

LISTE DES ABREVIATIONS.....	28
LISTE DES TABLEAUX.....	29
LISTE DES FIGURES	30
INTRODUCTION.....	1
1 PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE SUR LES EPILEPSIES SYMPTOMATIQUES ET SUR LES HYPOMAGNESEMIES.....	3
1.1. Historique.....	4
1.2. Définitions.....	5
1.3. Epidémiologie.....	5
1.4. Classification	5
1.4.1. Classification des épilepsies	6
1.4.2. Classification des hypomagnésémies	7
1.5. Aspects étiologiques.....	7
1.5.1. Etiologies des épilepsies néonatales	7
1.5.2. Etiologies des hypomagnésémies	9
1.6. Pathogénie et physiopathologie	10
1.6.1. Métabolisme du magnésium et pathogénie de l’hypomagnésémie	10
1.6.2. Epilepsie et hypomagnésémie	12
1.7. Description clinique.....	17
1.7.1. Description clinique de l’hypomagnésémie	17
1.7.2. Description clinique des crises néonatales	19

1.8. Prise en charge d'une épilepsie néonatale secondaire à une hypomagnésémie	21
1.8.1. Buts	21
1.8.2. Moyens	21
1.8.3. Indications	23
1.8.4. Surveillance du traitement	25
2. DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL	27
2.1. Objectifs	27
2.2. Type d'étude.....	27
2.3. Cadre d'étude	27
2.4. Patients et méthodologie.....	27
2.4.1. Patients	27
2.4.2. Méthodologie	28
2.5. Commentaires	43
2.5.1. Diagnostic des crises néonatales	43
2.5.2. Manifestations	45
2.5.3. Traitement	47
2.5.4. Evolution-pronostic	52
CONCLUSION	58
ANNEXES	63
REFERENCES.....	66

LISTE DES ABREVIATIONS

- AIT : accident ischémique transitoire
- BAV : bloc auriculo-ventriculaire
- Ca^{2+} : ion calcium
- CRP : C Reactive Protein
- ECG : Electrocardiogramme/ Electrocardiographie
- EEG : Electroencéphalogramme/ Electroencéphalographie
- EMG : Electromyogramme
- ETF : échographie trans-fontanelle
- GABA : Acide gamma-amino-butyrique
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- L : Litre
- MAE : Médicament Anti-épileptique/ médication anti-épileptique
- mg : milligramme
- Mg^{2+} : ion magnésium
- mmol : Millimole
- NFS : Numération Formule Sanguine
- ng : nanogramme
- NMDA : N-méthyl D-aspartate
- PB : phénobarbital
- PHT : phénytoïne
- PTH : Parathormone
- SIADH : Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH
- SNC : Système Nerveux Central
- TDM : Tomodensitométrie
- TmPi :
- TPHA : Treponema pallidum haemagglutination assay
- VDRL : Venereal Disease Research Laboratory
- VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
- VS : Vitesse de Sédimentation
- δ GT : Gamma-Glutamyl-Transférerase

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Causes d'épilepsie du nouveau-né.....	8
Tableau 2: Causes de l'épilepsie du nourrisson.	9
Tableau 3: Etiologies des hypomagnésémies.	10
Tableau 4: Neurotransmission cérébrale excitatrice et inhibitrice chez l'adulte et le nouveau-né.....	15
Tableau 5: Séméiologie de l'hypomagnésémie.....	17
Tableau 6: Séméiologie des crises chez le nouveau-né et le nourrisson.	19
Tableau 7: Examens complémentaires nécessaires ou utiles pour le bilan d'une épilepsie.	20
Tableau 8: Principaux médicaments anti-épileptiques chez le nouveau-né.	21
Tableau 9: Traitement à orientation étiologique dans les crises néonatales d'origine métabolique.	24
Tableau 10 : Paramètres biochimiques sériques du Cas 2 de la famille N.....	34
Tableau 11 : Paramètres biochimiques sériques du Cas 3 de la famille N.....	39
Tableau 12 : Paramètres biochimiques sériques des parents de la famille N.....	41
Tableau 13: Paramètres biochimiques initiaux des Cas de la Famille N.	42
Tableau 14: Loci des hypomagnésémies primitives.....	45

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Réabsorption du magnésium et néphron.....	11
Figure 2: Pedegree de la famille N.....	Error! Bookmark not defined.
Figure 3: Modèle de synapse glutamatergique.....	63
Figure 4: Exictotoxicité: réactions moléculaires et cellulaires en cascade à partir de l'excitation glutaminergique au cours des crises et EDME.....	64



INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'épilepsie est une affection de déterminisme pluriel surtout chez le nouveau-né. Elle peut être primitive ou relever de conséquences d'une ou plusieurs causes plus générales sous-jacentes à identifier et à éradiquer pour maîtriser les crises. Au nombre de ces causes possibles d'épilepsie, les maladies métaboliques, notamment celles qui affectent le métabolisme du calcium et/ou du magnésium, constituent des sources potentielles de comitialité auxquelles le clinicien ne pense pas systématiquement. De même, en cas d'association de plusieurs désordres métaboliques, une difficulté essentielle réside dans la détermination de la responsabilité relative de chacun des différents troubles dans l'épileptogénèse. Ce dernier point est capital pour la stratégie de prise en charge car, il oriente la définition des objectifs thérapeutiques selon un ordre de priorité, la correction d'un trouble devant être relativement privilégiée par rapport à celle d'un autre coexistant.

Le but de ce travail est de rappeler au clinicien l'association possible chez le nouveau-né et le nourrisson, de crises épileptiques et d'hypocalcémie avec hypomagnésémie primaire en vue d'un diagnostic précoce et bien orienté pour une prise en charge adaptée avant la survenue des complications. Nous mettrons un accent dans ce travail sur les difficultés diagnostiques, mais aussi sur les aspects physiopathologiques indispensables pour une définition optimale de la stratégie thérapeutique.

Nous ferons dans un premier temps une revue de la littérature sur les épilepsies et les hypomagnésémies. Puis, nous ferons une présentation des observations des trois cas en étude. Enfin, nous analyserons les aspects diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs de nos patients en comparaison avec des résultats de travaux antérieurs.

PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE
SUR LES EPILEPSIES SYMPTOMATIQUES ET SUR
LES HYPOMAGNESEMIES

1. PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE SUR LES EPILEPSIES SYMPTOMATIQUES ET SUR LES HYPO-MAGNESEMIES

1.1. Historique

La connaissance scientifique en ce qui concerne la maladie de l'épilepsie s'est faite de manière irrégulière et discontinue au fil des siècles.

Les premiers concepts concernant l'épilepsie sont apparus dans la médecine ayurvédique de l'Inde et se seraient précisés et développés pendant la période védique entre 4500 et 1500 avant Jésus-Christ. Le Charaka Samhita (environ 400 avant Jésus-Christ.), plus ancien texte décrivant cette médecine référençait déjà les différents aspects de l'épilepsie (sous la dénomination de « apasmara » qui signifie « perte de conscience ») au niveau symptomatologique, étiologique, diagnostique et thérapeutique (OMS, Satyavati., 2003).

Hippocrate, vers 400 avant Jésus-Christ, dans un traité intitulé *Maladie sacrée* (nom donné à l'épilepsie à cette époque) propose le premier témoignage de la médecine rationnelle s'opposant aux théories médico-religieuses. Il écrit : « *Elle ne me paraît nullement plus divine que les autres maladies ni plus sacrée ... cette maladie a une origine naturelle et une cause déclenchante...* ». Dans une seconde partie, il expose ses propres vues sur l'origine de la maladie : « *Mais en fait, c'est le cerveau qui est responsable de cette affection* ».

