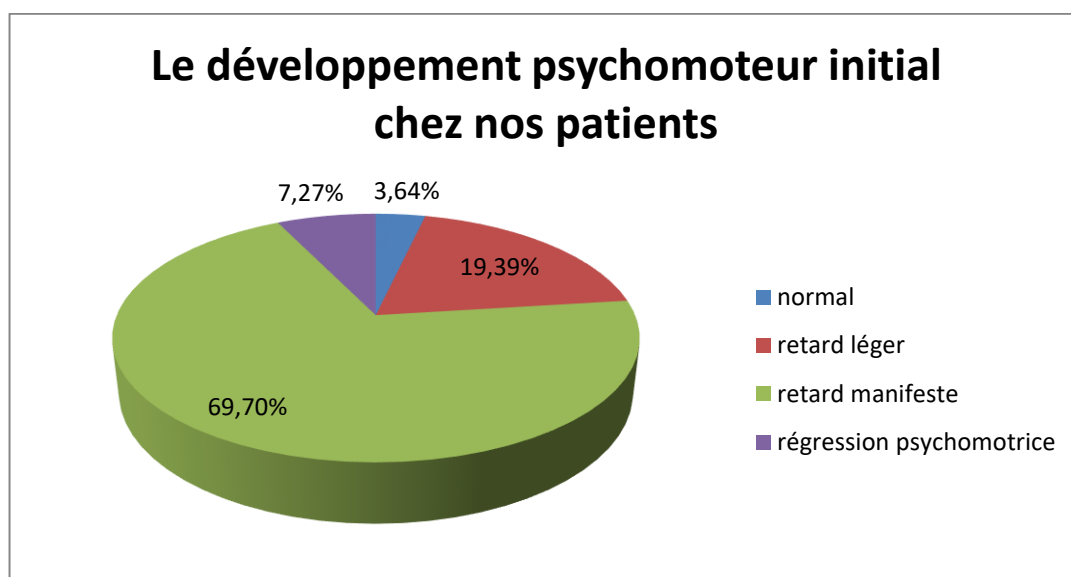
2.1. La période périnatale :

Tableau 5: Fréquence des antécédents périnatales:

La pathologie périnatale	Nombre de cas	%
Souffrance périnatale	73	44.24
Convulsion néonatal	11	6.67
prématurité	6	3.64
Ictère néonatale	4	2.42
Infection néonatale	4	2.42
Traumatisme crânien	1	0.61
Hémorragie méningée	1	0.61

2.2. Le développement psychomoteur initial :

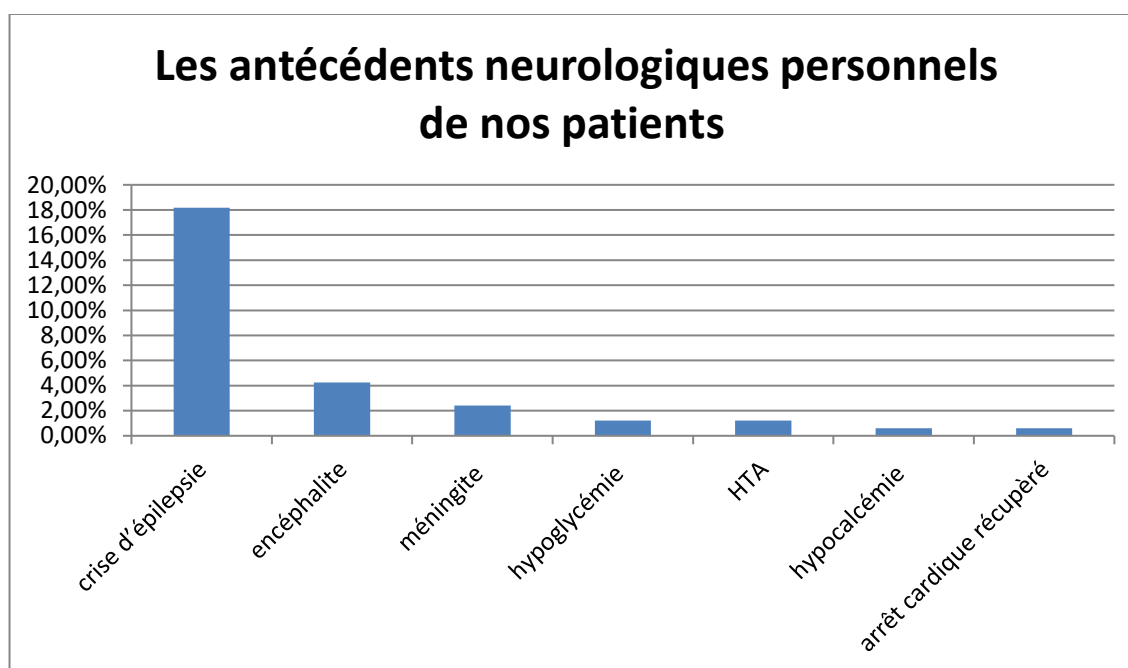
Le développement psychomoteur initial chez nos patients est normal chez 3.64%, légèrement décalé chez 19.39%, manifestement retardé chez 69.70% des patients avec notion de régression psychomotrice chez 7.27% des patients.



2.3. Les antécédents neurologiques personnels de nos patients :

Dans les antécédents neurologiques personnels de nos patients, on relève la notion : d'encéphalite chez 4.24%, de méningite chez 2.42%, et d'hypoglycémie chez 1.21%. Une hypertension artériel maligne est notée chez 1.21% ; une hypocalcémie chez 0.61%, et un arrêt cardio respiratoire récupère en per opératoire chez 0.61% de nos patients.

Les spasmes ont été précédés par la survenue d'autres types de crises d'épilepsie chez 18.18% de nos patients (6.67 % ont débuté à la période néonatale). Les crises étaient généralisées chez 18%, partiels chez 16.24% et des myoclonies chez 1.21% des patients,

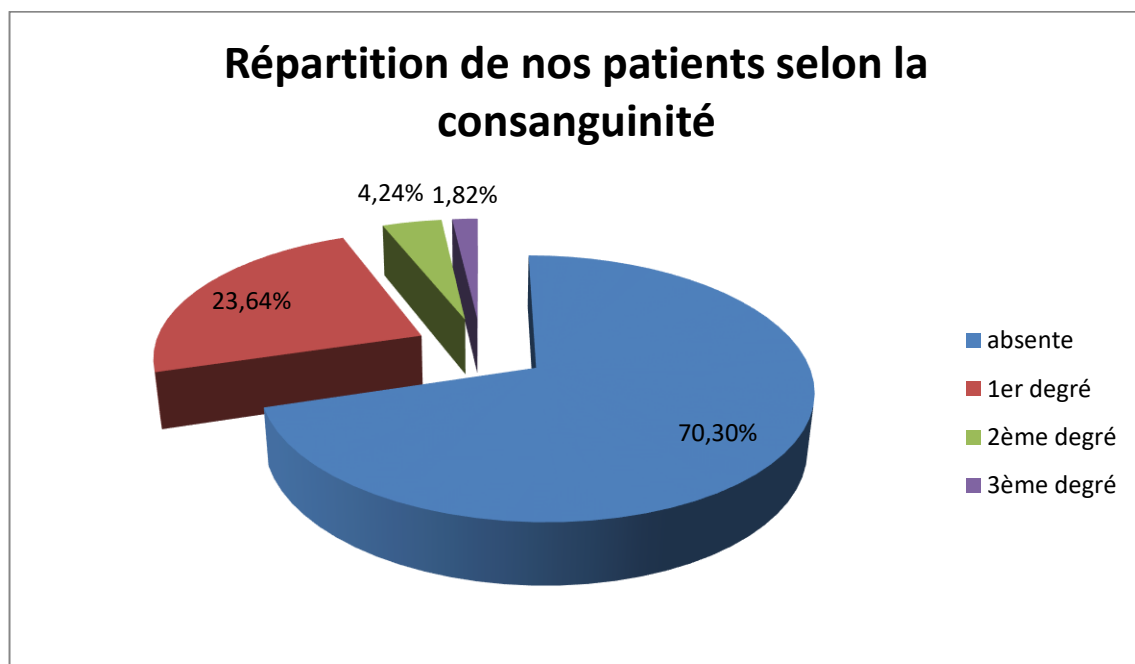


2.4. La répartition de nos patients selon la consanguinité :

La notion de consanguinité était présente chez 29.7% des cas.

Tableau 6: Répartition de nos patients selon la consanguinité

consanguinité	absente	1er degré	2ème degré	3ème degré
Nombres de cas	116	3	7	3
%	70.30	23.64	4.24	1.82

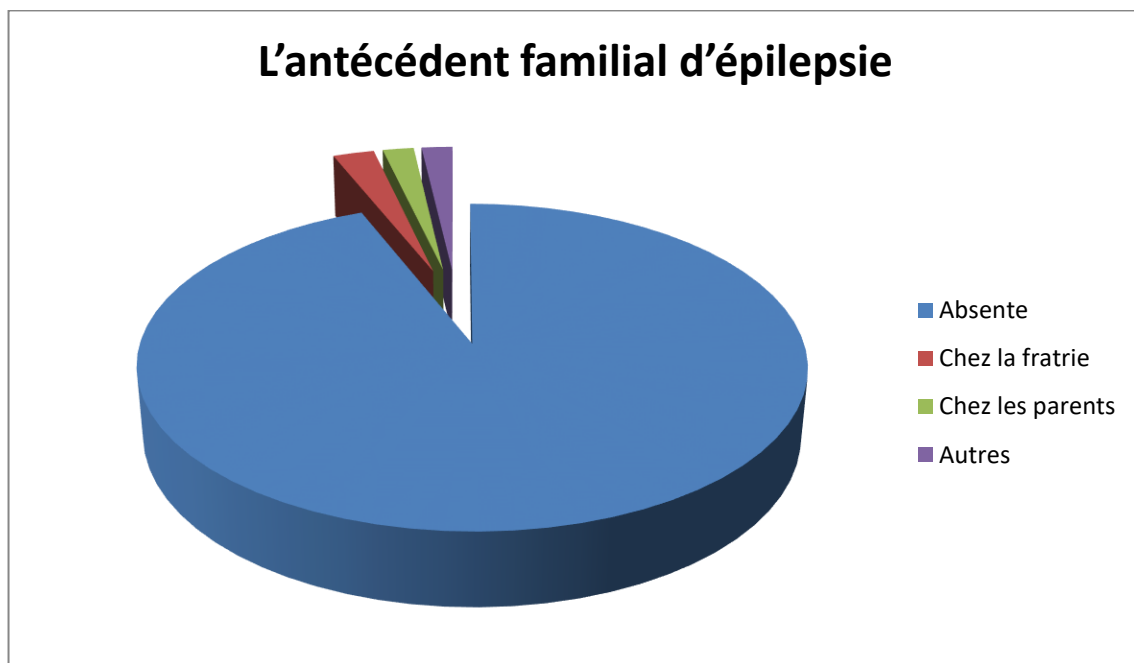


2.5. Les antécédents familiaux d'épilepsies :

L'antécédent familial d'épilepsie est présent chez 6.04% des patients.

Tableaux 7: L'antécédent familial d'épilepsie

	Absente	Chez la fratrie	Chez les parents	Autres
Nombres de cas	155	4	3	3
%	93.94	2.42	1.82	1.82



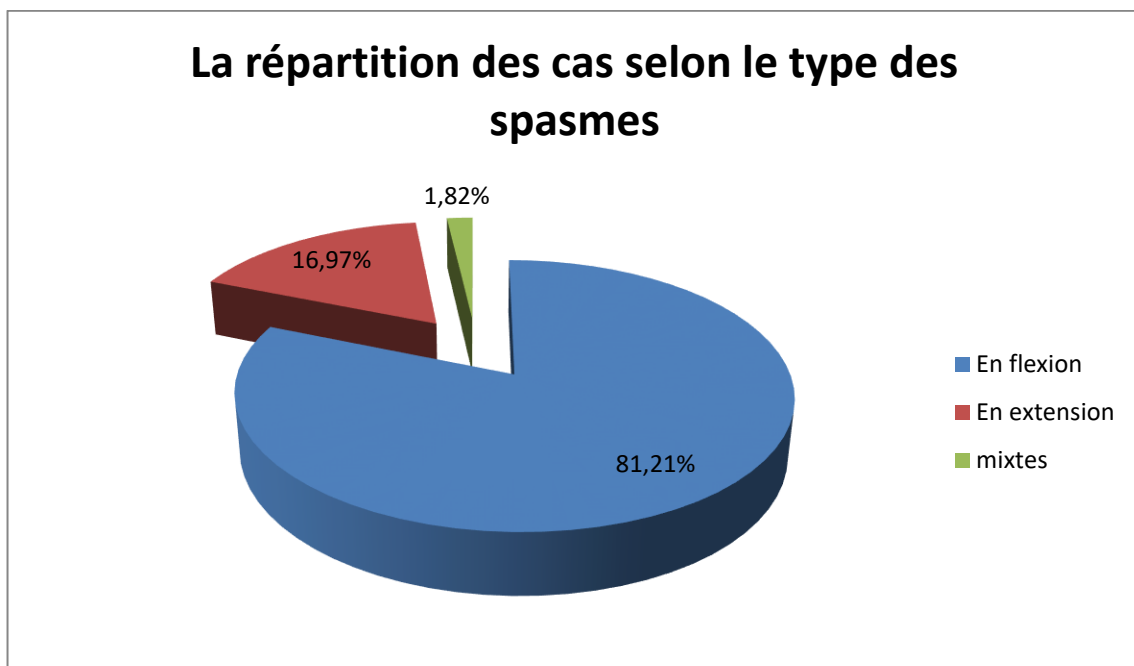
3. Les données cliniques :

3.1. Renseignements sur les spasmes :

➤ *Le type des spasmes infantiles*

Tableau 8 : la répartition des cas selon le type des spasmes :

	Spasmes			Total
	En flexion	En extension	Mixtes	
Nombre de cas	134	28	3	165
%	81.21	16.97	1.82	100

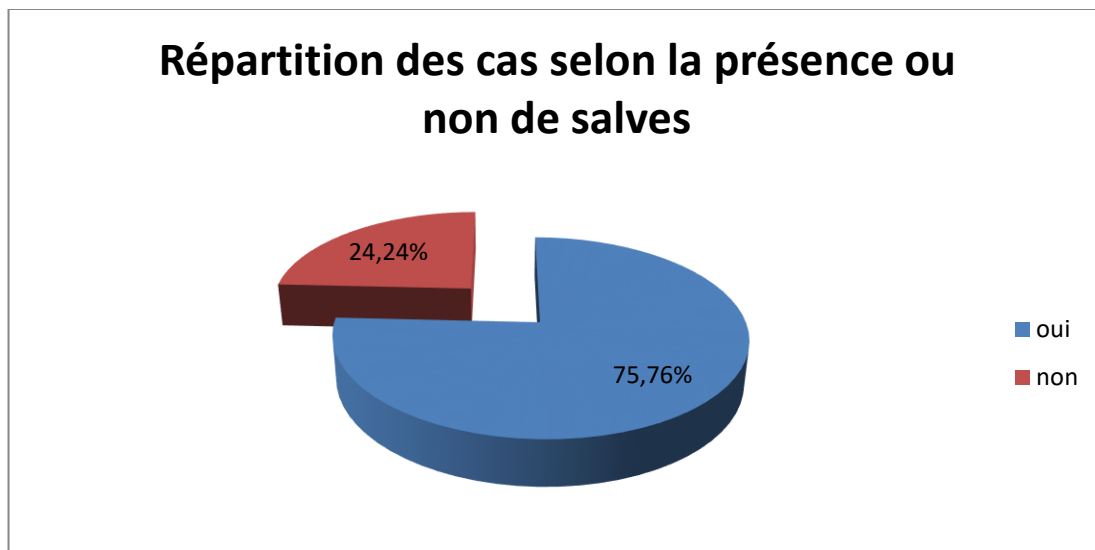


➤ La répartition selon la présence ou non de salves :

Les spasmes en flexion ont constitué le type sémiologique le plus fréquent (81.21 %), organisés en salves chez 75.76% de nos patients avec une moyenne de 2 à 30 salves par jour

Tableau 9 : Répartition des cas selon la présence ou non de salves :

	Salves		Total
	Oui	Non	
Nombre de cas	125	40	165
%	75.76	24.24	100



3.2. Les signes physiques :

i. Les signes neurologiques associés :

Des signes neurologiques associés sont objectivé dans 83.64% des cas, ils sont dominé par un syndrome pyramidal avec spasticité dans 71.52% des cas.

Tableau 10: Répartition selon le type d'atteintes neurologiques associées au SW:

	Syndrome pyramidal Avec spasticité	Dystonie	Hypotonie axiale	Hypertoni e axiale	Hypotonie périphérique	Hémi-parésie	Trouble visuelle
Nombre de cas	118*	22	60	19	4	6**	8
%	71.52	13.33	36.36	11.52	2.42	3.64	4.85

❖ la spasticité périphérique associée à une hypotonie axiale est en faveur d'une IMC (Infirmité Motrice Cérébrale).

Les 4** cas avec déficit moteur présentent un déficit hémicorporel de degré variable.

ii. L'évaluation de la croissance :

➤ Les anomalies du périmètre crânien :

La microcrânie est observé chez 46 cas (27.88%).

La macrocrânie chez 2 cas (1.21%).

Le reste des patients soit 116 cas (70.30%) ont un périmètre crânien normal.

➤ Le retard staturo- pondéral :

Un retard staturo- pondéral a été signalé chez 11 cas (6.67%).

iii. Autres signes cliniques associés :

Le reste de l'examen clinique a objectivé chez nos patients :

- Dysmorphie : 18 cas (10.91%) dont 2 cas (1.21%) où la dysmorphie est évocatrice d'une trisomie 21.
- Des signes cutanés : des taches achromiques chez 9 cas (5.45%), des taches café au lait chez un seul cas (0.61%).
- Un souffle à l'auscultation cardiaque chez un patient (0.61%), et HTA maligne chez un autre patient (0.61%).

4. Les données paracliniques :

4.1. Neuro- imagerie :

La TDM a été réalisée chez presque tous nos patients (96.97%) et l'IRM a été réalisée chez 87 cas (52.72%)

Tableau 11 : Répartition selon le résultat de la TDM :

Résultat de la TDM	Nombres de cas	%
Normal	66	40
Lésions séquellaires anoxo ischémiques	38	23.03
Atrophie cortico sous corticale	19	11.52
Hydrocéphalie	10	6.06
Lissencéphalie	10	6.06
Hémorragies cérébrales	7	4.24
anomalies en faveur de STB	4	2.42
Agénésie du corps calleux	4	2.42
Syndrome de Dandy Walker	1	0.61
AVCI	1	0.61
total	160	96.97

Tableau 12 : Répartition selon le résultat de l'IRM :

résultats	Nombres de cas	%
Normale	38	23.03
Atrophie cortico sous corticale	18	10.91
Lésions séquellaires anoxo ischémiques	10	6.06
Anomalies en faveur de STB	9	5.45
Lésion d'encéphalite herpétique	5	3.03
Agénésie du corps calleux	4	2.42
Syndrome de Dandy Walker	2	1.21
Neurofibromatose type 1	1	0.61

4.2.Bilan biologique :

Le bilan métabolique (lactate et ammoniémie, chromatographie des acides aminés, chromatographie des acides organiques) était demandé chez 12 patients (7.27%) ;

- Revenue normale chez 10 (6.67%).
- A montré une biotine diminuée chez un seul mais avec une activité normal.
- Une phénylcétonurie chez un patient (0.61%).
- L'acidurie glutarique était suspectée chez un patient mais le bilan est revenu normal.

On note aussi 2 patients qui ont présenté une hypoglycémie persistante ; on a étiqueté un hyperinsulinisme chez le premier; pour le deuxième aucune étiologie n'a été trouvée.

Un autre patient a présenté un rachitisme vitamino-résistant avec hypocalcémie persistante

4.3.La génétique :

Le caryotype était demandé chez 15 patients (9.09%) a objectivé une trisomie 21 chez 2 patients (1.21%).

Le syndrome d'Angelman était suspecté chez 4 patients (2.42%) sur les données d'EEG ; confirmé chez 2 patients (1.21%) par méthylation PCR.

5. Classifications étiologiques :

Les étiologies du syndrome de West secondaire était dominé par l'asphyxie périnatale (37.57%) ; les malformations cérébrales (9.70%), les infections neuro méningées (5.45%) et la sclérose tubéreuse de Bourneville (5.45%).

Tableau 13 : Répartition des patients selon l'étiologie:

ÉTIOLOGIES	Nombre de cas	%
asphyxie périnatale	62	37.57
malformation cérébrale :	16	9.70
– lissencéphalie	10	6.06
– agénésie du corps calleux	4	2.42
– syndrome de Dandy Walker	2	1.21
Infection neuro-méningé :	9	5.45
–encéphalite	5	3.03
–méningite compliqué	4	2.42
sclérose tubéreuse de Bourneville	9	5.45
hémorragie cérébrale	7	4.24
hypoglycémie	2	1.21
hydrocéphalie congénitale	2	1.21
syndrome d'Angelman	2	1.21
HTA	1	0.61
accident vasculaire cérébral ischémique	1	0.61
hypoxie peropératoire	1	0.61
hypocalcémie	1	0.61
neurofibromatose type 1	1	0.61
phénylcétonurie	1	0.61
idiopathique	29	17.58
cryptogénitique	21	12.73
Totales	165	100

Selon la nouvelle terminologie de la LICE (ligue internationale contre l'épilepsie 2010).

Les 21 patients pour lesquels on a retenu le diagnostic cryptogénitique ont bénéficié d'un bilan plus ou moins détaillé selon leurs moyens, suite auxquels on n'a pas détecté d'étiologie sous-jacente.

6. Prise en charge thérapeutique :

6.1. Les traitements reçus avant la consultation:

73.94% de nos patients ont été mis sous antiépileptique avant la consultation chez nous, la majorité été mise sous Valproate de sodium (55.15%)

Tableau 14 : Répartition selon le traitement reçu avant la consultation:

Traitement reçue	Nombre de cas	%
Aucun	43	26.06
Valproate de Sodium	91	55.15
Valproate de Sodium et Clobazam	11	6.67
Valproate de Sodium et phénobarbital	10	6.06
Phénobarbital	4	2.42
Valproate de Sodium et Carbamazépine	4	2.42
Valproate de Sodium et Hydrocortisone*	1	0.61
Valproate de Sodium, Clobazam et Vigabatrin*	1	0.61
totales	165	100

- ❖ Les 2 patients qui sont mis sous Vigabatrin et Hydrocortisone ont déjà bénéficié d'un EEG avant leur consultation chez nous, qui a objectivé une Hypsarythmie.

6.2. Traitement reçue au premier contact :

9 patients ont déjà bénéficié d'un EEG en attente de leur consultation (objectivant une hypsarythmie), on a prescrit chez ces patients la Vigabatrin dès le début.

Les autres patients sont mis pour la plupart sous l'association Valproate de Sodium et Clobazam en attente des investigations (83.64%).

Les 2 patients qui sont mis sous Valproate de Sodium et Carbamazépine, présentaient des crises partielles en association avec les spasmes.

Tableau 15 : Répartition selon le traitement reçu au premier contact:

Traitement reçue	Nombres de cas	%
Valproate de Sodium et Clobazam	138	83.64
Valproate de Sodium	16	9.70
Vigabatrin	6	3.63
Valproate de Sodium et Vigabatrin	2	1.21
Valproate de Sodium et Carbamazépine	2	1.21
Valproate de Sodium, Clobazam et Vigabatrin	1	0.61
Totales	165	100

6.3. Les traitements reçu après les investigations :

On a prescrit le Vigabatrin () chez tous nos patients :

104 patients (63.03%) qui ont eu les moyens pour se procurer le Vigabatrin.

52 patients (31.52%) était laissé sous l'association Valproate de Sodium et Clobazam, vue le manque de moyen.

9 patients (5.45%) avec des spasmes secondaires ont été mis sous Hydrocortisone ;

Tableau 16: répartition selon le traitement après les investigations:

Traitement reçue	Nombres de cas	%
Vigabatrin*	104	63.03
Valproate de Sodium et Clobazam	52	31.52
Hydrocortisone*	9	5.45
Totales	165	100

*en association avec leur premier traitement

7. L'évolution:

7.1. Réponse initiale des crises au traitement :

Le Valproate de Sodium–Clobazam était efficace dans 5,45 %, le Vigabatrin dans 79.81% et la corticothérapie utilisée souvent en seconde ligne, dans 73.53% des cas.

Tableau 17: Répartition de nos patients selon la réponse au traitement:

Réponse au traitement	Nombre de cas	%
Arrêt totale	97	58.79
Arrêt transitoire	23	13.94
Crises occasionnelles	18	10.91
Crises espacées	15	9.09
Crises non contrôlées	12	7.27
totales	165	100

7.2. Evolution de nos patient vers un autre syndrome ou type de crise

41.21 % de nos patients ont évolué vers un autre type de crise.

Tableau 18: Répartition de nos patients selon l'évolution vers un autre syndrome:

Evolution vers un autre type de crise	Nombres de cas	%
aucun	97	58.79
syndrome de Lennox Gastaut	26	15.76
Crises partielles	15	9.09
Crises tonico-cloniques généralisées	12	7.27
Crises myocloniques	6	3.64
Crises toniques généralisées	4	2.42
Clignement des yeux	3	1.82
Crises multifocales	2	1.21
Totales	165	100

Les patient à qui on a objectivé l'arrêt des crises sont laissé sous Valproate de Sodium ; pour les autres patient on ajusté le traitement en fonction du type de crise, la réponse au traitement et les moyen de nos patients.

Tableau 19: répartition de nos patients selon le traitement proposé après l'évolution

des crises:

Traitement proposé	Nombres de cas	%
Valproate de Sodium seul	2	1.21
Valproate de Sodium et Clobazam	22	13.33
Lamotrigine*	11	6.67
Lamotrigine* puis topiramate	5	3.03
Lamotrigine* puis topiramate puis lévétiracetam	4	2.42
Lamotrigine* puis topiramate puis lévétiracetam puis association avec la corticothérapie	6	3.64
Carbamazépine*	9	5.45
Carbamazépine* puis topiramate	3	1.82
Carbamazépine* puis lévétiracetam	3	1.82
Topiramate*	3	1.82

*Traitement prescrit en association avec Valproate de Sodium et Clobazam

L'évolution était marquée par :

- Arrêt des crises chez 9 (5.45%).
- Crise persistante mais espacée chez 23 patients (13.94%).
- Crise occasionnelle chez 17 patients (10.30%).
- Crise persistante chez 5 patients (3.03%) ;

A noter que 11 patients sont perdus de vue (6.67%); et 3 sont décédés (1.82%)

7.3. Le développement psychomoteur ultérieurs

Le développement psychomoteur est fortement lié à l'étiologie du syndrome de West

Tableau 20: Répartition de nos patients selon le développement psychomoteur ultérieur:

DPM	Nombre de cas	%
Marche acquise	39	23.64
Marche possible avec aide	14	8.48
Marche impossible mais positions assises acquises	37	22.42
Patient grabataire	61	36.97

A noter que 11 patients sont perdus de vue (6.67%); et 3 décédés (1.82%)

Tous nos patients ont présenté un retard mental à des degrés variables ; 7 ont présenté des traits de spectre autistique (4.84%) ;

V. DISCUSSION

1. Epidémiologie :

Le syndrome de West est la première encéphalopathie épileptique décrite dans laquelle l'activité épileptique elle-même contribue au déclin neurologique [20-21]).

Dans les pays occidentaux, les spasmes infantiles ont une incidence estimée à environ 0,43 pour 1000 naissances vivantes et survenant principalement entre 3 et 12 mois, avec une incidence maximale aux alentours de 6 à 7 mois [22]. Elle affecte la moitié des nourrissons atteints d'épilepsie sévère, 60% sont des garçons [23,24].

Bien que l'âge maximal d'apparition se situe au milieu de la première année de vie, l'apparition du syndrome de West peut être retardée après l'âge de 1 an chez 2% des patients [25].

Dans notre série, les premiers spasmes infantiles sont survenus, dans la majorité des cas, durant les 9 premiers mois de vie : (88.48%) avec un maximum de fréquence dans la tranche d'âge (3- 6mois) : 70 cas (42.42%) ; les spasmes ont débuté après 12 mois chez seulement 4.24% de nos patients.

66.06% de nos patients sont de sexe masculin.

2. Les caractéristiques des spasmes

Les spasmes infantiles se définissent par une contraction brusque et brève, suivie par d'autres contractions toniques moins intenses mais soutenues, d'une durée approximative d'une fraction de seconde à 1-2 s. [26,27,28,29,30,31,32-33], elles impliquent les muscles du cou, du tronc et du haut et les jambes inférieures [34-35].

Les spasmes peuvent être en flexion, en extension ou mixte, la plupart du temps ils sont en flexion, ils impliquent la tête et les bras [36,37], avec une grande

variabilité individuelle en ce qui concerne le type et l'intensité. Ils se répètent en salves, généralement juste avant ou au réveil ou tout simplement avant de dormir [33,34,36,37]. Ils peuvent être présents la nuit.

Pendant les secousses, on peut noter une fixation ou une déviation des yeux associées parfois à une dyspnée. Après la crise, les enfants peuvent montrer une irritabilité transitoire ou une hypo-réactivité [38]. En plus des spasmes d'autres types de crises d'épilepsie peuvent être associés.

Dans notre série, nous avons noté des:

- Spasmes en flexion dans 81.21%.
- Spasmes en extension dans 16.97%.
- Spasmes mixtes dans 1.82%.

3. Les modèles d'EEG

L'hypsarythmie est une anomalie de l'électroencéphalogramme constituée d'une activité continue d'ondes cérébrales lentes, de pointes et d'ondes aigües asynchrones et irrégulières changeant à chaque instant de durée et de topographie – focale, multifocale, généralisée – sans jamais prendre un aspect répétitif rythmique.