Cependant, l'idée reconnaissant l'épilepsie comme étant un trouble du cerveau mettra plus de 2000 ans avant d'être acceptée. Ce n'est que dans la seconde moitié du 19^e siècle, sous l'impulsion des travaux de John Hughlings Jackson, que l'épilepsie passera définitivement au niveau scientifique, du champ de la psychiatrie à celui de la neurologie. Ensuite, grâce à l'avènement de l'électroencéphalogramme (EEG) et aux grands progrès pharmaceutiques, les auteurs du siècle suivant feront encore progresser la classification des types d'épilepsie (Lennox, Gastaut, Gibbs, etc.) de même que leur prise en charge.



1.2. Définitions

- Les crises épileptiques: ce sont des manifestations variées (motrices, sensitives, sensorielles, végétatives...) résultant de l'hyperactivité paroxystique d'un nombre plus ou moins grand de neurones cérébraux. Une crise épileptique isolée ou contemporaine d'une agression cérébrale aiguë n'entre pas dans le cadre de la maladie épileptique.

- Les épilepsies: ce sont des affections chroniques de causes diverses, caractérisées par la répétition spontanée de crises épileptiques. En grec, le mot « epilêpsis » ou « epilêpsia » signifie : « action de saisir, de mettre la main sur quelque chose, attaque, interception, arrêt soudain ». Il tire son origine du grec ancien : « επιλαμβάνειν » (epilambanein) qui signifie « attaquer ».

- L'hypomagnésémie : elle est définie par la diminution de la concentration plasmatique de magnésium en dessous de $0,74 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ (18 mg/L).

1.3. Epidémiologie

Problème de santé publique reconnu, l'épilepsie est une affection neurologique fréquente. L'épilepsie dans ses différentes formes touche près de 50 millions de personnes dans le monde, nourrissons, enfants, adolescents et adultes confondus. Sa prévalence est de 0,5 % à 0,8% dans les pays développés et 1,5% à 2% dans les pays en voie de développement avec de grandes disparités régionales. Son incidence est de 53 cas pour 100 000 habitants par an. La durée moyenne calculée de la maladie est de 6 à 10 ans. En période néonatale, les crises surviennent chez 1,8/1000 à 3,5/1000 naissances [82] avec un taux variable selon les facteurs de risques.

D'un point de vue étiologique, 30% des cas d'épilepsie sont d'origine génétique, 70% des cas d'épilepsie seraient acquis, dont la moitié ont une cause déterminée (hypoxie-ischémie per partum, traumatisme crânien, problème vasculaire...); pour les autres, les causes restent non élucidées.

1.4. Classification

1.4.1. Classification des épilepsies

Pour une unité de langage au plan universel, des classifications se sont imposées. Ainsi :

- En 1981, une classification reposant sur les aspects cliniques, distingue des crises épileptiques généralisées et partielles. Une crise partielle simple peut rester partielle, se complexifier, ou se généraliser secondairement en crise tonico-clonique.

- La classification de 1989 [107] est faite par syndromes prenant en compte les caractères électro-cliniques des crises, les étiologies et les évolutions. Son intérêt est dans le choix des thérapeutiques adaptées, sachant que l'on dispose actuellement d'une dizaine de traitements différents dont l'indication est fonction de ces syndromes, ce d'autant plus que certains médicaments peuvent aggraver certains types d'épilepsie. Ainsi, on distingue trois grands groupes étiologiques: idiopathique, symptomatique et cryptogénique. Les épilepsies idiopathiques atteignent l'enfant ou le jeune adulte, n'ont pas de cause organique, et répondent à un facteur génétique, plus ou moins confirmé. Les épilepsies symptomatiques traduisent des lésions cérébrales ou sont secondaires à des troubles métaboliques. Quant aux épilepsies cryptogéniques, elles sont présumées être secondaires à une cause qu'on ne peut identifier.

- En 2009, une révision de ces deux classifications a été faite afin d'actualiser la classification par rapport aux progrès apportés par la génomique, la neuro-imagerie moderne et les explorations fonctionnelles, lesquelles ont permis une amélioration considérable de la compréhension de l'épilepsie. L'objectif a été de développer une méthodologie et des concepts solides et cliniquement significatifs par la révision de la classification des épilepsies et des convulsions. Toutefois, ces modifications n'affectent pas profondément les éléments de la classification couramment utilisés par les praticiens.

– En raison des particularités de la symptomatologie des crises chez le nouveau-né, plusieurs méthodologies ont été utilisées ces dernières années pour classer les crises néonatales.

1.4.2. Classification des hypomagnésémies

On distingue deux entités majeures :

- les hypomagnésémies primitives : elles sont génétiques en rapport avec des anomalies des transporteurs du magnésium au niveau intestinal (défaut d'absorption) ou au niveau rénal (défaut de réabsorption).

- les hypomagnésémies secondaires: elles sont l'expression d'une affection sous-jacente et disparaissent avec la correction des désordres en cause.

1.5. Aspects étiologiques

1.5.1. Etiologies des épilepsies néonatales

Toutes les lésions cérébrales sont susceptibles d'entraîner des crises d'épilepsie mais à des degrés divers. Les accidents périnataux (anoxie, infection, traumatisme, hématome) sont fortement pourvoyeurs de crises d'épilepsie. L'arrêt brutal de certains médicaments (benzodiazépines par exemple) peut aussi être épileptogène. De plus, certains produits comme le camphre, mis en application cutanée sur un bébé, peuvent engendrer des convulsions. Enfin, les grands désordres métaboliques (hypoglycémie, hypocalcémie, hypomagnésémie ...) ou respiratoires (alcalose respiratoire) peuvent par eux-mêmes engendrer des crises mais aussi aboutir à des lésions cérébrales à l'origine d'une véritable épilepsie chronique. Cette épilepsie chronique induite va alors évoluer pour son propre compte et persister même après correction du désordre originel.

Les étiologies les plus fréquentes en fonction de l'âge (nouveau-né et nourrisson) sont présentées dans les tableaux 2 et 3. Le tableau 3 présente à titre de comparaison, les étiologies chez le nourrisson.

Tableau 1: Causes d'épilepsie du nouveau-né.

<p>Causes congénitales</p> <ul style="list-style-type: none">+ Hydrocéphalie+ Microcéphalie+ Anomalies chromosomiques<ul style="list-style-type: none">o Maladies métaboliqueso Malformations cérébrales congénitaleso Erreurs innées du métabolismeo Convulsions néonatales familiales bénignes+ Maladies neurovégétatives+ Convulsions néonatales bénignes+ Sevrage ou intoxication
<p>Causes périnatales</p> <ul style="list-style-type: none">+ Traumatisme obstétrical+ Anoxie néonatale+ Hémorragie intracrânienne <p>. Intracérébrale</p> <p>. Sous-durale, sous-arachnoïdienne, intraventriculaire.</p>
<p>Causes postnatales</p> <ul style="list-style-type: none">+ Infections du système nerveux central (toxoplasmose, rubéole,...) : <p>. Méningite</p> <p>. Encéphalite</p> <p>. Infection intrautérine</p> <ul style="list-style-type: none">+ Causes métaboliques <p>. Hypoglycémie</p> <p>. Hypocalcémie et/ou hypomagnésémie</p> <p>. Trouble hydro-électrolytique</p>

Tableau 2: Causes de l'épilepsie du nourrisson.