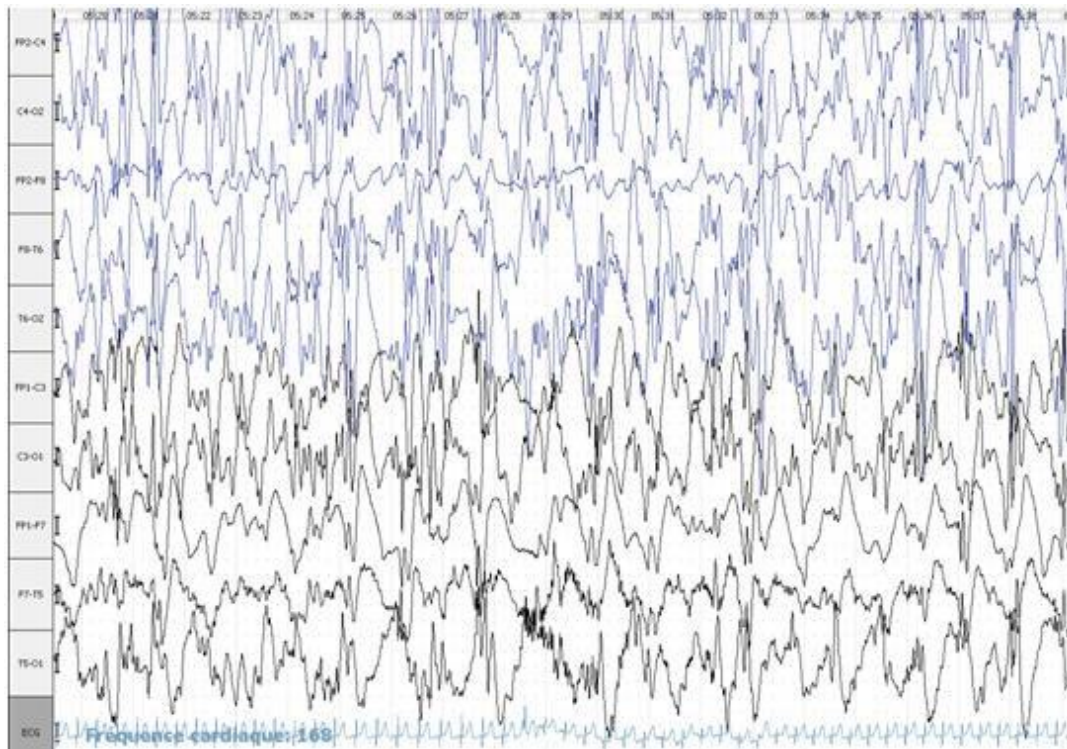


Figure 6 : Tracé EEG de veille montrant un aspect typique de l'hypsarythmie [73]

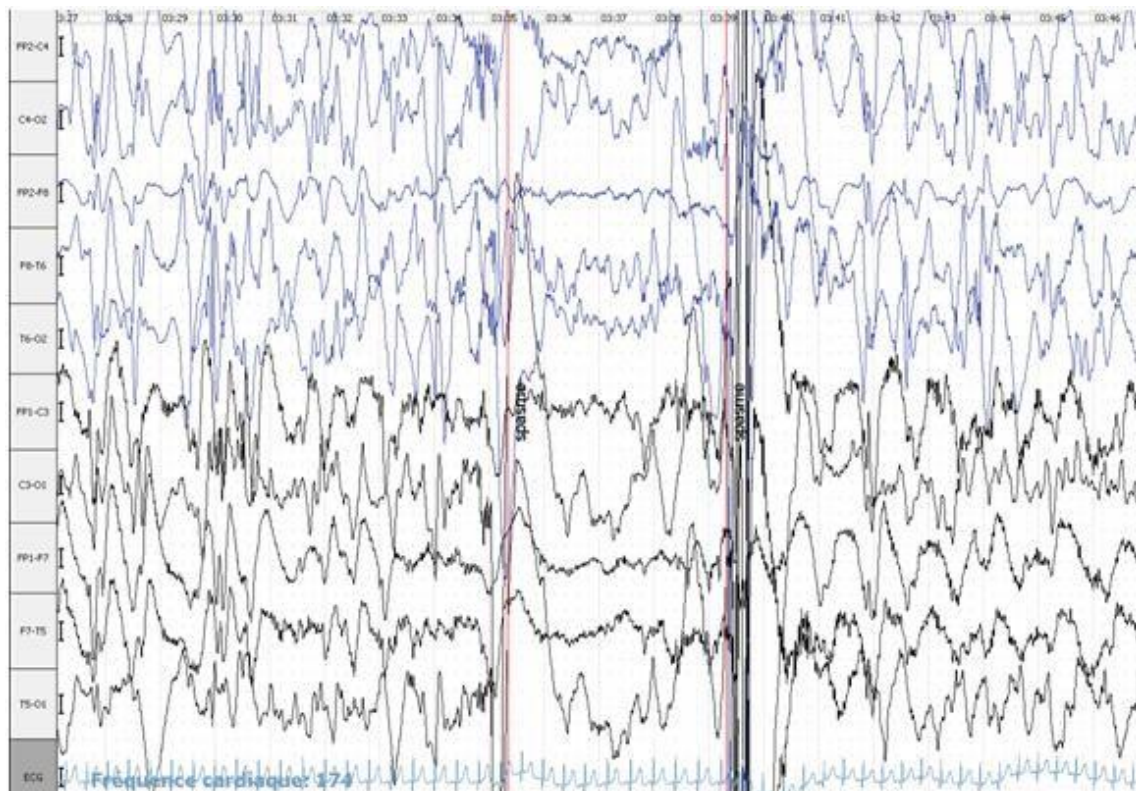


Figure 9 : Tracé EEG montrant 2 spasmes dans le cadre d'une salve. [73]

L'hypsarythmie n'est pas présente dans tous les cas de spasmes épileptiques, et on ne la retrouve pas non plus tout au long de l'évolution clinique du syndrome.

Dans une étude présentée par Caraballo et al. [39] ; où ils ont suivi 16 patients atteints de spasmes en salves, l'EEG inter critique a montré des tracés sans hypsarythmie, avec ou sans décharges focales ou généralisées paroxystiques. Dans ce groupe, 13 patients étaient cryptogénétiques et 3 symptomatiques: le développement neuropsychologique était normal chez cinq patients et retardé chez onze.

Suite à la récente définition et classification de l'état de mal épileptique non convulsif (NCSE), Lux [40] soutient que le schéma hypsarythmique observé dans le SW pourrait être entrepris dans le groupe des états de mal épileptique non convulsifs. La phase inter critique de l'EEG est anormalement permanente alors que les crises cliniques sont intermittentes et se manifestant par des crises répétées, mais séparées par des périodes inter-critique sans crise. Par conséquent, cet aspect est classé comme intermédiaire avec dissociation entre les caractéristiques cliniques (crises non continues) et le modèle EEG (activité épileptique continue).

Des spasmes infantiles non épileptiques bénins ont été rapportés [41,42]. Cependant, selon les recommandations actuelles, il est généralement admis qu'un EEG normal exclut le diagnostic des SW [43].

4. Développement cognitif et psychomoteur :

Le retard psychomoteur est généralement prononcé, cependant, certains patients souffrant de spasmes infantiles peuvent avoir un développement psychomoteur légèrement perturbé ou totalement préservé, il se produit généralement, dans les cas relevant du soi-disant groupe "cryptogénétique" [30].

Le retard psychomoteur peut précéder le début des spasmes mais peut

survenir en même temps ou juste après. Souvent, le début du retard de développement psychomoteur par rapport aux spasmes est difficile à évaluer, parce que les spasmes pourraient être si subtiles qu'ils sont méconnus au début, et aussi parce que le développement psychomoteur et cognitif est difficile à évaluer chez les nourrissons. Pour toutes les raisons ci-dessus, l'arrêt ou le retard le développement psychomoteur n'est plus considéré comme un critère diagnostique [29].

Dans notre série, le développement psychomoteur initial chez nos patients est normal chez 3.64%, légèrement retardé chez 19.39%, manifeste chez 69.70%. Des patients avec notion de régression psychomoteur sévère représentent 7.27% du total.

5. Étiologie et pathogenèse:

Malgré de nombreux progrès, le spectre des étiologies, associées au syndrome de West reste encore obscure [44–45].

Dans le passé, les étiologies du SW ont été étiologiquement distingués en trois groupes: symptomatique; cryptogénétique; et idiopathique. Un accord incomplet demeure sur l'utilisation de ces termes [46,29], même si ces termes sont également utilisés dans la classification des autres épilepsies [35,47,48].

5.1.Syndrome de West idiopathique

Le syndrome de West idiopathique, inclut les cas dans lesquels il n'y a pas de cause sous-jacente identifiable, ni d'autres signes neurologiques [29].

Dans notre série 17.58% de nos patients le syndrome de Zest est idiopathique.

5.2.Syndrome de West cryptogénétique :

Le terme cryptogénétiques a été utilisé pour définir les patients chez qui une cause secondaire était suspectée mais n'a pas pu être détectée avec les méthodes d'enquête actuelles. Les Syndromes de West cryptogénétiques sont actuellement

réservés aux cas présentant des symptômes neurologiques, ou un retard de développement psychomoteur, mais sans aucune cause ni étiologie évidente [29].

Cela concerne 12.73% de nos patients.

5.3.SW symptomatique

Le terme symptomatique ; au début ; était utilisé pour désigner les cas dans lesquels il y a un retard de développement psychomoteur ou des symptômes neurologiques, associés ou précédant le début de spasmes. Actuellement, Les SW symptomatiques se réfèrent aux cas où une étiologie sous-jacente a été identifiée [29].

Selon l'étude de Royaume-Uni Infantile Spasms(UKISS) [49], les causes les plus fréquentes des spasmes étaient une encéphalopathie hypoxio-ischémique (10%), les anomalies chromosomiques (8%), les malformations (8%), l'AVC périnatal (8%), la sclérose tubéreuse de Bourneville (7%), la leucomalacie périventriculaire ou l'hémorragie cérébrale (5%). Récemment, des études impliquent l'origine immunitaire dans les spasmes infantiles [50].

Tableau 21 : Les Catégories des étiologies.

Génétique: des troubles génétiques qui semblaient être des causes probables de l'épilepsie, mais sans modifications structurelles du cerveau imagerie (trisomie 21, syndrome d'Angelman)
Génétique et structurelle: troubles génétiques qui entraînent un changement structurel du cerveau responsable de l'épilepsie (la sclérose tubéreuse de Bourneville, DCX mutation)
Structurelle congénitale: malformation du cerveau sans cause génétique sous-jacente (Dysplasie corticale focale ; schizencéphalie)
Structurelle acquise: changement structurel du cerveau suite à une agression ou une tumeur - étiologies périnatales (leucomalacie périventriculaire, hémorragie intraventriculaire et lésion hypoxique-ischémique néonatale) - étiologies postnatale (ischémie, traumatismes et tumeurs)
Métabolique: les erreurs innées de métabolisme, provoquant un dysfonctionnement cérébral entraînant des convulsions
Immunitaire: trouble immunologique entraînant la perturbation de la fonction cérébrale avec convulsions
Infectieuse: les infections cérébrales (Méningite, encéphalite, infection TORCH, VIH)

➤ Anomalies génétiques :

▪ La trisomie 21 :

La trisomie 21 est l'anomalie chromosomique la plus fréquente chez l'homme (1 / 650-1000 nouveau-nés). Évoquée le plus souvent à la naissance par l'association d'une hypotonie néonatale et d'un syndrome dysmorphique, le diagnostic reste à confirmer par la réalisation d'un caryotype.

Les mécanismes par lesquels les trisomiques 21 sont plus sujets à l'épilepsie ne sont pas encore élucidés.

Toutes les formes majeures d'épilepsie ont été décrites chez les enfants trisomiques 21, cependant le syndrome de West reste la forme la plus fréquente [51,52].

Dans notre étude nous avons constaté 2 cas de trisomie 21 (1.21%).

▪ Le syndrome d'Angelman :

Il s'agit d'un syndrome responsable d'un retard de développement sévère avec absence du langage associé souvent à une épilepsie.

Différents mécanismes peuvent être à l'origine du syndrome d'Angelman, tels qu'une délétion de la région critique 15q11.2- q13 (60 à 75 % des cas), une disomie uniparentale paternelle (2 à 5 % des cas), un défaut d'empreinte (2 à 5 %) et une mutation du gène UBE3A (10 % des cas).

Sur le plan clinique, l'épilepsie s'associe à une dysmorphie particulière, un phénotype comportemental particulier (aspect joyeux avec rires fréquents), des troubles du sommeil, une ataxie et une microcéphalie. L'EEG permet de porter le diagnostic grâce à des données spécifiques (activité delta ample triphasique prédominant en frontal).

Chez nos patients, cet aspect assez pathognomonique a fait suite à l'hypsarythmie chez 4 cas, confirmé par la génétique chez 2 cas.

- **Autre anomalies génétiques :**

Les anciens concepts ont commencé à changer récemment, en effet de nombreuses études rapportent des cas familiaux des spasmes infantiles [53, 54,55]. D'autre étude sur des cas familiaux supplémentaires de syndrome de West ont montré que le risque de spasmes infantiles est plus élevé en cas de présence d'autres types d'épilepsie dans la famille, démontrant ainsi une prédisposition génétique [56–63].

De nos jours, il y a de plus en plus de preuves que les SW peuvent résulter des perturbations des voies principales de la régulation génétique du développement du cerveau: en particulier, le réseau de régulation des gènes de GABAergique, du développement dorsal–ventral du cerveau antérieur et des anomalies dans les gènes synaptiques.

Actuellement plusieurs gènes / protéines sont associées aux spasmes épileptiques de la petite enfance, à l'hypsarythmie et plus généralement aux Syndrome de West.

Initialement, deux gènes, l'Aristaless (ARX) et les gènes de type kinase dépendant de la cycline 5 (CDKL5) ont été associées aux spasmes infantiles [64–74]. Les deux gènes sont situés chez l'homme dans la région du chromosome Xp22, qui est principalement exprimée dans le cerveau fœtal et joue un rôle important dans développement des neurones.

L'un ou l'autre gène joue un rôle clé dans la régulation du développement global du cerveau humain [64,65], donc une mutation dans le gène ARX pourrait être impliqué dans la pathogenèse des Syndromes de West: à cet égard, le SW pourraient être considéré comme une inter–neuronopathie [75].

Plus récemment, des mutations dans plusieurs autres gènes connus et nouveaux ont été incriminés dans les spasmes infantiles ou les épilepsies infantiles,

y compris : SLC25A22, STXB1, SPTAN1, SCN2A, PLCB1, ST3GAL3, FOXG1, MEF2C, DCX, PAFAH1B1, TUBA1A, TSC1, TSC2, NF1, NSD1, KCNQ2, GLYCTK, Gènes GRIN1, GRIN2A et MAGI2 [46,62–94].