<p>✚ Etat de mal en contexte fébrile :</p> <p>Méningite</p> <p>Encéphalite</p> <p>Thrombophlébite</p>
<p>✚ Crise isolée ou en contexte fébrile (crise tonico-clonique hyperthermique)</p>
<p>✚ Crises en l'absence de contexte fébrile :</p> <p>Causes métaboliques ou troubles hydro-électrolytiques (hypocalcémie, hypomagnésémie, hyponatrémie ...)</p> <p>Encéphalopathies chroniques (héréditaires)</p> <p>Dysplasies cérébrales</p> <p>Hématome sous-dural</p> <p>Syndrome de West (spasmes en flexion) apparaissant avant l'âge de 18 mois</p>

1.5.2. Etiologies des hypomagnésémies

Les hypomagnésémies peuvent être primitives ou secondaires. Dans le premier cas, elles ont une expression précoce, entraînant une symptomatologie néonatale.

L'hypomagnésémie est rarement due à un défaut d'apport (nutrition artificielle mal équilibrée, par exemple), mais elle est le plus souvent en rapport avec une augmentation des pertes rénales ou digestives [31].

Les différentes causes des hypomagnésémies sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3: Etiologies des hypomagnésémies.

<p>Apport insuffisant</p>	<p>Malnutrition Nutrition parentérale inadaptée</p>
<p>Atteintes digestives <i>(défaut d'absorption ou augmentation des pertes)</i></p>	<p>Vomissements ou aspiration gastrique prolongée Diarrhées aiguës ou chroniques Fistules biliaires ou intestinales Malabsorption intestinale Pancréatites aiguës Cirrhose alcoolique</p>
<p>Pertes rénales</p>	<p>Anomalies congénitales de la réabsorption rénale de magnésium (syndromes de Bartter ou de Gitelman, acidose tubulaire rénale...) Intoxication éthylique aiguë ou chronique Hypophosphatémie, hypercalcémie Médicaments (diurétiques, cisplatine, aminosides, pentamidine, ciclosporine) Dialyse avec un bain pauvre en magnésium</p>
<p>Endocrinopathies <i>(fuite rénale et redistribution cellulaire)</i></p>	<p>Hyperparathyroïdie primaire Hypoparathyroïdie Diabète insulino-dépendant, acidocétose diabétique Hyperaldostéronisme primaire SIADH (Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH)</p>

1.6. Pathogénie et physiopathologie

1.6.1. Métabolisme du magnésium et pathogénie de l'hypomagnésémie

✚ Répartition

Le magnésium (Mg^{2+}) est par son abondance le second cation intracellulaire et le quatrième cation du corps humain. Il joue un rôle essentiel au sein de nombreuses réactions biologiques. Sa concentration sanguine (0,75 à 1,4 mmol/l) est équilibrée, en réponse à une absorption variable, grâce à des modifications de son excrétion urinaire. Dans le sérum, le magnésium existe principalement sous forme libre ionisée (55%). Environ 34% est lié aux protéines, les 11% restants forment des complexes avec différents agents, tels que les phosphates et les citrates.

Concernant le magnésium intracellulaire, moins de 10% est présent sous forme ionisée libre, considérée comme biologiquement active [100].

✚ absorption, sécrétion, réabsorption

Le site prédominant de l'absorption du magnésium est l'intestin grêle (120 mg); 20 mg supplémentaires sont absorbés par le côlon [1] et environ 40 mg sont sécrétés avec les sécrétions digestives.

Le magnésium est filtré et réabsorbé dans le rein (fig. 1) [97].

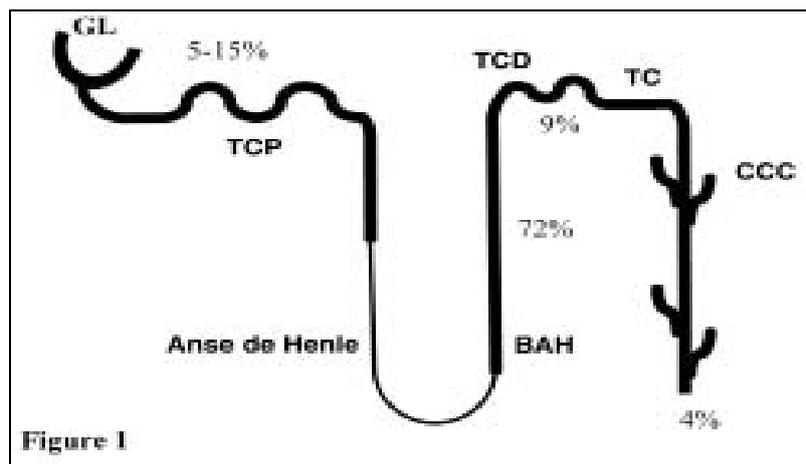


Figure 1: Réabsorption du magnésium et néphron.

(Gl = glomérule, TCP = tube contourné proximal, BAH = branche ascendante de l'anse de Henle, TC = tube collecteur, CCC = canal collecteur cortical).

Le déficit en magnésium peut résulter de deux mécanismes:

- soit une carence d'apport: par carence alimentaire ou par défaut d'absorption;
- soit une perte excessive: par perte rénale (tubulopathie), ou rarement une perte digestive.

L'hypomagnésémie quant à elle peut être en rapport avec une réelle déplétion en magnésium ou être en rapport avec un transfert intracellulaire du magnésium.

Il existe donc des hypomagnésémies sans déplétion en magnésium.

Actions cellulaires du magnésium

Le magnésium est un cation ubiquitaire dans le corps humain. Il est impliqué comme cofacteur dans plus de 300 réactions enzymatiques différentes (métabolisme énergétique, synthèse des protéines et des acides nucléiques, par exemple) [94]. Il influence le métabolisme des cellules musculaires, myocardiques et nerveuses ainsi que les transferts ioniques transmembranaires et intracellulaires.

Les désordres métaboliques dus à l'hypomagnésémie sont de plusieurs ordres :

- induction d'autres désordres électrolytiques (hypocalcémie, hyponatrémie, hyperkaliémie) par dysfonctionnement des pompes ioniques;
- perturbation indirecte du métabolisme calcique par diminution de la production de PTH (hypomagnésémie sévère) et/ou par résistance à son action au niveau des cibles (hypomagnésémie modérée). Dans ce dernier cas, la valeur sérique de PTH peut être augmentée ou normale [94]. Dans le premier cas, l'altération de la sécrétion de PTH est probablement secondaire aux effets de la déplétion intracellulaire en magnésium sur la fonction parathyroïdienne [94].

1.6.2. Epilepsie et hypomagnésémie

1.6.2.1. Neurophysiologie élémentaire de la décharge épileptique

✚ Bases de la décharge épileptique

La survenue d'une décharge épileptique suppose l'existence d'un trouble constitutionnel ou acquis de l'excitabilité neuronale.

Deux facteurs caractérisent les neurones épileptiques:

- *l'hyperexcitabilité*, définie comme la tendance d'un neurone à générer des décharges répétées en réponse à une stimulation ne provoquant habituellement qu'un seul potentiel d'action;
- *l'hypersynchronie*, définie comme la propriété d'un groupe de neurones à générer de façon synchrone des trains de potentiels.

Ces perturbations électrophysiologiques élémentaires peuvent être sous-tendues par diverses anomalies biochimiques qui modifient les propriétés intrinsèques des membranes neuronales :

- anomalies des canaux ioniques voltage-dépendants: sodiques, calciques ou potassiques,
- déficit des ATPases membranaires responsables du transport ionique,
- déficit de la neurotransmission inhibitrice médiée par le GABA,
- augmentation de la neurotransmission excitatrice médiée par les acides aminés excitateurs, tels que le glutamate ou l'aspartate. L'annexe 1 présente les différentes voies d'activité glutamatergique.

L'expression la plus élémentaire de la décharge épileptique sur l'électroencéphalogramme de surface est le complexe pointe-onde. La pointe résulte d'une somme de dépolarisations paroxystiques neuronales qui génèrent des bouffées de potentiels d'action. L'onde résulte de la somme des repolarisations des somas neuronaux par les courants sortants potassiques et les courants entrants chlorures, ces derniers étant liés à l'activation du récepteur GABA A.

L'onde lente pourrait être considérée comme l'expression électrophysiologique d'un phénomène protecteur visant à limiter la diffusion des décharges excitatrices.

Rôle de la neurotransmission excitatrice et inhibitrice

Une des manières de concevoir le phénomène épileptique est de postuler qu'il résulte d'un déséquilibre entre les systèmes excitateurs et inhibiteurs.

Le *neurotransmetteur excitateur* principal au sein du système nerveux central est le glutamate, qui agit sur trois types de récepteurs (N-méthyl-D-aspartate, kaïnate/AMPA et métabotropique).

Le *neurotransmetteur inhibiteur* principal est le GABA, qui agit sur deux types de récepteurs: GABA A et GABA B. La mise en jeu du récepteur GABA A active un canal ionique perméable aux ions chlore et détermine une réponse inhibitrice rapide [6] par hyperpolarisation de la membrane. Ce récepteur contient des sites de fixation pour son ligand mais aussi pour plusieurs autres molécules: benzodiazépines (BZ), barbituriques (BB), neurostéroïdes. Le flux ionique traversant la membrane peut ainsi être modulé par action sur la fréquence (BZ) ou sur le temps d'ouverture du canal ionique. L'activation du récepteur GABA B, récepteur métabotropique, ouvre un canal perméable aux ions potassium et détermine une réponse inhibitrice plus lente.

Chez le nouveau-né, l'immaturation du cerveau fait que certains circuits gabaergiques sont plutôt excitateurs [8]. Ceci est dû à un défaut de régulation de l'homéostasie du chlore dans le tissu cérébral immature [81]. Cette particularité entraînerait une plus grande susceptibilité du nouveau-né aux activités paroxysmiques [26], et pourrait aussi expliquer le fait que des molécules GABA-mimétiques [72] (phénobarbital par exemple) soient inefficaces dans certains cas chez le nouveau-né. Le tableau 4 compare les médiateurs excitateurs et inhibiteurs pour le cerveau du nouveau-né et celui de l'adulte.

Tableau 4: Neurotransmission cérébrale excitatrice et inhibitrice chez l'adulte et le nouveau-né.

Neurotransmetteurs	Adulte	Nouveau-né
NMDA (N méthyl-D aspartate)	Excitateur	Excitateur
AMPA (acide kaïnique)	Excitateur	Excitateur
GABA	inhibiteur	Excitateur

1.6.2.2. Magnésium et excitabilité neuromusculaire

- Effets du magnésium sur le système nerveux central

Les effets du magnésium sur le système nerveux central (SNC) ont fait l'objet de nombreuses controverses. Le magnésium est habituellement considéré comme un dépresseur du SNC et un coma peut être observé au cours d'une hypermagnésémie sévère. L'effet inhibiteur calcique du magnésium est retrouvé au niveau du SNC où il entraîne une vasodilatation artériolaire. Il a un effet inhibiteur sur les récepteurs de type NMDA (récepteurs glutamatergiques) et potentialise l'effet d'autres antagonistes comme la kétamine [48,61].

Néanmoins, l'effet anticonvulsivant propre du magnésium reste discuté et, par exemple, son efficacité certaine dans le traitement de l'éclampsie serait plutôt liée à ses effets sur la vascularisation cérébrale [7, 106].

- Transmission neuromusculaire et contractilité musculaire

Des concentrations élevées de magnésium bloquent la transmission neuromusculaire par au moins deux mécanismes : un blocage des canaux calciques de la membrane neuronale dont l'ouverture, secondaire à la dépolarisation, stimule la

libération d'acétylcholine, et une diminution de la sensibilité à l'acétylcholine des récepteurs musculaires post-synaptiques. Magnésium et calcium ont des effets opposés au niveau musculaire : une hypomagnésémie entraîne une hyperexcitabilité neuromusculaire, alors qu'une hypermagnésémie est responsable d'une paralysie progressive. En anesthésie par exemple, le magnésium potentialise l'action des curares non dépolarisants [32].

1.6.2.3. L'hypomagnésémie dans l'épileptogenèse

Le magnésium intervient directement et indirectement par le biais du calcium dans l'excitabilité cellulaire [22]. Cette fonction est en rapport avec son rôle dans l'activité des pompes ioniques membranaires. Ainsi, l'hypomagnésémie peut, indirectement par le biais d'une augmentation du calcium intracellulaire, être à l'origine d'une hyperactivité synaptique compatible avec l'épileptogenèse. En effet, au niveau présynaptique, l'augmentation de la concentration cytosolique de calcium entraîne de façon proportionnelle une exocytose des neuromédiateurs dans la fente synaptique. En marge de ce mécanisme indirect, il existe des mécanismes plus directs d'induction des crises par l'hypomagnésémie. Nombre de données expérimentales illustrent ce rôle. Nous en évoquerons ici deux. La suppression du magnésium (modèle 0 Mg²⁺) du milieu extracellulaire permet de générer des décharges épileptiformes de type interictales et ictales impliquant des événements GABAergiques dépolarisants [79]. Aussi, on a observé dans des tranches de tissu humain provenant de cortectomies à visée thérapeutique, que la diminution de la concentration extracellulaire de magnésium qui favorise l'expression des récepteurs NMDA (récepteurs glutamatergiques) provoque constamment l'apparition de décharges critiques [5]. Enfin, la déplétion en magnésium entraîne un dysfonctionnement de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase, avec genèse d'une instabilité du potentiel de repos. Le potentiel membranaire de repos tend alors vers le potentiel seuil entraînant donc un abaissement du seuil d'excitation, définissant ainsi une hyperexcitabilité.

1.7. Description clinique

1.7.1. Description clinique de l'hypomagnésémie

1.7.1.1. Sémiologie de l'hypomagnésémie

Sur le plan clinique, l'hypomagnésémie est le plus souvent latente. Sinon, selon la gravité de la déplétion magnésique, des manifestations neuromusculaires ou cardiovasculaires sont observées (tableau 5) [34].

Les signes cliniques d'une hypomagnésémie apparaissent en général en dessous de $0,5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$. Sur le plan biologique, une hypokaliémie et une hypocalcémie sont souvent associées à l'hypomagnésémie et participent à la genèse des troubles cliniques et électrocardiographiques. L'hypomagnésémie sévère s'accompagne d'une hypocalcémie souvent réfractaire à la supplémentation calcique.

Tableau 5: Sémiologie de l'hypomagnésémie.

Manifestations neuromusculaires	Crises épileptiques Fasciculations, myoclonies, tétanie Paralysie (hypomagnésémie profonde) Troubles du comportement : pleurs, agitation ou prostration
Manifestations cardiovasculaires	Troubles du rythme (torsades de pointes, tachycardie ventriculaire) Modifications de l'ECG (allongement de l'espace PR, modification de l'onde T) Spasme coronaire Hypertension artérielle
Désordres métaboliques	Hypokaliémie Hypocalcémie

1.7.1.2. Diagnostic

1.7.1.2.1. Clinique

Les signes d'hyperexcitabilité neuromusculaire sont la clé.

1.7.1.2.2. Paraclinique

1.7.1.2.2.1. Biochimie

- Exploration du pool magnésien

L'examen biochimique standard dans l'évaluation d'une dysmagnésémie est toujours le dosage plasmatique du magnésium (0,3% environ du pool total de magnésium) [27]. D'après plusieurs travaux, un déficit patent en magnésium peut être observé malgré une magnésémie normale; en revanche, une hypomagnésémie est habituellement associée à une réelle déplétion de l'organisme en magnésium. Face à une magnésémie normale, l'étude de l'excrétion urinaire du magnésium sur 24 heures, après une épreuve de charge, est préconisée pour rechercher une déplétion en magnésium : si le sujet sain excrète plus de 75% de la dose de charge, l'élimination urinaire devient inférieure à 50% lors d'un déficit magnésien [45].