Souvent, les patients présentant des anomalies dans certains de ces gènes présentent initialement des spasmes infantiles (ou SW) ou/ et d'autres types d'encéphalopathies épileptiques précoces (encéphalopathie épileptique infantile précoce (EIEE), syndrome d'Ohtahara) et évoluent plus tard vers un autre type d'épilepsie développementale (SW lui-même ou syndrome de Lennox–Gastaut) [46].

À noter, que les enfants qui présentent des anomalies génétiques (associés aux SW) peuvent présenter d'autres signes cliniques en dehors de l'épilepsie, des dysmorphies, de l'autisme, des mouvements anormaux et des malformations systémiques [46].

Une étude récente a démontré que les suppressions génomiques englobant le gène MAGI2 (Chromosome 7q11.23 syndrome de délétion), a entraîné des spasmes associés à un syndrome de Williams–Beuren et a en outre souligné le rôle important des anomalies chromosomiques dans l'étiologie des spasmes infantiles [95]. En plus, une grande étude italienne a révélé que l'hybridation génomique comparative (CGH) à haute résolution peut aider à identifier une étiologie génétique chez les patients atteints de spasmes infantiles d'étiologie inconnue [96].

➤ Les erreurs innées du métabolisme

Les mécanismes par lesquels les erreurs innées du métabolisme provoquent un dysfonctionnement cérébral restent incertains, bien que pour certains, une théorie de la pathogenèse ait été proposée.

Les principaux groupes de troubles métaboliques associés au syndrome de West sont les suivants [98–101]:

- troubles du métabolisme des acides aminés (phénylcétonurie, déficit en dihydropteridine réductase),
- aciduries organiques (acidurie D-glycérique, acidurie méthyl-malonique), acidémie propionique, Leucinose),
- troubles de l'oxydation des acides gras (déficit en enzyme acyl-coenzyme A déshydrogénase à chaîne courte),
- troubles mitochondriaux (complexe pyruvate déshydrogénase),
- troubles lysosomaux (mucopolysaccharidose I ou syndrome de Hurler),
- troubles du métabolisme des métaux (maladie de Menkes) .

▪ **Troubles du métabolisme des acides aminés**

- *Phénylcétonurie*

L'association du syndrome de West à la phénylcétonurie est reconnue depuis longtemps dans la littérature depuis le premier rapport de Low et al [97] en 1957. Cependant, cette association de la phénylcétonurie et du syndrome de West n'avait guère été étudiée systématiquement sur la base d'un grand nombre de patients, bien qu'il y ait eu de nombreuses notes brèves ou rapports de cas dans la littérature[102–106]. La pathogenèse exacte du syndrome de West chez les enfants atteints de phénylcétonurie n'est pas connue, mais les facteurs suivants ont été considérés comme pertinents:

- le taux sérique élevé de la phénylalanine influence le microenvironnement et le système moléculaire en maintenant une fonction cérébrale normale.
- L'hyperphénylalaninémie perturbe les autres voies métaboliques de manière à modifier la fonction cérébrale [101].

Une étude récente au Japon qui a recruté 503 patients atteints de phénylcétonurie, dont 62 patients (12,3%, 41 garçons et 21 filles) diagnostiqués avec le syndrome de West 1, ont conclu que l'incidence du syndrome de West était plus élevée chez les patients atteints de phénylcétonurie que dans la population générale (0,24 ‰ – 0,42 ‰) [107].

Dans notre étude un de nos patients (0.61%) est porteur de Phénylcétonurie.

- *Carence en dihydropteridine réductase*

Le déficit en dihydropteridine réductase est le deuxième groupe le plus fréquent parmi les déficits de synthèse de tétrahydrobioptérine. En cas de carence en bioptérine, cause rare d'hyperphénylalaninémie, un approvisionnement insuffisant en cofacteur de tétrahydrobioptérine endogène altère la fonction de la phénylalanine, tyrosine et tryptophane hydroxylases. Les symptômes résultent davantage d'une synthèse défectueuse des neurotransmetteurs (dopamine, sérotonine, noradrénaline et adrénaline), entraînant un faible taux d'homovanillie l'acide et l'acide 5-hydroxyindolacétique dans le liquide céphalorachidien, que de l'accumulation de phénylalanine, qui peut être très modérée.

L'épilepsie est plus fréquemment rapportée dans les carences en dihydropteridine réductase que dans les autres carences en bioptérine. Dans le registre international, l'électroencéphalogramme avant 1 an est normal chez 38% des patients déficients en dihydropteridine réductase, alors que 46% ont une hypersarythmie, des ondes aiguës ou des décharges épileptiques [108]. L'association du syndrome de West avec un déficit du métabolisme de la bioptérine est moins

fréquemment rapportée, ce qui peut s'expliquer par le fait qu'il n'y a pas d'étude systématique ou épidémiologique. Trois cas de déficit en dihydropteridine réductase avec épilepsie sévère et hypersyndrome ont été signalés au Registre international [109].

- **Aciduries organiques**

- *Acidurie D-glycérique*

L'acidurie D-glycérique est une rare erreur innée du métabolisme du fructose qui est causée par une carence en D-glycérate kinase. La glycérate kinase est une enzyme qui catalyse la conversion de l'acide D-glycérique en 2-phosphoglycérate. Cette conversion est une réaction intermédiaire présente dans plusieurs voies métaboliques, notamment la dégradation de la sérine, ainsi que la dégradation du fructose. Une déficience de l'activité de la glycérate kinase conduit à l'accumulation d'acide D-glycérique dans les fluides corporels et les tissus [110].

L'acidurie D-glycérique est une maladie avec un groupe de symptômes très hétérogène, avec l'excrétion d'acide D-glycérique comme principale caractéristique commune. La présentation clinique de cette condition peut être très variable, allant de l'absence de symptômes cliniques à une acidose métabolique sévère, à un retard de croissance, à un retard psychomoteur profond, à une tétraparésie spastique et à des convulsions [111-113]. Le mécanisme exact par lequel l'acidurie D-glycérique interfère avec l'activité neuronale et provoque des crises n'est pas clair et il n'y a pas de telles références dans la littérature internationale. Il existerait un tout premier cas d'un patient de 6 mois diagnostiqué avec une acidurie D-glycérique présentant un syndrome de West et un comportement autistique [114].

- *Acidurie méthylmalonique*

L'acidurie méthylmalonique est l'une des aciduries organiques les plus fréquentes (1: 115 000 en Italie, 1: 169 000 en Allemagne) [115,116]. Elle est causée par une carence en méthylmalonyl coenzyme A mutase, une enzyme mitochondriale qui nécessite de l'adénosylcobalamine comme un cofacteur et effectue une réaction essentielle dans la transformation du propionyl coenzyme A en succinyl coenzyme A.[117] L'accumulation d'acide méthylmalonique peut provoquer une acidose métabolique sévère et des complications à long terme telles que l'insuffisance rénale et la toxicité cérébrale, impliquant en particulier les noyaux gris centraux. L'épilepsie survient rarement en tant que complication à long terme de l'acidurie méthylmalonique [118].

Le syndrome de West survient occasionnellement chez les patients atteints d'aciduries organiques à chaînes ramifiées.

Deux patients atteints d'acidurie méthylmalonique ont été précédemment décrits avec des convulsions myocloniques, un retard psychomoteur et une hypersarythmie [119], un patient du Japon souffrant d'acidurie méthylmalonique a été décrit avec de brèves crises toniques et des polypointes à l'électroencéphalogramme [120] et un patient avec une carence en vitamine B12 et une l'acidurie méthylmalonique était également atteint du syndrome de West [121]. Le rapport de cas le plus récent de Campeau et al décrit un patient diagnostiqué avec une acidurie méthylmalonique à l'âge de 4,5 mois. L'enfant avait un retard de développement et une hypotonie et son électroencéphalogramme montrait une hypersarythmie [122].

- *Acidémie propionique*

L'acidémie propionique est un trouble des acides aminés à chaîne ramifiée, de la chaîne latérale du cholestérol et du métabolisme des acides gras à chaîne impaire qui conduit à l'accumulation de métabolites acides toxiques. Les caractéristiques

cliniques commencent généralement peu de temps après la naissance, bien qu'elles puissent également apparaître au début de l'âge adulte [123].

Il existe très peu de références dans la littérature internationale concernant les enfants atteints d'acidémie propionique qui ont développé le syndrome de West. Parmi eux, le cas d'un garçon de 3 ans qui présentait à 6 mois des éclats de spasmes infantiles et un électroencéphalogramme hypsarythmique, ainsi que le cas d'une fillette de 4 mois qui présentait des crises myocloniques et un électroencéphalogramme montrant une hypsarythmie. Les deux enfants avaient déjà reçu un diagnostic d'acidémie propionique[123,124].

- **Troubles de l'oxydation des acides gras**

- *Déficit enzymatique en acyl-coenzyme A déshydrogénase à chaîne courte*

La déficience de l'enzyme acyl-coenzyme A déshydrogénase à chaîne courte est un trouble rare d'oxydation des acides gras avec des présentations cliniques variables. Il n'y a que 21 patients rapportés dans la littérature. Une carence en enzyme déshydrogénase acyl-coenzyme A à chaîne courte peut initialement ne présenter aucun symptôme cliniquement observable et ne peut apparaître que dans des circonstances métaboliquement exigeantes. Bien que cette carence ait été associée à des crises, il n'y a eu qu'un seul rapport de déficit en acyl-coenzyme A déshydrogénase à chaîne courte présentant des spasmes infantiles et une malformation cérébrale. La fillette signalée a développé des crises tonico-cloniques répétées à l'âge de 3 mois et demi. Elle a par la suite développé le syndrome de West à l'âge de 4 mois [125]. L'association possible entre le syndrome de West et le déficit en enzyme acyl-coenzyme A déshydrogénase à chaîne courte n'a pas été encore décrite.

- **Troubles mitochondriaux**

- *Déficit en complexe pyruvate déshydrogénase*

Le complexe de pyruvate déshydrogénase est un complexe enzymatique composé de 5 enzymes. La première enzyme du complexe, la pyruvate déshydrogénase (E1), est un tétramère composé de 2 sous-unités a et 2 sous-unités b. Une carence en sous-unité a (E1a) est la cause la plus fréquente de carence congénitale complexe en pyruvate déshydrogénase avec acidémie lactique [126]. On note une différence de symptômes entre les filles et les garçons, les spasmes infantiles ont été rencontrés presque exclusivement chez les filles [127].

Les crises sont un problème clinique majeur chez plus de 50% des patients présentant une carence en complexe pyruvate déshydrogénase. Chez quelques patients, les crises prennent la forme de spasmes infantiles, associés au schéma d'électroencéphalogramme typique d'hypsarythmie. À notre connaissance, 7 patients décrits présentant un déficit en complexe pyruvate déshydrogénase ont présenté le syndrome de West [128–133]. Tous ces patients étaient des filles, même si le syndrome de West dans son ensemble survient plus fréquemment chez les garçons. Par analyse moléculaire, la plupart des patientes présentent des mutations localisées dans le gène E1a.

▪ Troubles lysosomaux

- *Syndrome de Hurler*

La mucopolysaccharidose I (syndrome de Hurler) est une maladie métabolique autosomique récessive, causée par une activité déficiente de l'alpha-L-iduronidase. Cette enzyme catalyse la dégradation de l'héparine et du sulfate de dermatane de sorte que, lorsqu'ils sont déficients, ces métabolites sont stockés dans les lysosomes et leur excrétion urinaire est augmentée. Le phénotype clinique présente un large éventail de signes au cours de la première année de vie.

Gudino et al ont fait la première observation clinique du syndrome de Hurler

associé au syndrome de West, au rachitisme vitamino- dépendant et l'hydrocéphalie précoce [134].

- *Gangliosidose GM2*

La gangliosidose GM2 est un groupe de maladies neurodégénératives héréditaires causées par une carence en b-hexosaminidase lysosomale, entraînant une accumulation de gangliosides GM2 dans le cerveau. L'accumulation résultante de ganglioside GM2 se produit principalement dans les cellules neuronales et coïncide avec un large spectre progressif de détérioration neurologique. Les crises d'épilepsie sont rares chez les patients atteints de gangliosidose GM2 et apparaissent généralement plus tard, bien que les spasmes apparaissent parfois vers 6 mois. Ces patients présentent généralement des épilepsies myocloniques qui peuvent parfois évoluer vers le syndrome de West.

- **Troubles du métabolisme des métaux**

- *Maladie de Menkes*

La maladie de Menkes est une maladie récessive rare liée à l'X avec un défaut primaire dans le transport du cuivre. Elle se caractérise par une dégénérescence cérébrale progressive avec détérioration psychomotrice et convulsions, une altération du tissu conjonctif avec hypo-pigmentation de la peau et des cheveux, et des épisodes récurrents d'hypothermie avec retard de croissance [135]. La maladie de Menkes est liée à la perte d'un cuivre transportant l'adénosine triphosphatase (ATPase) impliquée dans l'exportation de cuivre alimentaire du tractus gastro-intestinal et son transport dans les organites [136]. Sur le plan biochimique, la maladie se caractérise par de faibles taux de cuivre sérique, hépatique et cérébral. Les crises d'épilepsie sont fréquemment associées à la maladie de Menkes, mais les détails du type de crises et des modèles d'électroencéphalogramme sont rarement rapportés.

Kreuder et al ont rapporté un patient atteint de la maladie de Menkes qui a développé des spasmes infantiles avec une hypsarythmie typique lorsque les niveaux de dose de thérapie au cuivre-histidine ont été réduits [137].

Dans une étude plus récente menée par Bahi-Buisson et al, les auteurs ont analysé l'évolution des caractéristiques électrocliniques de 12 patients avec une maladie de Menkes confirmée et une survie assez prolongée. Les auteurs ont individualisé 3 périodes successives au cours de l'épilepsie chez ces patients atteints de la maladie de Menkes: focal au début, puis spasmes infantiles, puis épilepsie myoclonique et multifocale après l'âge de 2 ans [138].

- *Hyperglycinémie non cétosique*

L'hyperglycinémie non cétosique, également connue sous le nom d'encéphalopathie à la glycine, est un trouble métabolique autosomique récessif caractérisé par l'accumulation de glycine dans le cerveau en raison d'un défaut du système enzymatique de clivage de la glycine. La forme néonatale présente dans les premiers jours de la vie une léthargie progressive, une hypotonie, un hoquet et des convulsions et évolue vers l'apnée centrale et souvent la mort. Les nourrissons survivants ont souvent un retard de développement profond et des crises intractables. La forme infantile se manifeste au cours des premiers mois de la vie et se caractérise également par une hypotonie, un retard de développement et des convulsions. L'électroencéphalogramme peut évoluer en hypsarythmie ou en pointes multifocales [139].