Pour mieux apprécier le pool magnésien, le dosage intracellulaire du magnésium a été proposé. La mesure du magnésium total dans les érythrocytes [42] est plus simple, mais le dosage dans les cellules sanguines mononucléées (par exemple les lymphocytes) [44], encore en cours d'évaluation, pourrait être plus représentatif de la concentration intracellulaire de magnésium [39, 80].

- Autres dosages

Il faudra faire un bilan phosphocalcique au mieux, élargi (calcium, phosphates, parathormone, +/- vitamine D) avec un ionogramme sanguin. Ce bilan sérique retrouve souvent une hypocalcémie qui n'est pas constante [28] et une hypokaliémie réfractaire au traitement [105].

1.7.1.2.2.2. Autres examens

Ils sont orientés par la clinique:

- Electrocardiographie (ECG): allongement de QT et de ST ; onde T pointue et ample. En cas de sévérité, on peut avoir une fibrillation ventriculaire ou un bloc auriculo-ventriculaire (BAV).
- Electromyographie (EMG) : activité répétitive (doublet, triplet, salves)
- Electroencéphalographie (EEG) : dysrythmie lente (thêta, delta).

1.7.2. Description clinique des crises néonatales

1.7.2.1. Sémiologie des crises épileptiques chez le nouveau-né

Tableau 6: Sémiologie des crises chez le nouveau-né et le nourrisson.

Types de crises	Clinique	Corrélation EEG
Subtiles	Signes oculaires, battement paupières, déviation ou fixité du regard, clignement, apnées, « boxing », pédalage, mâchonnement, grimaces	50% des convulsions EEG: corrélation variable EEG: contributif si mouvements oculaires
Toniques	Rigidité, position de décérébration	5% des convulsions néonatales Corrélation variable
Cloniques	Mouvements saccadés répétitifs d'un membre ou hémi-face, uni ou multifocales (1 pieds + 1 main)	20- 30% des convulsions Forte corrélation de l'EEG
Myocloniques	Mouvements saccadés myocloniques « salaam » en spasme Myoclonies d'endormissement	15- 20% des convulsions EEG normal si convulsions focales ou endormissement

La durée des crises est variable, habituellement courte. Au maximum, l'« état de mal » (urgence médicale) qui est par définition un « état épileptique prolongé », implique la persistance des phénomènes épileptiques de façon prolongée, sans interruption ou intervalle de reprise de conscience.

La définition de l'état de mal ne comporte pas de notion de durée précise, les valeurs données par les différents auteurs, d'une demi-heure à une heure habituellement, étant décidées sur des bases opérationnelles.

La constitution de lésions post-critiques lors de crises prolongées dépend de facteurs associés : fièvre, accident vasculaire, traumatisme, lésion préexistante, caractère chronique de l'épilepsie [25].

Tableau 7: Examens complémentaires nécessaires ou utiles pour le bilan d'une épilepsie.

- Electroencéphalogramme (EEG)
- Urée, créatininémie, ionogramme sanguin
- Numération formule sanguine (NFS), vitesse de sédimentation (VS), Protéine C Reactive
- Calcémie, magnésémie
- Glycémie veineuse
- Imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale, tomodensitométrie (TDM), échographie trans-fontanelle (ETF)
- Sérologie syphilitique : TPHA, VDRL
- Sérologie VIH 1 et 2

1.7.2.1.1. Diagnostic différentiel des crises chez le nouveau-né et le nourrisson

- Les myoclonies du sommeil sont souvent difficiles à distinguer, en particulier chez le nouveau-né, au point qu'il peut être nécessaire de faire une polygraphie

pour l'affirmer [96]; chez l'enfant épileptique, il peut, soit persister des myoclonies épileptiques essentiellement dans le sommeil, soit apparaître des myoclonies en remplacement de crises préexistantes, spasmes en particulier.

- Les trémulations du nouveau-né: palper le membre animé du mouvement anormal: les clonies persistent à la palpation, tandis que les trémulations ne déplacent pas le membre maintenu.
- L'hyperekplexia produit chez le nouveau-né des secousses spontanées ou par stimulation de la pyramide nasale, ainsi que des accès toniques qui peuvent persister durant plusieurs minutes, avec une cyanose importante, mettant en danger la vie du nouveau-né si l'on ne lui fléchit pas la nuque pour arrêter l'accès [10].

1.8. Prise en charge d'une épilepsie néonatale secondaire à une hypomagnésémie

1.8.1. Buts

- Obtenir une rémission stable des crises,
- Corriger la magnésémie et les désordres hydroélectrolytiques induits,
- Traiter les complications.

1.8.2. Moyens

1.8.2.1. Traitement anticonvulsivant

Tableau 8: Principaux médicaments anti-épileptiques chez le nouveau-né.

Médicaments	Effets secondaires	Surveillance
Phénobarbital	Irritabilité ou prostration, confusion, ataxie, épilepsie-absence	Clinique
Valproate de sodium	Obnubilation, tremblement Hépatite, thrombopénie	Transaminases δ GT NFS (plaquettes +++)

Médicaments	Effets secondaires	Surveillance
Phénytoïne	Syndrome cérébello-vestibulaire, obnubilation, mouvements anormaux Gingivite hypertrophique, anémie	NFS Acide folique Hygiène bucco-dentaire
Carbamazépine	Diplopie, ataxie, somnolence Hépatite, aplasie médullaire	Transaminases δ GT NFS (plaquettes +++) Ionogramme
Diazépam Clonazépam	Hypotonie avec ataxie, somnolence, irritabilité	Clinique

1.8.2.2. Prise en charge de l'hypomagnésémie

- Réplétion en magnésium

Les formes les plus utilisées pour la voie orale chez le nouveau-né et le nourrisson sont le pidolate de magnésium (Magné B6*) et le lactate de magnésium (Mag 2*). La posologie habituelle est de 10-30 mg/kg/jour en une à trois prises par jour. Pour le traitement parentéral, le sulfate de magnésium, solution à 50% (dosée à 50 mg/mL) est utilisé à raison de 0,25 mL/kg en intramusculaire (I.M.).

- Réplétion calcique

Pour la supplémentation calcique, les formes les plus utilisées en situation aiguë sont le gluconate de calcium à 10% (ampoules de 10 mL contenant environ 90 mg de calcium-élément) et le chlorure de calcium à 10% (ampoules de 10 mL contenant chacune 182 mg de calcium-élément, rendant cette préparation nettement plus agressive pour les veines) ; le glubionate de calcium est disponible

en ampoules injectables et en préparation orale. Il est rapidement absorbé et bien toléré. Les formes parentérales sont réservées aux situations aiguës très symptomatiques.

Les dérivés de la vitamine D utilisés en complément à la supplémentation calcique sont la 1,25(OH)₂ vitamine D (Rocaltrol*) à la dose de 0,5 -1 µg/j, ou la 1-alpha-OH vitamine D (Unalpha*) à la dose de 1 à 2 µg/j.

1.8.3. Indications

1.8.3.1. Règles générales de prescription du traitement anticonvulsivant

Beaucoup d'interactions parfois imprévisibles font préférer les monothérapies. Certains antiépileptiques peuvent aggraver certains types de crise.

En dehors des épilepsies secondaires, le traitement des épilepsies est un traitement symptomatique. Pour les crises occasionnelles générées par un désordre ponctuel (hyperthermie, hypoglycémie, etc.) un arrêt précoce du traitement anticonvulsivant peut être envisagé après évaluation du risque de récurrence des crises. Dans les autres cas, l'on peut envisager un arrêt progressif du traitement au bout de 2 ans sans aucune crise.