- *Épilepsie dépendante de la pyridoxine*

L'épilepsie dépendante de la pyridoxine est un trouble autosomique récessif rare, localisé sur le chromosome 2q31, qui présente généralement des crises intractables néonatales. Ce syndrome résulte d'une anomalie innée de l'enzyme acide glutamique décarboxylase, qui entraîne une réduction de la synthèse dépendante de la pyridoxine du neurotransmetteur inhibiteur GABA. L'éventail complet des symptômes n'est pas connu, mais il peut être associé à l'autisme, à un retard mental sévère, aux vomissements bilieux, à l'agnosie visuelle transitoire, à l'apraxie articulaire sévère, à la dyspraxie motrice, à la microcéphalie et aux crises intra-utérines. Le type de crise le plus courant est les crises toniques cloniques généralisées qui évoluent vers un état de mal épileptique. D'autres types de crises signalés dans la littérature comprennent des crises partielles brèves, des crises atoniques et myocloniques et des spasmes infantiles [140,141].

➤ *Les malformations cérébrales*

Les plus fréquentes sont l'agénésie du corps calleux, y compris le syndrome d'Aicardi, la polymicrogyrie, la lissencéphalie, l'hémimégalencéphalie, la dysplasie corticale focale et la schizencéphalie. Les malformations vasculaires, y compris la maladie de Sturge-Weber et les fœtopathies sont des causes rares. Les malformations cérébrales ont concerné 9.70% de nos patients.

➤ *Sclérose tubéreuse de Bourneville*

la STB est la principale cause de spasmes infantiles (10 à 30% des causes prénatales) [142, 143].

La moitié des patients avec STB qui développent une épilepsie, ont des spasmes infantiles

Les spasmes sont souvent asymétriques et précédés de crises partielles. Le tracé intercritique est rarement hypsarythmique. Il y a le plus souvent des pointes

focales ou multifocales avec importante activation dans le sommeil lent. Les patients avec STB associée à un SW ont plus de tubers et un pronostic défavorable que ceux qui ont des crises partielles [144].

Une corrélation des foyers de pointes avec les tubers les plus volumineux identifiés à l'IRM a été rapportée, et ceci est encore plus vrai pour les tubers occipitaux que pour les tubers frontaux [144].

Les spasmes infantiles évoluent dans 68% vers des crises partielles complexes et plus de la moitié des enfants gardent des traits autistiques, soit une incidence 2 fois plus élevée que pour la population générale des enfants ayant des spasmes infantiles.

Le retard mental dépend du nombre et de la topographie des tubers. Les traits autistiques sont liés à l'association de tubers bilatéraux antérieurs et postérieurs, tandis que le retard mental est associé à d'autres types de crises généralisées et à des tubers antérieurs bilatéraux.

La STB a constituée 5.45% des causes prénatales dans notre série.

➤ Neurofibromatose de type 1 (NF1) :

C'est un autre syndrome neurocutané souvent associé au syndrome de West de pronostic favorable, ressemble plus à un syndrome de West idiopathique que symptomatique [145].

Un seul cas est présent dans notre série.

➤ Les agressions périnatales :

L'asphyxie périnatale et l'hypoglycémie néonatale constituent 14 à 25% des causes du SW, les lésions affectent le cortex, la substance blanche et les noyaux gris centraux plus souvent que le tronc cérébral [145].

Leur fréquence a diminué récemment; selon Riikonen, ceci est attribué principalement à une diminution significative des hypoglycémies néonatales

cependant une étude plus récente a montré un pourcentage plus élevée liée principalement à une incidence élevée des nouveaux nés de faible poids à la naissance [145].

Le pronostic est généralement péjoratif: les patients développent plusieurs troubles neurologiques (paraplégie spastique, quadriplégie), autres types de crises et retard mental [146].

L'ischémie périnatale a constituée 36% des étiologies recensées dans notre étude.

➤ Les hémorragies et les accidents vasculaires cérébraux :

Elles donnent souvent des crises partielles associés notamment hémicorporel, dans notre série on a objectivé 4.85% cas.

➤ Les tumeurs :

Tous les types de tumeurs du nourrisson (papillomes du plexus choroïde, gangliome, astrocytome, gliome, ependymome, hamartome..) peuvent s'accompagner de SW [147].

➤ Les infections:

Les infections constituent 10% des étiologies: infection à herpes simplex virus, entérovirus, encéphalite virale de virus inconnus, infection à méningocoque, à pneumocoque.

Une encéphalite herpétique néonatale ou du nourrisson constitue un risque élevé de SW. L'incidence du SW après méningite bactérienne est plus basse [142].

Le traitement par corticoïdes ne doit être pas prescrit chez les enfants qui ont un antécédent d'une infection à herpes virus.

La réponse à l'ACTH est moins bonne par rapport aux autres étiologies et le pronostic à long terme est péjoratif d'où l'intérêt de la prévention de ces facteurs étiologiques, leur diagnostic précoce et traitement approprié [148].

Dans notre étude l'infections neuro-méningé a constituée 5.45% des étiologies.

6. Stratégies thérapeutiques dans les syndromes de West :

Le but du traitement du syndrome de West est d'arrêter les crises d'épilepsie et leurs rechutes, de normaliser les anomalies EEG, et pour tenter d'éviter le retard de développement psychomoteur et de l'améliorer.

Selon l'American Academy of Neurology et la Child Neurology Society une réponse au traitement est défini comme efficace lorsqu'il y a un arrêt complète de spasmes et abolition du schéma hypersarhythmique: plus spécifiquement, l'arrêt des spasmes devrait inclure une absence de spasmes dans les 14 jours suivant le début du traitement et pendant environ 28 jours consécutifs depuis le dernier spasme [159].

6.1. La corticothérapie :

➤ L'ACTH :

L'ACTH est le traitement le plus efficace sur le syndrome de West à court terme, mais il existe une différence entre les experts concernant la posologie optimal et la durée de traitement allant de 20 à 120 UI / L. L'ACTH à forte dose est plus efficace par rapport à un faible dosage, car une dose élevée semble permettre le passage d'une quantité d'ACTH à travers la barrière hémato-encéphalique, d'où à une action directe sur le système nerveux. D'autre part, un dosage élevé dans un traitement au long cours avec l'ACTH entraîne plusieurs effets secondaires, les plus fréquents étant l'irritabilité, une augmentation de l'appétit et des caractéristiques cushinoïdes, une hypertension et une hypokaliémie et, dans de rares cas, ainsi que des infections fulminantes secondaires à l'immunosuppression sont rapportés [160].

Une enquête sur l'épilepsie pédiatrique, réalisée par l'expert européen [161],

rapporte comme traitement de première ligne du syndrome de West l'ACTH et la prednisone pour les épilepsies infantiles symptomatiques. La vigabatrine était également un traitement de choix [160,161].

Les patients traités par ACTH durant un mois montrent : un taux de rechutes plus faible et de meilleurs résultats cognitifs à long terme et une incidence plus faible des crises épileptiques ultérieures [162].

➤ La prédnisone et la prédnisolone :

La prédnisone et la prédnisolone_sont utilisées surtout dans le protocole américain de prise en charge du syndrome de West.

Selon l'étude de Chellamuthu et al 2014, une dose plus élevée (4 mg / kg / jour) de prednisolone était plus efficace pour contrôler les spasmes qu'une dose plus faible (2 mg / kg / jour) de prédnisolone

Il a été démontré que la prédnisolone à forte dose (jusqu'à 60 mg / jour) est sûre dans diverses études (Knupp et al., 2016; Lux et al., 2004; O'Callaghan et al., 2017).

Les effets indésirables de la prédnisolone comprennent l'hypertension artérielle, l'infection, les hémorragies gastro-intestinales et l'insuffisance surrénale (Riikonen, 2014). Ces effets indésirables qui peuvent être graves sont souvent réversibles ou traitables s'ils sont détectés tôt. De plus, la durée recommandée de l'hormonothérapie est de 1 mois, car les effets de l'hormonothérapie restent permanents après l'arrêt de 2 à 4 semaines de traitement. Cette courte durée de traitement est favorable en termes de réduction des effets indésirables (Baram et al., 1996; Pellock et al., 2010).

➤ L'hydrocortisone :

C'est le corticoïde qui est largement utilisé par les équipes françaises et italiennes. Le mécanisme pharmacologique de l'HC est encore mal connu ; cependant il a montré une efficacité remarquable dans le traitement des spasmes infantiles.

Sa posologie est de 10 à 15 mg / kg / j. Le traitement dure 3 à 12 mois et il doit être évalué régulièrement.

L'HC a été utilisé en première intention chez 9 de nos patients (5.45%), il a été efficace chez 73.53% des cas traités (le coût journalier est estimé à 25 dirhams pour un nourrisson d'un poids de 10kg).

6.2. Les antiépileptiques classiques :

Les anticonvulsivants de l'ancienne et de la nouvelle génération sont également utilisés dans le traitement du syndrome de West.

➤ Le vigabatrin (VGB) (SABRIL®) :

Le vigabatrin est utilisé à la dose initiale de 50 mg / kg / jour: une posologie de 150 mg / kg / jour est tolérable.

Les effets secondaires sont l'hypotonie, la somnolence ou insomnie avec réduction du champ visuel.

Avec le contrôle approfondi des champs visuels, le vigabatrin reste l'un des médicaments de choix pour les enfants atteints du syndrome de West en particulier [163],

Beaucoup d'experts conseillent d'utiliser le vigabatrin pendant une courte période de temps, sous contrôle minutieux et strict des champs visuels (ce qui n'est cependant pas facile à réaliser chez les nourrissons) . Les enfants atteints d'épilepsie infantile sous traitement par vigabatrin doivent bénéficier d'une évaluation ophtalmique complète et périodique dès le début de la thérapie: tous les 3 mois

pendant le traitement, puis tous les 3 à 6 mois après l'arrêt du traitement [164].

Dans notre série, le Vigabatrin a constitué le traitement de première intention (après la découverte de l'hypsarythmie). N'étant pas commercialisé au Maroc, il n'a pu être procuré et observé que chez 63.03 % des patients.

Il s'est avéré efficace dans 79.81% des cas traités.

➤ Le valproate de sodium

Le valproate de sodium est utilisé dans le traitement de syndrome de West à la posologie de 20 à 30 mg / kg / jour.

En monothérapie, à la dose de 30 mg / kg / jour il peut arrêter ou diminuer les spasmes de plus de 80% [165]. Dans l'étude Pavone et al. [166], ils ont prescrit le valproate de sodium a la dose de 20 mg / kg / jour chez 18 enfants atteints de SW ; d'excellents résultats ont été objectivés chez 4/18 des patients; une réduction de plus de 50% des crise chez 8/18; des résultats médiocres ou nuls ont été enregistrés chez 6/18 enfants.

Dans notre étude, le Valproate de sodium a été utilisé systématiquement chez 64 patients (89%) avant la réalisation de l'EEG, et seulement 5,45% cas ont présenté une amélioration clinique et électroencéphalographique (disparition des spasmes, reprise des APM et disparition de l'hypsarythmie) en association avec le Clobazam donné à la posologie de 0,5mg à 1mg/ kg/ jour.

➤ Le topiramate :

Ce nouveau traitement antiépileptique, a prouvé son efficacité contre les spasmes du syndrome de West ; il semble avoir de multiples mécanismes, y compris un bloc neuronal dépendant des canaux sodiques [76,77,78].

Pour explorer l'effet du Topiramate sur la régulation des fonctions immunologiques chez les patients atteints du syndrome de West, une comparaison des résultats de la cytométrie en flux de la proportion des sous- populations

lymphocytaires ainsi que dans le dosage des immunoglobulines présents respectivement dans le sang et le sérum d'une population de nourrissons atteints de syndrome de West et une autre en bonne santé avant et après traitement par le Topiramate a été effectué [76]. cette dernière a démontré que le Topiramate normalise la fonction immunitaire auparavant altérée chez les enfants atteints de syndrome de West.

Le topiramate est généralement initié à 2mg/ kg/ jour, puis évalué et augmenté au besoin de 2mg/ kg toutes les 2 semaines sans dépasser 12mg/ kg/ jour [75].

L'évaluation clinique a été fondée sur le rapport des parents et un examen neurologique toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois de traitement [77]. Le Topiramate en monothérapie semble être efficace et bien toléré en tant que thérapie de première ligne pour le syndrome de West et ne serait pas associé avec des effets indésirables graves.

➤ Le levetiracetam (KEPPRA®).

Cet antiépileptique prescrit dans plusieurs syndromes épileptiques et notamment dans les épilepsies myocloniques et trouve sa place surtout dans les SW secondaires au syndrome d'Angelman.

➤ Le zonisamide :

Le zonisamide est utilisé dans le traitement de la SW avec des doses allant de 4 à 8 mg / Kg / jour. Le taux de réponse varie entre 20% et 38% [167] avec une réponse thérapeutique rapide (dans un délai de 1 à 2 semaines).

La réalité de l'efficacité, le fait que les effets secondaires ne sont pas bien connus chez l'enfant, on restreint l'utilisation de médicament dans le SW.

➤ La lamotrigine :

La posologie habituelle de lamotrigine est de 6 à 10 mg / kg / jour mais son utilisation dans le traitement des SW n'est plus recommandée car la posologie doit être augmentée lentement sur 2 mois pour éviter les effets secondaires, la durée qu'on ne peut pas se permettre d'attendre dans le SW [163].

➤ Le phénobarbital (GARDÉNAL®) :

Les crises généralisées sont la principale indication du phénobarbital.

Il est indiqué en période néonatale, dans l'encéphalopathie anoxo-ischémique. Il peut avoir un effet aggravant sur les spasmes, ce qui justifie souvent de l'arrêter et de le remplacer par une molécule plus adaptée.

Dans notre série on a arrêté le Phénobarbital, déjà prescrit avant consultation chez nous, chez 8.48% de nos patients.

➤ Le felbamate :

Au début, le Felbamate avait de bon résultat dans le traitement du syndrome de West, mais ses effets secondaires graves, y compris l'anémie aplasique, ont réduit son indication dans le traitement des SW.

6.3. Le régime cétogène :

Le régime cétogène ou son équivalent le régime Athkins reposent sur un principe simple : les quantités de glucides alimentaires doivent être suffisamment faibles pour que le corps ne puisse utiliser ces sucres comme source d'énergie principale. Les protéines et les lipides fournissent donc l'essentiel des apports caloriques.

Il s'agit d'un régime très strict destiné à enrichir le sang en certaines substances (les corps cétoniques), qui ont une action antiépileptique. C'est un régime très riche en graisses et pauvre en sucres. Le régime cétogène doit être mis en place en milieu hospitalier et il faut attendre au moins une semaine, souvent

plus, avant de savoir s'il est efficace. Il doit être effectué sous surveillance médicale (contrôle du poids, de la taille, prises de sang).

Ce régime a été essayé chez deux de nos patients (1.21%), qui ont présenté une pharmaco-résistance aux autres moyens thérapeutiques, et chez lequel on n'a pas eu de réponse favorable.

Il est indiqué principalement dans le syndrome de De Vivo ou Déficit en GLUT 1 (= transporteur du glucose à travers la barrière hémato-encéphalique).

6.4. La neurochirurgie :

Une intervention neurochirurgicale peut être proposée comme dernière alternative devant SW pharmacorésistant. Différentes approches sont utilisées en fonction des cas : callosotomie, hémisphérectomie, résection corticale.

Dans le cadre de la STB, le traitement neurochirurgical peut être discuté devant un SW pharmacorésistant ou une tumeur cérébrale [168].