L'efficacité n'est pas absolue et dépend de l'observance. En cas d'échec du traitement, il faut vérifier l'observance et les dosages sanguins. Si nécessaire, il faut changer de molécule, en préférant toujours une monothérapie. Puis proposer une association, d'abord avec les médicaments les plus anciens, puis en cas d'inefficacité, avec les nouveaux médicaments, encore que la tendance serait plutôt à l'association d'un ancien médicament avec un nouveau. Après échec d'une monothérapie bien conduite, la probabilité de mettre le patient en rémission avec une seconde monothérapie est très faible, d'où l'intérêt de passer rapidement à une bithérapie.

Un traitement à visée étiologique d'un désordre métabolique (tableau 9) ou autre cause identifiée et curable sera associé en cas de crises symptomatiques.

1.8.3.2. Prise en charge de l'épilepsie secondaire à une hypomagnésémie

La correction de l'hypocalcémie est la clé du traitement. L'initiation concomitante d'une réplétion en magnésium est capitale, mais la correction de la magnésémie peut être lente à obtenir. Cette réplétion sera parentérale en situation aiguë (et en cas de malabsorption), puis orale. Le traitement des crises s'impose surtout en cas d'état de mal. Par contre, le traitement antiépileptique de longue durée (3 mois à 18 mois) n'est justifié que lorsque les crises perdurent en dépit de la correction de l'hypocalcémie et malgré qu'aucune autre étiologie ne soit équiprobable. Cette persistance des crises épileptiques peut être en rapport avec une inobservance du traitement ou un délai de consultation ou de prise en charge adéquate long. En effet, la répétition des crises ou l'état de mal peut engendrer des lésions épileptogènes entretenant l'épilepsie.

Le tableau 9 présente le traitement de certaines crises d'origine métabolique dans les crises épileptiques néonatales.

Tableau 9: Traitement à orientation étiologique dans les crises néonatales d'origine métabolique.

	Traitement d'urgence	Traitement d'entretien
Glucose, solution à 10%	2 mL/kg I.V.	Jusqu'à 8 mg/kg/min I.V.
Gluconate de calcium, solution à 10% (dosée à 9,4 mg de Ca/mL)	2 mL/kg I.V. sur 10 minutes (18 mg Ca /kg)	8 mL/kg/jr I.V. (75 mg Ca /kg/jr)
Sulfate de magnésium, solution à 50% (dosée à 50 mg/mL)	0,25 mL/kg I.M.	0,25 mL/kg I.M. toutes les 12 h jusqu'à normalisation de la magnésémie
Pyridoxine	100 mg I.V.	

1.8.4. Surveillance du traitement

Un examen clinique régulier et un bilan biochimique explorant au minimum le métabolisme phosphocalcique et le pool magnésien, sont nécessaires. L'indication d'une EEG ne doit pas être systématique, mais orientée par l'évolution. La fréquence de ces examens est fonction de la sévérité du tableau et de la réponse thérapeutique lors de la première prise en charge. Cette fréquence sera mensuelle ou bimensuelle selon les cas.

De plus, il est souhaitable de faire pratiquer en début de traitement puis régulièrement un examen radiologique sans préparation et/ou une échographie de l'arbre urinaire, afin de s'assurer de l'absence de lithiase urinaire et de néphrocalcinose.

DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL

2. DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL

2.1. Objectifs

L'objectif de notre travail est d'étudier les caractéristiques cliniques, paracliniques et évolutives des enfants présentant des crises épileptiques secondaires à une hypomagnésémie congénitale.

2.2. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective concernant une famille suivie au Centre Hospitalier National d'Enfants Albert Royer (CHNEAR) de Fann (Dakar, Sénégal) entre Juillet 2005 et Mai 2009.

2.3. Cadre d'étude

Notre étude s'est déroulée au Centre Hospitalier National d'Enfants Albert Royer (CHNEAR) situé dans l'enceinte du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Fann.

Créé en 1982, c'est un centre hospitalier national de référence pédiatrique, de niveau 3, sur la pyramide sanitaire du Sénégal. Il dispense l'essentiel des soins médicaux destinés aux enfants (0 à 15 ans) et sert de cadre à la recherche et à la formation du personnel médical et paramédical.

Le CHNEAR comprend plusieurs services et offre des consultations spécialisées dont celles de neuropédiatrie et de génétique.

2.4. Patients et méthodologie

2.4.1. Patients

Notre étude porte sur trois enfants d'une même fratrie issus de parents cousins germains et qui ont présenté des crises néonatales. Ces enfants présentaient également tous une hypomagnésémie associée à une hypocalcémie et une hyperphosphorémie.

2.4.2. Méthodologie

Le recueil des données concernant les enfants a reposé sur :

- l'anamnèse : histoire de la maladie et antécédents (anténataux, périnataux, postnataux),
- l'examen clinique : sémiologie des crises épileptiques, signes associés,
- les résultats des investigations paracliniques (biochimie, biologie, électro-physiologie, imagerie cérébrale),
- les aspects thérapeutiques et évolutifs.

Observations

ARBRE GENEALOGIQUE DES CAS EN ETUDE

Notre fratrie est issue de parents, cousins germains. La figure 10 présente l'arbre généalogique de cette fratrie.

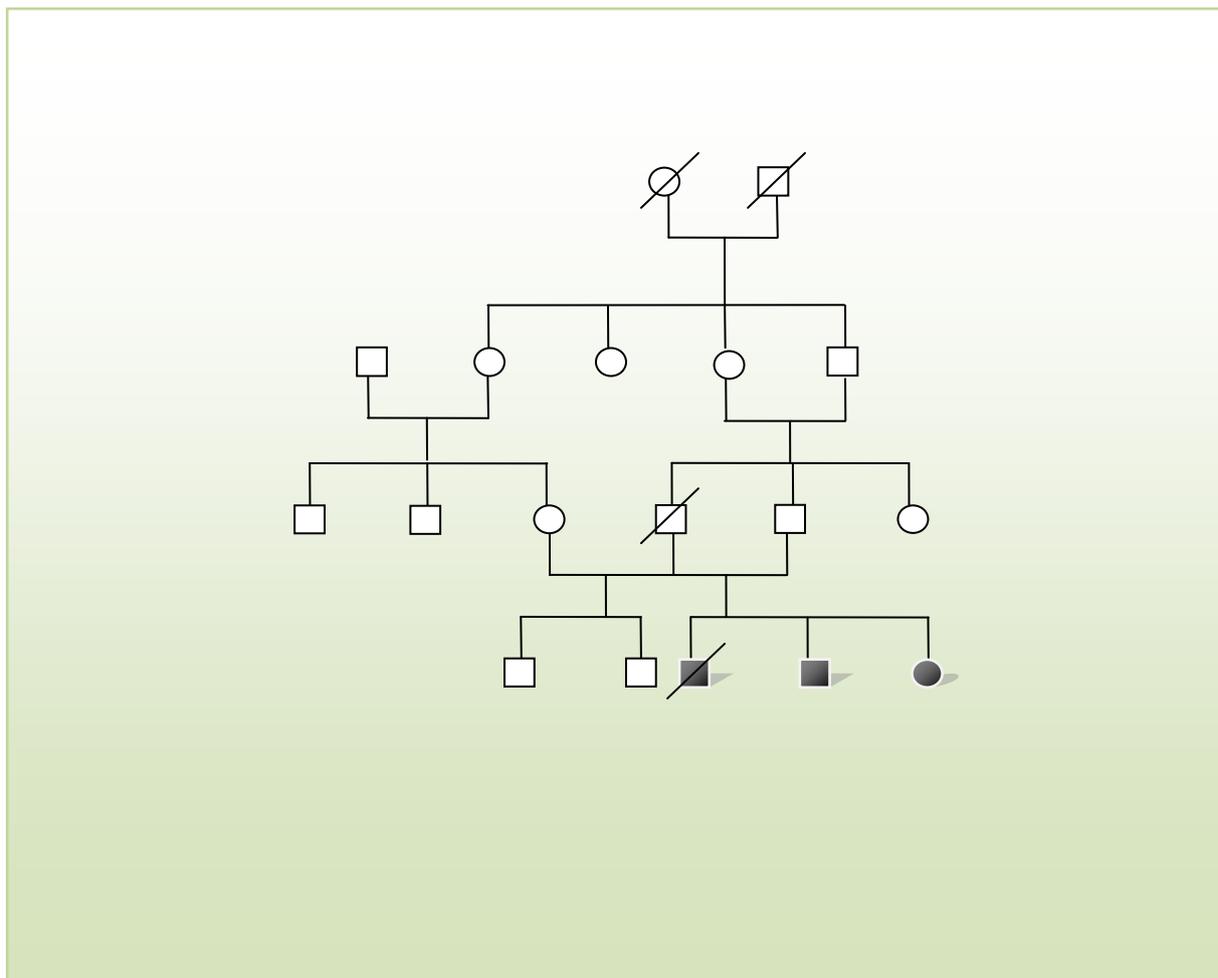


Figure 2: Pedegree de la famille N.

OBSERVATION N.1

Un garçon de 7 mois (Cas N.1) est reçu en consultation de neuropédiatrie le 11 Juillet 2005 pour des crises tonico-cloniques généralisées.

Dans ses antécédents, on notait qu'il était le troisième d'une fratrie utérine de trois enfants. La grossesse et l'accouchement se seraient déroulés normalement. Les parents étaient cousins germains.

La maladie aurait débuté en Janvier 2005 à l'âge de 15 jours, chez un enfant jusque là normal, par des convulsions généralisées tonico-cloniques entraînant une hospitalisation pendant une semaine.

Le bilan phosphocalcique fait à l'occasion révéla une hypocalcémie à 57 mg/L (88-100 mg/L) et une hyperphosphorémie à 50mg/L (30-50 mg/L). La glycémie et le bilan sanguin étaient normaux. Le dosage de la parathormone était à 5 ng/L (10-65 ng/L).

Un bilan phosphocalcique et le dosage de la parathormone effectués chez les deux parents étaient normaux.

Son électroencéphalogramme (EEG) mettait en évidence une souffrance cérébrale diffuse.

Il est mis sous phénobarbital (20 mg/jour), calcium 125 mg/jour et magnésium 50 mg/jour per os pendant trois semaines. Après la sortie, les crises persistèrent et le patient présenta une dermatite bipolaire.

Il est revu le 27 Avril 2005 avec au contrôle une normalisation de la calcémie à 88 mg/L tandis que la magnésémie était à 10 mg/L (16-22 mg/L). Il est alors mis sous calcium à 125 mg/jour, magnésium avec 2 ampoules/jour (soit 200 mg de magnésium/jour) et Phénobarbital à 20 mg/jour.

Le 11 Juillet 2005, il était vu en consultation de Neurologie pédiatrique devant la persistance des crises et l'absence d'acquisitions psychomotrices.

L'examen physique révéla un contact social pauvre (absence de poursuite oculaire et de sourire réponse), une hypotonie axiale, une hypertonie périphérique, un périmètre crânien à 44 cm. Le bilan phosphocalcique révéla une hypocalcémie et une hypomagnésémie. L'électroencéphalogramme standard mettait en évidence une souffrance cérébrale diffuse irritative. La tomодensitométrie cérébrale révéla une sévère atrophie cortico-sous-corticale à prédominance corticale et des calcifications des noyaux gris centraux.

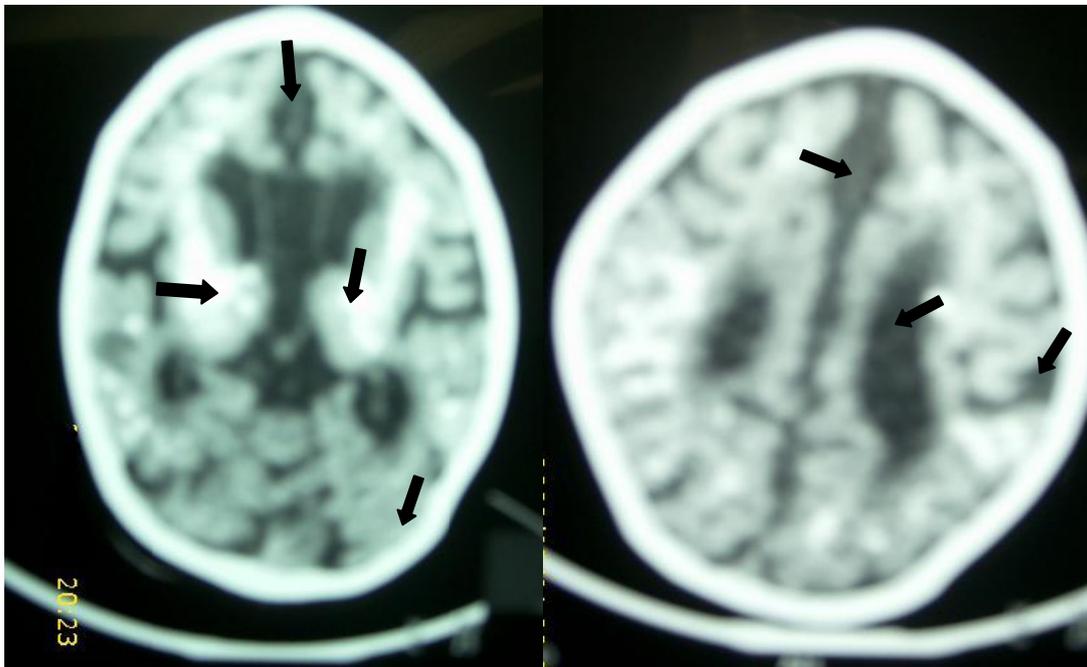
Il était mis sous acide valproïque à 150 mg/jour et un traitement calcium magnésium maintenu et renforcé, ce qui entraîna une très nette amélioration des

crises. La kinésithérapie initiée n'améliora pas sensiblement son tonus musculaire et sa tenue posturale.

Il décéda en Septembre 2005 à domicile dans des circonstances non précisées.

Tableau 9 : Paramètres biochimiques du Cas 1 de la famille N.

Date	Mg ²⁺	Ca ²⁺	P-	PTH
07/2005	↓	↓		
04/2005	10	88		
01/2005		57	50	5



Atrophie cortico-sous-corticale avec calcification des noyaux gris centraux (Cas 1)

OBSERVATION N.2

Un garçon de vingt-et-un (21) jours (Cas N.2) est reçu le 28 Août 2006 pour des convulsions subintrantes.

Les crises étaient partielles, motrices hémicorporelles gauches avec généralisation secondaire et évoluaient depuis le 25 Août 2006.

Dans ses antécédents, on notait que la grossesse était arrivée à terme. L'accouchement s'était déroulé sans difficulté et l'enfant était apparemment bien portant jusqu'à l'âge de vingt-et-un (21) jours où il avait commencé à convulser. Il était le quatrième d'une fratrie de quatre enfants dont deux vivants bien portants et un décédé (Cas de l'observation 1).

L'examen physique révélait un périmètre crânien à 39 cm, une impossibilité de téter, une léthargie et une hypotonie globale.