La revue de la littérature parle d'un kyste porencéphalique responsable de SW. La chirurgie a consisté en la résection du kyste et les tissus qui l'entourent [169].

Une étude japonaise récente [169] suggèrent que la callosotomie peut être une option thérapeutique importante pour patients avec un SW intraitable sans lésions résécables à l'IRM, elle rapporte que lorsqu'un patient atteint de SW ne répond pas à un traitement de première intention avec ACTH ou vigabatrine, une intervention chirurgicale précoce peut non seulement arrêter les crises, mais aussi permettre un rattrapage de la fonction cognitive avant l'apparition d'un retard de développement psychomoteur sévère.

7. Pronostic :

Les facteurs les plus importants dans le pronostic, y compris les résultats de développement et à long terme le risquent de développer une épilepsie résistante aux médicaments ou une autre forme d'épilepsie, dépendent des événements étiologiques sous-jacents du syndrome de West. En général, la majorité des patients atteints de SW souffrent d'un retard global du neurodéveloppement, d'une épilepsie chronique et d'un retard psychomoteur manifeste.

Globalement, les facteurs reconnus comme prédictifs pour un meilleur pronostic sont:

- a. l'étiologie cryptogénique;
- b. l'âge au début des spasmes supérieur à 4 mois;
- c. l'absence de convulsions avant l'apparition des spasmes;
- d. l'absence d'asymétrie à l'enregistrement EEG;
- e. la réponse rapide au traitement [43,171].

Les spasmes s'arrêtent en général après la cinquième année [171].

Le retard mental est enregistré dans environ 70 à 80% des SW cryptogénitiques et 85 à 90% des SW symptomatiques [5,7,29].

Cependant, d'autres types de crises peuvent survenir dans environ 50 à 70% des cas. En effet 20% à 50% des cas de SW résistants aux médicaments évoluent vers un syndrome de Lennox – Gastaut (SLG).

Il existe des théories qui suggèrent que le SW et le syndrome de Lennox – Gastaut ont le même processus pathologique puisqu'ils ont des caractéristiques cliniques similaires. Les crises dans les deux entités sont généralement difficiles à contrôler, leur pronostic dans les deux syndromes est mauvais.

Des études récentes sur l'épileptogénèse dans le SW comprennent divers

processus tels que la neuroinflammation, les changements de l'état immunitaire et le système endocrinien. La neuroimmunomodulation a été suggérée comme la clé des mécanismes impliqués dans l'épileptogenèse du syndrome de West. Un traitement hormonal et un régime cétogène suggèrent qu'ils jouent un rôle important dans la prévention de la progression de l'IE en SLG. Cependant, les preuves sont insuffisantes pour démontrer l'impact de ces mécanismes sur l'évolution de SW à SLG[172].

Il a été signalé que les mécanismes immunitaires jouent un rôle important dans la transition du SO au SLG, car une déficience immunologique a été constatée, et un déficit immunitaire de type cellulaire a été trouvé, où il y a une inhibition de la migration des leucocytes, en plus de la transformation blastique des lymphocytes, ainsi qu'une diminution des lymphocytes B et T dans le sang périphérique et les taux d'immunoglobulines sériques [173].

Il existe toujours un débat sur la question de savoir si le SW et le SLG représente la même encéphalopathie et si les différentes expressions dépendent du niveau de maturité cérébrale. Les mécanismes antiépileptiques supposés tels que l'inhibition de l'inflammation et la modification du métabolisme mitochondrial, ainsi que l'action de l'hormonothérapie ou d'un régime cétogène, ont été proposés comme mécanismes qui jouent un rôle important dans la prévention des spasmes d'évolution en SLG . Cependant, les preuves sont insuffisantes pour confirmer cette affirmation [174].

Dans notre étude l'évolution sous traitement médical a été marquée par un arrêt des crises chez 58.79% des cas, et 41.21 % de nos patients ont évolué vers un autre type d'épilepsie (15.76% vers un syndrome de Lennox Gastaut).

VI. CONCLUSION :

Le syndrome de West est l'encéphalopathie épileptique la plus fréquente du nourrisson dont le diagnostic est clinico- électrophysiologique. Elle se manifeste le plus souvent entre 3 et 12 mois de vie par des spasmes infantiles, une régression psychomotrice et des anomalies électroencéphalographiques dominées par l'hypsarythmie et les perturbations du sommeil.

Le syndrome de West peut être symptomatique, idiopathique ou cryptogénique, et les pathologies causales sont diverses dominées par les encéphalopathies néonatales anoxo- ischémiques sur SNN, les infections neuroméningées néonatales et les malformations cérébrales dont la STB. D'où l'intérêt de la bonne prise en charge des nouveau- nés en salle de naissance, élaborer une bonne évaluation des acquisitions psychomotrices.

La neuro- imagerie a un intérêt important dans le diagnostic, notamment celui étiologique, la TDM et l'IRM permettant de montrer les lésions cérébrales incriminées dans la genèse de ce dernier.

Le développement de la génétique et l'exploration des maladies métaboliques a permis de mieux explorer les maladies génétiques et métaboliques sous-jacente du syndrome de West.

On démarre, dans notre contexte, par le Valproate de Sodium en attendant les résultats de l'EEG. Le traitement de première intention quand c'est possible est le Vigabatrin, sinon la corticothérapie est de mise.

Une discussion des modalités thérapeutiques et souhaitable dans le but d'élaborer un protocole commun de prise en charge du syndrome de West.

VII. RÉSUMÉ :

L'association chez un nourrisson de spasmes axiaux et une détérioration psychomotrice à initialement était décrite en 1841 par West. Plus de cent ans plus tard ; l'aspect caractéristique a été rapporté sous le nom « d'hypsarythmie ». L'ensemble du tableau électro clinique est actuellement appelé «syndrome de West». Ce syndrome est le type le plus fréquent d'encéphalopathie épileptique, au cours de laquelle la fonction cognitive ; sensorielle et motrice sont détériorées par l'épilepsie elle-même.

Nous rapportons une étude rétrospective analysant 165 cas de syndrome de West colligés à l'unité de Neuropédiatrie du CHU Hassan II de Fès, durant une période de 11 ans allant du 1er janvier 2009 au 31 décembre 2019, dans le but d'étudier le profil épidémiologique, clinique, para clinique , thérapeutique, et évolutif de ce syndrome.

L'âge de début varie de 1 à 21 mois, avec une moyenne de 11 mois, les premiers spasmes sont survenus au cours de la première année de vie chez 95% des cas avec une prédominance masculine et un sex- ratio de 1,94. La moyenne du délai de diagnostic était de 6.72 mois. Les spasmes en flexion ont constitué le type sémiologique le plus fréquent (81.21%), organisés en salves chez 75.76% avec une moyenne de 3 à 30 salves/ j. D'autres signes neurologiques ont été signalés chez 71.52% des cas, dominés par le syndrome pyramidal associé à une spasticité. Une microcrânie était présente dans 4.84% des cas. Des traits autistiques ont été signalés chez 4% des cas.

Le syndrome de West est symptomatique dans 69.7%, cryptogénique dans 12.73% et idiopathique dans 17.58% des cas. L'encéphalopathie anoxo- ischémique néonatale (37.57%), les malformations cérébrales (9.70%), les infections neuro-méningées (5.45%) et la STB (5.45%) sont les étiologies les plus fréquentes du SW.

Le Valproate de Sodium- Clobazam était efficace dans 55.45%, le Vigabatrin dans 79.81% et la corticothérapie dans 73.53%.

Conclusion :

Il est impératif d'améliorer les délais diagnostiques et thérapeutiques, d'introduire, sur le marché marocain, les principaux antiépileptiques qui ont prouvé leur efficacité thérapeutique et d'assurer les moyens d'évaluation du développement psychomoteur chez les patients.

ABSTRACT

The association in an infant of axial spasms and psychomotor deterioration at first was described in 1841 by West. More than a hundred years later, the characteristic aspect of the EEG was reported as "hypsarhythmia". The whole electro clinical picture is currently called «West syndrome». This syndrome is the most common type of epileptic encephalopathy, during which cognitive; sensory and motor function are impaired by epilepsy itself.

We report a retrospective study analysing 165 cases of West syndrome collected at the Neuropediatrics Unit of the CHU Hassan II in Fez, during an 11-year period from January 1, 2009 to December 31, 2019, in order to study the epidemiological profile, clinical, para clinical, therapeutic, and prognostic features.

The age of onset varied from 1 to 21 months, with an average of 11 months, the first spasms occurred during the first year of life in 95% of cases with a sex ratio of 1.94. The average time to diagnosis was 6.72 months. Spasms in flexion in the most frequent type (81.21%), organized in bursts at 75.76% with an average of 2 to 30 bursts / day. Other neurological signs were reported in 71.52% of cases. A microcephaly was present in 27.88% of cases. Autistic features have been reported in 4.84% of cases.

West syndrome was symptomatic in 69.7%, cryptogenic in 12.73% and idiopathic in 17.58% of cases. The neonatal anoxic- ischemic encephalopathy has been found in 37.57%, a cerebral malformation in 9.70 %, neuromeningeal infections in 5.45% and tuberous sclerosis in 5.45% of cases. Those are the most common etiologies of West syndrome.

Sodium Valproate- Clobazam was effective in 5.45%, Vigabatrin in 79.81% and steroids in 73.53% of cases

Conclusion:

It is imperative to improve the delays in diagnosis and therapy. It seems important to introduce, in our country, the major antiepileptic drugs that have proven their efficacy. Finally, it is primordial to ensure the exact developmental testing for patients with West syndrome.

الملخص

في عام 1841 تم وصف تزامن التشنجات المحورية والتدهور النفسي الحركي عند الرضع من قبل قبل الدكتور ويست. بعد أكثر من مائة عام. تم الإبلاغ عن المظهر المميز تحت اسم "اضطراب النظم المترافع". تسمى الحالة المرضية بأكملها حاليًا "متلازمة ويست". هذه المتلازمة هي النوع الأكثر شيوعًا من اعتلال داء الصرع ، حيث الوظيفة الإدراكية و الوظيفة الحسية والحركية تتدهور بسبب الصرع نفسه.

يتعلق الأمر بدراسة استعادية وتحليلية ل 165 حالة لمتلازمة ويست في وحدة طب الأعصاب في مستشفى الجامعي الحسن الثاني في فاس ، لمدة 11 عامًا من 1 يناير 2009 إلى 31 ديسمبر 2019 ، من أجل دراسة الوضع وبائية وسريرية وشبه سريرية، تطور العلاج والذير لهذه المتلازمة.

يتراوح عمر الإصابة عند مرضانا بين شهر واحد و 21 شهرًا ، بمتوسط 11 شهرًا ، مع هيمنة الذكور (نسبة الجنس 1.94). متوسط مدة التشخيص هو 6 أشهر. تتميز فترة حديثي الولادة بالاختناق عند الولادة بنسبة 37.57٪ ، وحدوث اليرقان بنسبة 2.42٪ ؛ عدوى عدوى الأم والجنين بنسبة 2.42٪. التطور النفسي الحركي الأولي عند مرضانا كان طبيعي عند 3.64٪ ، وتأخر قليلاً عند 19.39٪ ، و كثيرا عند 69.70٪ من المرضى. بالنسبة للتاريخ الشخصي لمرضانا ، وجدنا: التهاب الدماغ في 4.24٪ ، التهاب السحايا في 2.42٪ من الحالات. سبقت التشنجات حدوث أنواع أخرى من النوبات في 18.18٪ من مرضانا (بما في ذلك 6.67٪ في فترة حديثي الولادة).).

كانت تقلصات الانثناء هي النوع الأكثر شيوعًا (81.21٪) ، حيث تم تنظيمها على شكل رشقات عند 75.76٪ من مرضانا بمتوسط 2 إلى 30 رشقات في اليوم. تم ملاحظة علامات عصبية أخرى في مرضانا ، تهيمن عليها متلازمة الهرمية العصبية المرتبطة بالتشنج في 71.52٪ من الحالات. صغر الرأس لوحض عند 27.88٪ من الحالات. وتمت ملاحظة ملامح التوحد في 4.84٪ من الحالات.

فيما يتعلق بالمسببات الرئيسية لاحضنا الاختناق في الفترة المحيطة بالولادة في 37.57٪ من الحالات ، والتشوه الدماغ في 9.70٪ ، والعدوى السحائية العصبية في 5.45٪ ، والتصلب الجدي لبورنوفيل في 5.45٪ والنزيف الدماغ في 4.24٪ من الحالات.

كان العلاج بالفالبروات الصوديوم مقرونا بالكلوبازام فعالا في 5.45٪ من الحالات، و الفيكاباتران في 79.81٪ والمنشطات الكظرية في 73.53٪.

لابد من تبكير التشخيص والعلاج، وتوفير العقاقير مضادة الصرع الرئيسية، التي أثبتت فعاليتها العلاجية، ، في السوق المغربية وضمن الوسائل التقييمية للتطور النفسي و الحركي عند المرضى.

VIII. BIBLIOGRAPHIE :

- [1]. DULAC O, TUXHORN I. Spasmes Infantiles Et Syndrome De West. Les Syndromes Epileptiques De L'enfant Et De L'adolescent. 2005, Ed. John Libbey, pp 53–72.
- [2]. SOREL L, DUSAUCY-BAULOYE A. Findings In 21 Cases Of Gibbs' Hypsarrhythmia; Spectacular Effectiveness Of ACTH. Acta Neurol Psychiatr Belg, 1958, Feb,58(2): pp130–141.
- [3]. PLOUIN P, KAMINSKA A, MOUTARD M-L, SOUFFLET C. Spasmes Infantiles. L'EEG En Pédiatrie. 2005, Ed. John Libbey.
- [4]. Roger. J, Bureau. M, Dravet. CH, Genton. P, Tassinari. CA, Wolf. P. Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent.4ème éd. Marseille, John libbey Eurotext 2005; pp.53_72.
- [5]. Lux AL West & son: the origins of West syndrome Brain Dev. 2001; 23: 443–446.
- [6]. Norbert J. Piesa, Clive W. Beardsmore A historical sketch about the eponymous doctor, his work and His family Brain Dev. 2003; 25: 84–101.
- [7]. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Revised classification of epilepsies, epileptic syndromes and related disorders. Epilepsia. 1989; 30: 389–399.
- [8]. Muroi. J, Okuno. T, Kuno. C, Yorifuji. T, Shimizu. K, Matsumura. M et al. An MRI study of the myelination pattern in West syndrome Brain Dev. 1996; 18: 450–452.
- [9]. Sorel L, Dusaucy Bauloye A. A propos de 21 cas d'hypsarythmie de Gibbs: son traitement spectaculaire par L'ACRCH. Acta Neurol Belg. 1958; 58: 130–141.

- [10]. Gastaut H, Rojer J, Soulayrol R, Pinsard N. Encephalopathie myoclonique infantile avec hypsarrythmie (syndrome de West) 1ère éd. Paris, Masson 1964.
- [11]. Frost JD, Hrachovy RA, KellawayP, Zion T. Quantitative analysis and characterisation of infantile spasms *Epilepsia*. 1978; 19(3): 273–282.
- [12]. Aicardi J. Infantile spasms and related syndrome in ‘Epilepsy in Children’: 17–38. New York: Raven Press, 1986.
- [13]. Dulac O, Plouin P, Jambaque I. Motte J. Spasmes infantiles épileptiques bénins. *Rev EEG Neurophysiol Clin* 1986; 16: 371–382.
- [14]. Chiron C, Dulac O. Vigabatrin in Infantile spasms *Lancet*. 1990 ; 335: 363–364.
- [15]. Aydinli, Caliskan , Ozmen , Tonguc E. Neuroradiologic aspects of west syndrome *Pediatr Neurol*. 1998; 19: 211–215.
- [16]. Miyazaki M, Hashimoto T, Fujii E, Tayama M, Kuroda Y. Infantile spasms: localized cerebral lesions on SPECT. *Epilepsia*. 1994; 35(5): 988–992.
- [17]. Villeneuve N, Soufflet C, Plouin P, Chiron C, Dulac O. Treatment of infantile spasms with vigabatrin as first-line therapy and in monotherapy: à propos of 70 infants *Arch Pediatr*. 1998; 5(7): 731–738
- [18]. Asano. E, Chugania. C, Juha sza. C, Muzika. O, Chugania. HT. Surgical treatment of West syndrome *Brain Dev*. 2005; 27: 135–140.
- [19]. Kwon. YS, Jun. YH. Topiramate monotherapy in infantile spasm *Yonsei Med J*. 2006; 47(4): 498–504.
- [20]. Naito E, Ito M, Yokota I, et al. Gender-specific occurrence of West syndrome in patients with pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Neuropediatrics*. 2001;32:295–298

- [21]. Desguerre I, Pinton F, Nabbout R, et al. Infantile spasms with basal ganglia MRI hypersignal may reveal mitochondrial disorder due to T8993G MT DNA mutation. *Neuropediatrics*. 2003;34:265–269.
- [22]. Wu XR, Ling Q. Pediatric nervous system diseases: basics and clinical aspects [in Chinese]. Beijing: People's Health Co;2000.
- [23]. Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. The descriptive epidemiology of infantile spasms among Atlanta children. *Epilepsia*. 1999;40:748–751.
- [24]. Luthvigsson P, Olafsson E, Sigurthardottir S, Hauser WA. Epidemiologic features of infantile spasms in Iceland. *Epilepsia*. 1994; 35:802–805.
- [25]. Bednarek N, Motte J, Soufflet C, Plouin P, Dulac O. Evidence of late onset infantile spasms. *Epilepsia*. 1998;39:32–39
- [26]. Wong M, Trevethan E. Infantile spasms. *Pediatr Neurol* 2001;24:89–98.
- [27]. Riikonen R. Epidemiological data of West syndrome in Finland. *Brain Dev* 2001;23:539–41.
- [28]. Cowan LD, Hudson LS. The epidemiology and natural history of infantile spasms. *J Child Neurol* 1991;6:355–64.
- [29]. Lux AL, Osborne JP. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the west delphi group. *Epilepsia* 2004;45:1416–28.
- [30]. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE commission on classification and terminology 2005–2009. *Epilepsia* 2010;51:676–85.

- [31]. Go CY, Mackay MT, Weiss SK, Stephens D, Adams–Webber T, Ashwal S, et al. Evidence–based guideline update: medical treatment of infantile spasms: report of the guideline development subcommittee of the American academy of neurology and the practice committee of the child neurology society. *Neurology* 2012;78:1974–80.
- [32]. Rantala H, Putkonen T. Occurrence, outcome, and prognostic factors of infantile spasms and Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1999;40:286–9.
- [33]. Kurokawa T, Goya N, Fukuyama Y, Suzuki M, Seki T, Ohtahara S. West syndrome and Lennox–Gastaut syndrome: a survey of natural history. *Pediatrics* 1980;65:81–8.
- [34]. Kellaway P, Hrachovy RA, Frost Jr JD, Zion T. Precise characterization and quantification of infantile spasms. *Ann Neurol* 1979;6:214–8.
- [35]. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:3 89–99.
- [36]. King DW, Dyken PR, Spinks Jr IL, Murvin AJ. Infantile spasms: ictal phenomena. *Pediatr Neurol* 1985;1:213–8.
- [37]. Dulac O. What is West syndrome? *Brain Dev* 2001;23:447–52.
- [38]. Hakamada S, Watanabe K, Hara K, Miyazaki S. Brief atonia associated with electroencephalographic paroxysm in an infant with infantile spasms. *Epilepsia* 1981;22:285–8.
- [39]. Caraballo RH, Ruggieri V, Gonzales G, Cersosimo R, Gamboni B, Rey A, et al. Infantile spasms without hypsarrhythmia: a study of 16 cases. *Seizure* 2011;20:197–202.

- [40]. Lux AL. Is hypsarrhythmia a form of non-convulsive status epilepticus in infants? *Acta Neurol Scand Suppl* 2007;186:37-44.
- [41]. Lombroso CT, Fejerman N. Benign myoclonus of early infancy. *Ann Neurol* 1977;1:138-43.
- [42]. Dravet C, Giraud N, Bureau M, Roger J, Gobbi G, Dalla Bernardina B. Benign myoclonus of early infancy or benign nonepileptic infantile spasms. *Neuropediatrics* 1986;17:33-8.
- [43]. Kossoff EH. Infantile spasms. *Neurologist* 2010;2:69-75.
- [44]. Dulac O, Chugani HT, Dalla Bernardina BD. Overview. In: Dulac O, Chugani HT, Dalla Bernardina B, eds. *Infantile spasms and West syndrome*. London: WB Saunders 1994: pp. 1-5.
- [45]. Riikonen R. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics* 1982;13: 14-23.
- [46]. Paciorkowski AR, Thio LL, Dobyns WB. Genetic and biologic classification of infantile spasms. *Pediatr Neurol* 2011;45:355-67.
- [47]. Commission and Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Workshop on infantile spasms. *Epilepsia* 1992;33:195.
- [48]. Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, Tassinari C, Van Emde Boas W, Engel Jr J. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001;42: 1212-8

- [49]. Osborne JP, Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, et al. The underlying etiology of, infantile spasms (West syndrome): information from the United Kingdom infantile spasms study (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsia* 2010;516:2168–74.
- [50]. Suleiman J, Brenner T, Gill D, Troedson C, Sinclair AJ, Brilot F. Immune-mediated steroid-responsive epileptic spasms and epileptic encephalopathy associated with VGKC-complex antibodies. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:1058–60.
- [51]. Glaze DJ, Hrachovy Ra, Frost JD, Kellaway P, Zion T. Prospective study of outcome of infants with infantile spasms treated during controlled studies OF ACTH and Prednisone. *J Pediatr*. 1988; 112: 389–396.
- [52]. Dulac O, Chiron C, Jambaque I, Plouin P, Raynaud. Les spasms infantiles *Semaine des hopitaux de Paris* 1987; 63(22): 1822–1830.
- [53]. Pavone L, Mollica F, Incorpora G, Pampiglione G. Infantile spasms syndrome in monozygotic twins. *Arch Dis Child* 1980; 55:870–2.
- [54]. Pavone L, Mollica F, Incorpora G, Pampiglione G. Infantile spasms syndrome in monozygotic twins. A 7-year follow-up. *Ital J Neurol Sci* 1985;6(4):503–6.
- [55]. Coppola G, Grosso S, Verrotti A, D’Aniello A, Pascotto A. Simultaneous onset of infantile spasms in monozygotic twins. *Pediatr Neurol* 2010;43:127–30.
- [56]. Rugtveit J. X-linked mental retardation and infantile spasms in two brothers. *Dev Med Child Neurol* 1986;28:544–6.
- [57]. Dulac O, Feingold J, Plouin P, Chiron C, Pajot N, Ponsot G. Genetic predisposition to West syndrome. *Epilepsia* 1993;34: 732–7.

- [58]. Claes S, Devriendt K, Lagae L, Ceulemans B, Dom L, Casaer P, et al. The X-linked infantile spasms syndrome (MIM 308350) maps to Xp11.4-Xpter in two pedigrees. *Ann Neurol* 1997;42: 360-4.
- [59]. Ronce N, Raynaud M, Toutain A, Moizard MP, Colleaux L, Gendrot C, et al. Evidence for a new X-linked mental retardation gene in Xp21-Xp22: clinical and molecular data in one family. *Am J Med Genet* 1999;83:132-7.
- [60]. Reiter E, Tiefenthaler M, Freillinger M, Bernert G, Seidl R, Hauser E. Familial idiopathic West syndrome. *J Child Neurol* 2000;15:249-52.
- [61]. Tao J, Van Esch H, Hagedorn-Greiwe M, Hoffmann K, Moser B, Raynaud M, et al. Mutations in the X-linked cyclindependent kinase-like 5 (CDKL5/STK9) gene are associated with severe neurodevelopmental retardation. *Am J Hum Genet* 2004;75:1149-54.
- [62]. Kato M, Saitoh S, Kamei A, Shiraishi H, Ueda Y, Akasaka M, et al. A longer polyalanine expansion mutation in the ARX gene causes early infantile epileptic encephalopathy with suppressionburst pattern (Ohtahara syndrome). *Am J Hum Genet* 2007; 81:361-6.
- [63]. Hemminki K, Li X, Johansson SE, Sundquist K, Sundquist J. Familial risks for epilepsy among siblings based on hospitalizations in Sweden. *Neuroepidemiology* 2006;27:67-73.
- [64]. Kato M, Das S, Petras K, Sawaishi Y, Dobyns WB. Polyalanine expansion of ARX associated with cryptogenic West syndrome. *Neurology* 2003;61:267-76.
- [65]. Kato M. A new paradigm for West syndrome based on molecular and cell biology. *Epilepsy Res* 2006;70(Suppl. 1): S87-95.

- [66]. Scheffer IE, Wallace RH, Phillips FL, Hewson P, Reardon K, Parasivam G, et al. X-linked myoclonic epilepsy with spasticity and intellectual disability: mutation in the homeobox gene ARX. *Neurology* 2002;59:348-56.
- [67]. Guerrini R, Moro F, Kato M, Barkovich AJ, Shiihara T, McShane MA, et al. Expansion of the first PolyA tract of ARX causes infantile spasms and status dystonicus. *Neurology* 2007; 69:427-33.
- [68]. Wallerstein R, Sugalski R, Cohn L, Jawetz R, Friez M. Expansion of the ARX spectrum. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:631-4.
- [69]. Giordano L, Sartori S, Russo S, Accorsi P, Galli J, Tiberti A, et al. Familial Ohtahara syndrome due to a novel ARX gene mutation. *Am J Med Genet A* 2010;152A:3133-7.
- [70]. Weaving LS, Christodoulou J, Williamson SL, Friend KL, McKenzie OL, Archer H, et al. Mutations of CDKL5 cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet* 2004;75:1079-93.
- [71]. Elia M, Falco M, Ferri R, Spalletta A, Bottitta M, Calabrese G, et al. CDKL5 mutations in boys with severe encephalopathy and early-onset intractable epilepsy. *Neurology* 2008;71:997-9.
- [72]. Masliah-Plachon J, Auvin S, Nectoux J, Fichou Y, Chelly J, Bienvenu T. Somatic mosaicism for a CDKL5 mutation as an epileptic encephalopathy in males. *Am J Med Genet A* 2010; 152A:2110-1.
- [73]. Saletti V, Canafoglia L, Cambiaso P, Russo S, Marchi M, Riva D. A CDKL5 mutated child with precocious puberty. *Am J Med Genet A* 2009;149A:1046-51.
- [74]. Russo S, Marchi M, Cogliati F, Bonati MT, Pintaudi M, Veneselli E, et al.

- Novel mutations in the CDKL5 gene, predicted effects and associated phenotypes. *Neurogenetics* 2009;10:241–50.
- [75]. Ruggieri M, Pavone P, Scapagnini G, Romeo L, Lombardo I, Li Volti G, et al. The arystaless gene (ARX): one gene for many interneuronopathies. *Front Biosci* 2010;2:701–10.
- [76]. Kato M, Yamagata T, Kubota M, Arai H, Yamashita S, Nakagawa T, et al. Clinical spectrum of early onset epileptic encephalopathies caused by KCNQ2 mutation. *Epilepsia* 2013;54:1282.
- [77]. Deprez L, Weckhuysen S, Holmgren P, Suls A, Van Dyck T, Goossens D, et al. Clinical spectrum of early-onset epileptic encephalopathies associated with STXBP1 mutations. *Neurology* 2010;75:1159–65.
- [78]. Tohyama J, Akasaka N, Osaka H, Maegaki Y, Kato M, Saito N, et al. Early onset West syndrome with cerebral hypomyelination and reduced cerebral white matter. *Brain Dev* 2008;30: 349–55.
- [79]. Saitsu H, Kato M, Okada I, Orii KE, Higuchi T, Hoshino H, et al. STXBP1 mutations in early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern. *Epilepsia* 2010;51: 2397–405.
- [80]. Saitsu H, Tohyama J, Kumada T, Egawa K, Hamada K, Okada I, et al. Dominant-negative mutations in alpha-II spectrin cause West syndrome with severe cerebral hypomyelination, spastic quadriplegia, and developmental delay. *Am J Hum Genet* 2010; 86:881–91.
- [81]. Hamdan FF, Gauthier J, Dobrzeniecka S, Lortie A, Mottron L, Vanasse M, et al. Intellectual disability without epilepsy associated with STXBP1 disruption. *Eur J Hum Genet* 2011;19: 607–9.

- [82]. Ogiwara I, Ito K, Sawaishi Y, Osaka H, Mazaki E, Inoue I, et al. De novo mutations of voltage-gated sodium channel α 1 gene SCN2A in intractable epilepsies. *Neurology* 2009;73: 1046–53.
- [83]. Kurian MA, Meyer E, Vassallo G, Morgan NV, Prakash N, Pasha S, et al. Phospholipase C beta 1 deficiency is associated with early-onset epileptic encephalopathy. *Brain* 2010;133: 2964–70.
- [84]. Edvardson S, Baumann AM, Muhlendorff M, Stephan O, Kuss AW, Shaag A, et al. West syndrome caused by ST3Gal-III deficiency. *Epilepsia* 2013;54:e24–7.
- [85]. Roche-Martinez A, Gerotina E, Armstrong-Moron J, Sans- Capdevila O. Pineda M [FOXP1, a new gene responsible for the congenital form of Rett syndrome]. *Rev Neurol* 2011;52: 597–602.
- [86]. Striano P, Paravidino R, Sicca F, Chiurazzi P, Gimelli S, Coppola A, et al. West syndrome associated with 14q12 duplications harboring FOXP1. *Neurology* 2011;76:1600–2.
- [87]. Tohyama J, Yamamoto T, Hosoki K, Nagasaki K, Akasaka N, Ohashi T, et al. West syndrome associated with mosaic duplication of FOXP1 in a patient with maternal uniparental disomy of chromosome 14. *Am J Med Genet A* 2011;155A:2584–8.
- [88]. Sobreira N, Walsh MF, Batista D, Wang T. Interstitial deletion 5q14.3–q21 associated with iris coloboma, hearing loss, dental anomaly, moderate intellectual disability, and attention deficit and hyperactivity disorder. *Am J Med Genet A* 2009;149A: 2581–3.

- [89]. Le Meur N, Holder-Espinasse M, Jaillard S, Goldenberg A, Joriot S, Amati-Bonneau P, et al. MEF2 C haploinsufficiency caused by either microdeletion of the 5q14.3 region or mutation is responsible for severe mental retardation with stereotypic movements, epilepsy and/or cerebral malformations. *J Med Genet* 2010;47:22–9. (89)
- [90]. Novara F, Beri S, Giorda R, Ortibus E, Nageshappa S, Darra F, et al. Refining the phenotype associated with MEF2C haploinsufficiency. *Clin Genet* 2010;78:471–7.
- [91]. Zweier M, Gregor A, Zweier C, Engels H, Sticht H, Wohlleber E, et al. Mutations in MEF2C from the 5q14.3q15 microdeletion syndrome region are a frequent cause of severe mental retardation and diminish MECP2 and CDKL5 expression. *Hum Mutat* 2010;31:722–33.
- [92]. Bienvenu T, Diebold B, Chelly J, Isidor B. Refining the phenotype associated with MEF2C point mutations. *Neurogenetics* 2013;14:71–5.
- [93]. Ruggieri M, Iannetti P, Clementi M, Polizzi A, Incorpora G, Spalice A, et al. Neurofibromatosis 1 and infantile spasms. *Childs Nerv Syst* 2009;25:211–6.
- [94]. Topcu M, Saatci I, Haliloglu G, Kesimer M, Coskun T. Dglyceric aciduria in a six-month-old boy presenting with West syndrome and autistic behaviour. *Neuropediatrics* 2002;33(1): 47–50.
- [95]. Marshall CR, Young EJ, Pani AM, Freckmann ML, Lacassie Y, Howald C, et al. Infantile spasms is associated with deletion of the MAGI2 gene on chromosome 7q11.23–q21.11. *Am J Hum Genet* 2008;83:106–11.
- [96]. Nicita F, De Liso P, Denti FR, Papetti L, Ursitti F, Castronovo A, et al. The genetics of monogenic idiopathic epilepsies and epileptic encephalopathies. *Seizure* 2012;21:3–11.

- [97]. Low NL, Bosma JF, Armstrong MD. Studies on phenylketonuria. Arch Neurol Psychiatry. 1957;77:359.
- [98]. Zhongshu Z, Weiming Y, Yukio F, Cheng-LNing Z, Zhixing W. Clinical analysis of West syndrome associated with phenylketonuria. Brain Dev. 2001;23:552-557.
- [99]. Naito E, Ito M, Yokota I, et al. Gender-specific occurrence of West syndrome in patients with pyruvate dehydrogenase complex deficiency. Neuropediatrics. 2001;32:295-298. '20'
- [100]. Shah NS, Mitchell WG, Boles RG. Mitochondrial disorders: a potentially under-recognized etiology of infantile spasms. J Child Neurol. 2002;17:369-372.
- [101]. Desguerre I, Pinton F, Nabbout R, et al. Infantile spasms with basal ganglia MRI hypersignal may reveal mitochondrial disorder due to T8993G MT DNA mutation. Neuropediatrics. 2003;34:265-269. '21'
- [102]. Fukuyama Y. Studies on the etiology and the pathogenesis of flexor spasms in infancy [in Japanese]. Shinkei Kenkyu No Shimpo (Tokyo). 1960;4:861-891.
- [103]. Fukuyama Y. Clinical features of West syndrome [in Japanese]. Shonika Shinryo (Tokyo). 1965;28:1128-1139.
- [104]. Watson CW, Nigam MP, Paine RS. Electroencephalographic abnormalities in phenylketonuric oligophrenia. Neurology. 1968;18:203-207.
- [105]. Watanabe K. West syndrome: etiological and prognostic aspects. Brain Dev. 1998;20:1-8.

- [106].Mikaeloff Y, Plouin P, Dhondt J-L, Ponsot G, Dulac O. Clinical and EEG video-polygraphic features of epileptic spasms in a child with dihydropteridine reductase deficiency. Efficiency of hydro- cortisone. *Epileptic Disord.* 2000;2:213-217.
- [107].Wu XR, Ling Q. Pediatric nervous system diseases: basics and clinical aspects [in Chinese]. Beijing: People's Health Co;2000. '22'
- [108].Blau N, Barnes I, Dhondt JL. International database of tetrahydro-biopterin deficiencies. *J Inherit Metab Dis.* 1996;19:8-14.
- [109].Dhondt JL. Register of Tetrahydrobiopterin Deficiencies. Lille, France: Milupa; 1991:54-61. (109)
- [110].Van Schaftingen E. D-glycerate kinase deficiency as a cause of D-glyceric aciduria. *FEBS Lett.* 1989;243:127-131.
- [111].Wadman SK, Duran M, Ketting D, et al. D-Glyceric acidemia in a patient with chronic metabolic acidosis. *Clin Chim Acta.* 1976;71: 477-484.
- [112].Bonham JR, Stephenson TJ, Carpenter KH, et al. D(b)-Glyceric aciduria: etiology and clinical consequences. *Pediatr Res.* 1990; 28:38-41.
- [113].Fontaine M, Porchet N, Largilliere C, et al. Biochemical contribution to diagnosis and study of a new case of D-glyceric acidemia/ aciduria. *Clin Chem.* 1989;35:2148-2151.
- [114].Topcu M, Saatci I, Haliloglu G, Kesimer M, Coskun T. D-Glyceric aciduria in a six-month-old boy presenting with West syndrome and autistic behaviour. *Neuropediatrics.* 2002;33:47-50.
- [115].Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, et al. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. *J Pediatr.* 2002;140:321-327.

- [116].Klose DA, Kölliker S, Heinrich B, et al. Incidence and short-term outcome of children with symptomatic presentation of organic acid and fatty acid oxidation disorders in Germany. *Pediatrics*. 2002;110:1204–1211.
- [117].Fenton WA, Gravel RA, Rosenblatt DS. Chapter 94: disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In: Scriver CR, ed. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw-Hill; 2001–2009.
- [118].Nicolaidis P, Leonard J, Surtees R. Neurological outcome of methylmalonic acidemia. *Arch Dis Child*. 1998;78:508–512.
- [119].Guevara-Campos J, Gonzalez-de-Guevara L, Medina-Atopo M. Methylmalonic aciduria associated with myoclonic convulsions, psychomotor retardation and hypsarrhythmia. *Rev Neurol*. 2003; 36:735–737.
- [120].Aikoh H, Sasaki M, Sugai K, Yoshida H, Sakuragawa N. Effective immunoglobulin therapy for brief tonic seizures in methylmalonic acidemia. *Brain Dev*. 1997;19:502–505.
- [121].Erol I, Alehan F, Gumus A. West syndrome in an infant with vitamin B12 deficiency in the absence of macrocytic anaemia. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49:774–776.
- [122].Campeau PM, Valayannopoulos V, Touati G, et al. Management of West syndrome in a patient with methylmalonic aciduria. *J Child Neurol*. 2010;25:94–97.

- [123].Aldamiz-Echevarria Azuar L, Prats Vinas JM, Sanjurjo Crespo P, Prieto Perera JA, Labayru Echeverría MT. Infantile spasms as the first manifestation of propionic acidemia. *Ann Pediatr (Barc)*. 2005;63:548-550.
- [124].Harris DJ, Thompson RM, Wolf B, Yang BI. Propionyl coenzyme A carboxylase deficiency presenting as non-ketotic hyperglycemia. *J Med Genet*. 1981;18:156-157.
- [125].Mikati MA, Chaaban HR, Karam PE, Krishnamoorthy KS. Brain malformation and infantile spasms in a SCAD deficiency patient. *Pediatr Neurol*. 2007;36:48-50.
- [126].Dahl HM. Pyruvate dehydrogenase E1a deficiency: males and females differ yet again. *Am J Hum Genet*. 1995;56:553-557.
- [127].Robinson BH, MacMillan H, Petrova-Benedict R, Sherwood WG. Variable clinical presentation in patients with defective E1 component of pyruvate dehydrogenase complex. *J Pediatr*. 1987;111: 525-533.
- [128].Wada N, Matsuishi T, Nonaka M, Naito E, Yoshino M. Pyruvate dehydrogenase E1alpha subunit deficiency in a female patient: evidence of antenatal origin of brain damage and possible etiology of infantile spasms. *Brain Dev*. 2004;26:57-60.
- [129].Naito E, Ito M, Yokota I, et al. Concomitant administration of sodium dichloroacetate and thiamine in West syndrome caused by thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *J Neurol Sci*. 1999;171:56-59.
- [130].Brown RM, Dahl HM, Brown GK. X-chromosome localization of the functional gene for the E1 alpha subunit of the human pyruvate dehydrogenase complex. *Genomics*. 1989;4:174-181.

- [131].Jellinger K. Neuropathological aspects of infantile spasms. *Brain Dev.* 1987;9:349–357.
- [132].Meencke HJ, Gerhard C. Morphological aspects of aetiology and the course of infantile spasms (West syndrome). *Neuropediatrics.* 1985;16:59–66.
- [133].Chugani HT, Shields WD, Shewmon DA, Olson DM, Phelps ME, Peacock WJ. Infantile spasms: I. PET identifies focal cortical dys– genesis in cryptogenic cases for surgical treatment. *Ann Neurol.* 1990;27:406–413.
- [134].Gudin~o MA, Campistol J, Chavez B, Conill J, Herna´ndez S, Vila– seca MA. Hurler’s syndrome, West’s syndrome, and vitamin D– dependent rickets. *J Child Neurol.* 2002;17:149–151.
- [135].Uno H, Arya S. Neuronal and vascular disorders of the brain and spinal cord in Menkes kinky hair disease. *Am J Med Genet* 1987; 3(Suppl):367–377.
- [136].Tumer Z, Moller LB, Horn N. Mutation spectrum of ATP7A, the gene defective in Menkes disease. *Adv Exp Med Biol.* 1999;448: 83–95.
- [137].Kreuder J, Otten A, Fuder H, et al. Clinical and biochemical consequences of copper–histidine therapy in Menkes disease. *Eur J Pediatr.* 1993;152:828–832.
- [138].Bahi–Buisson N, Kaminska A, Nabbout R, et al. Epilepsy in Menkes disease: analysis of clinical stages. *Epilepsia.* 2006;47: 380–386.
- [139].Dhamija R, Mack KJ. A 2–day–old baby girl with encephalopathy and burst suppression on EEG. Nonketotic hyperglycinemia. *Neu– rology.* 2011;77:16–19.

- [140].Mikati MA, Trevathen E, Krishnamoorthy KS, Lombroso CT. Pyridoxine-dependent epilepsy: EEG investigations and long-term follow-up. *Electroenceph Clin Neurophysiol*. 1991; 78: 215–222.
- [141].Krishnamoorthy KS. Pyridoxine-dependency seizures: Report of a rare presentation. *Ann Neurol*. 1983;13:103–104.
- [142].Roger. J, Bureau. M, Dravet. CH, Genton. P, Tassinari. CA, Wolf. P. Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent.4ème éd. Marseille, John libbey Eurotext 2005; pp.53_72.
- [143].Ohtsuka. Y, Murashima. I, Asano. T, Oka.E, and Ohtahara. S. Partial Seizures in West Syndrome *Epilepsia*. 1996; 37(11): 1060–1067. (143)
- [144].Curatolo. P, Seri. S, Verdecchia. M, Bombardieri. R. Infantile spasms in tuberous sclerosis complex *Brain Dev*. 2001; 173: 502–507.
- [145].Watanabe. K West syndrome: etiological and prognostic aspects *Brain Dev*. 1998; 20: 1–8.
- [146].Cusmai R, Ricci S, Pinard JM, Plouin P, Fariello G, Dulac O. West syndrome due to perinatal insults. *Epilepsia*. 1993; 34: 738–42.
- [147].Asanuma H, Wakai S, Tanaka T, Chiba. S. Brain tumors associated with infantile spasms *Pediatr Neurol*. 1995; 12(4): 361–4.
- [148].Riikonen R, Helsinki. Infectious disorders associated with infantile spasms *Neuropediatrics*. 1993; 24: 274–280.
- [149].Mackay MT, Weiss SK, Adams–Webber T, Ashwal S, Stephens D, Ballaban–Gill K, et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American academy of neurology and the child neurology society. *Neurology* 2004;62: 1668–81.

- [150]. Riikonen R. The latest on infantile spasms. *Curr Opin Neurol* 2005;18:91–5.
- [151]. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion 2007. *Epileptic Disord* 2007;9:353–412.
- [152]. Stafstrom CE, Arnason BG, Baram TZ, Catania A, Cortez MA, Glauser TA, et al. Treatment of infantile spasms: emerging insights from clinical and basic science perspectives. *J Child Neurol* 2011;26:1411–21
- [153]. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, et al. The United Kingdom infantile spasms study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1773–8.
- [154]. Brodie SE. Screening for vigabatrin (sabril $\rightarrow$) retinal toxicity in children. *Ophthalmic Genet* 2011;32:193–5.
- [155]. Chandra S, Bhavé A, Bhargava R, Kumar C, Kumar R. West syndrome: response to valproate. *Front Neurol* 2012;3: 166–71.
- [156]. Pavone L, Incorpora G, La Rosa M, Li Volti S, Mollica F. Treatment of infantile spasms with sodium valproate acid. *Dev Med Child Neurol* 1981;23:454–61.
- [157]. Suzuki Y. Zonisamide in West syndrome. *Brain Dev* 2001;23: 658–61.
- [158]. J.- M. Cuisset , S. Joriot ,S. Auvin ,O. Gozé, F. Medjkane , A. Salloum , P. Delion , L. Vallée : « Neuropediatric approach to autism » – *Archives de Pédiatrie* Volume 12, Issue 12 , December 2005, Pages 1734–1741.
- [159]. Wong V. :« West syndrome– The university of Hong Kong experience ». *Brain and development* 2001, 23 :609– 615 .

- [160].Baba H, Toda K, Ono T, Honda R, Baba S. Surgical and developmental outcomes of corpus callosotomy for West syndrome in patients without MRI lesions. *Epilepsia*. 2018;00:1–9.
- [161].Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, Baram TZ, Bettis D, Dlugos DJ, et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia* 2010;51:2175–89.
- [162].Oleksii S, Solomon L. M, Aristeia SG. Inflammation in epi- leptic encephalopathies. *Adv Protein Chem Struct Biol* 2017; 108: 59–84.
- [163].Montelly TC, Iwasso MT, Peracoli MT, Moya NG. Cell- mediated and humoral immunity in West syndrome. *Arq Neuropsiquiatr* 1981; 39: 1–12.
- [164].Shandra O. Does activation of brain inflammatory signal- ing pathways contribute to the transition of WS to LGS? En: Donev R. *Protein Chemistry and Structural Biology. Stress and Inflammation in Disorders*. Cambridge, MA, USA: Elsevier 2017.