Le bilan phosphocalcique fait le 28 Août 2006 révélait une hypocalcémie à 71 mg/L (88-100 mg/L), une hyperphosphorémie à 88 mg/L (30-50 mg/L), une hypomagnésémie à 6 mg/l (17-25 mg/L), un taux de phosphatases alcalines normal. Le dosage de la parathormone effectué le 30 Août 2006 était de 8 ng/L (15-65 ng/L).

Le bilan phosphocalcique et le dosage de la parathormone étaient normaux chez les deux parents.

La protidémie était à 62 g/L, la natrémie, la kaliémie et la chlorémie étaient normales.

L'étude cytochimique du liquide céphalo-rachidien était normale.

L'électroencéphalogramme (EEG) standard mettait en évidence une souffrance hémisphérique irritative gauche.

La tomодensitométrie cérébrale était normale.

Sous traitement à base d'acide valproïque associé à du calcium, les crises cédèrent dans la journée du 28 Août 2006. Après 5 jours d'hospitalisation, le malade est libéré avec une ordonnance d'acide valproïque à 150 mg/jour, calcium à 125 mg/jour et magnésium à 200 mg/jour per os.

Il était par la suite revu régulièrement en consultation. Son développement posturo-moteur s'était normalement déroulé avec début d'acquisition du langage et il ne faisait plus de crises.

Des contrôles réguliers du bilan phosphocalcique étaient effectués.

Ils ne révélaient pas d'anomalies le 27 Novembre 2006.

L'on notait une hypocalcémie à 64 mg/l (88-100 mg/L) et une hypomagnésémie à 2 mg/L (17-25 mg/L) le 30 Mars 2007.

L'hypomagnésémie était persistante à 2 mg/L le 27 Avril, le 29 Mai et le 27 Juillet 2007 tandis que la calcémie et la phosphorémie étaient normales.

L'enfant avait refait un épisode de crises convulsives subintrantes le 26 Juin 2008 suite à un arrêt de la prise du calcium per os avec au contrôle une hypocalcémie et une hypomagnésémie. Il présentait par ailleurs un décalage du langage. Ce tableau avait motivé une hospitalisation neuropédiatrique pendant une semaine. A l'issue, une régression des acquisitions du langage préalables a été notée.

Le traitement par calcium est repris à la dose habituelle et la posologie de magnésium (Magné B6) était augmentée à 6 ampoules/jour (soit 600 mg/jour de magnésium) avec une rémission stable des crises.

Un bilan phosphocalcique de Mai 2009 révèle une persistance d'une hypomagnésémie à 2 mg/l (17-25 mg/L).

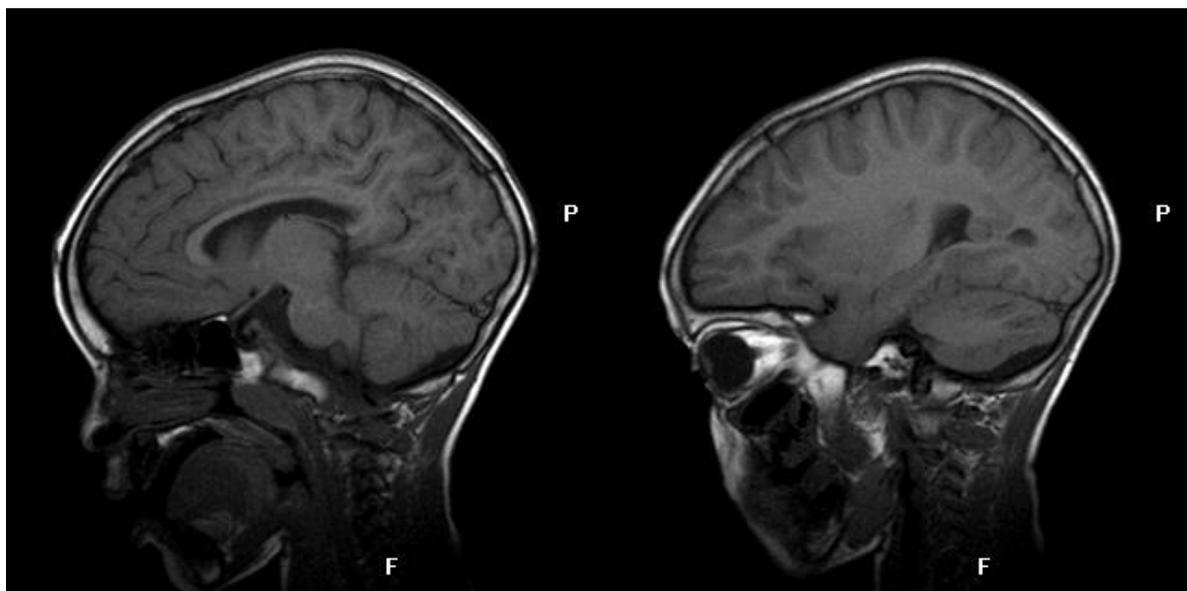
Il a été revu régulièrement en Novembre 2009, en Janvier, Avril puis Juillet 2010. Sur le plan clinique, il ne faisait plus de crises depuis novembre 2009, mais présente une régression du langage, des troubles du comportement avec hyperactivité, troubles attentionnels et hétéro-agressivité. Le bilan phosphocalcique reste normal de même que la protidémie avec une légère hypomagnésémie oscillant entre 10 et 14 mg/L.

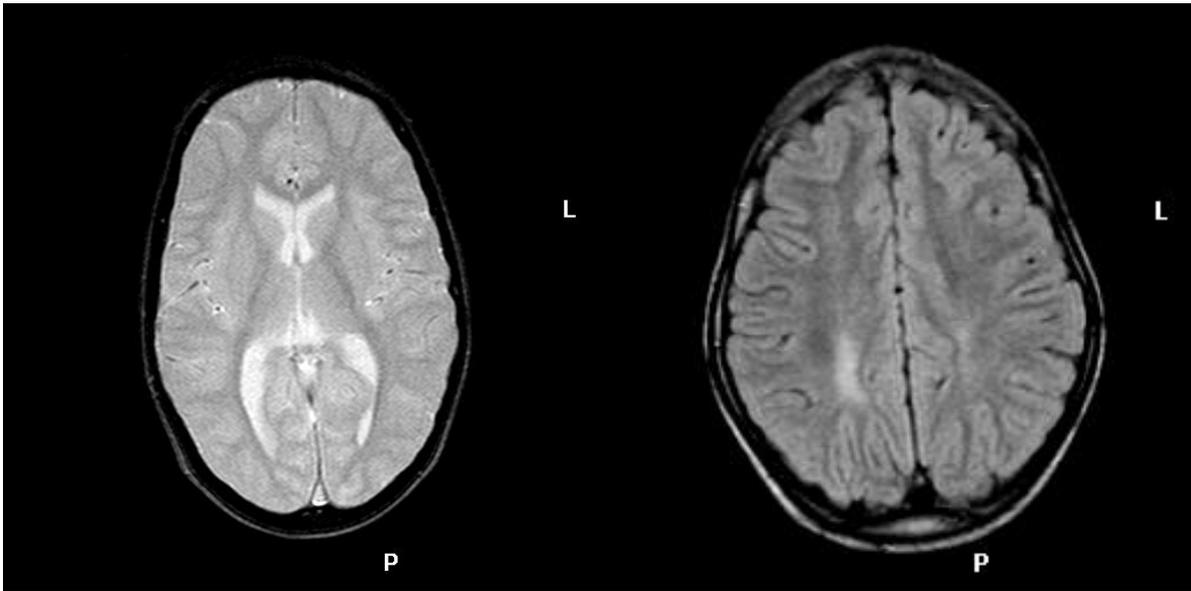
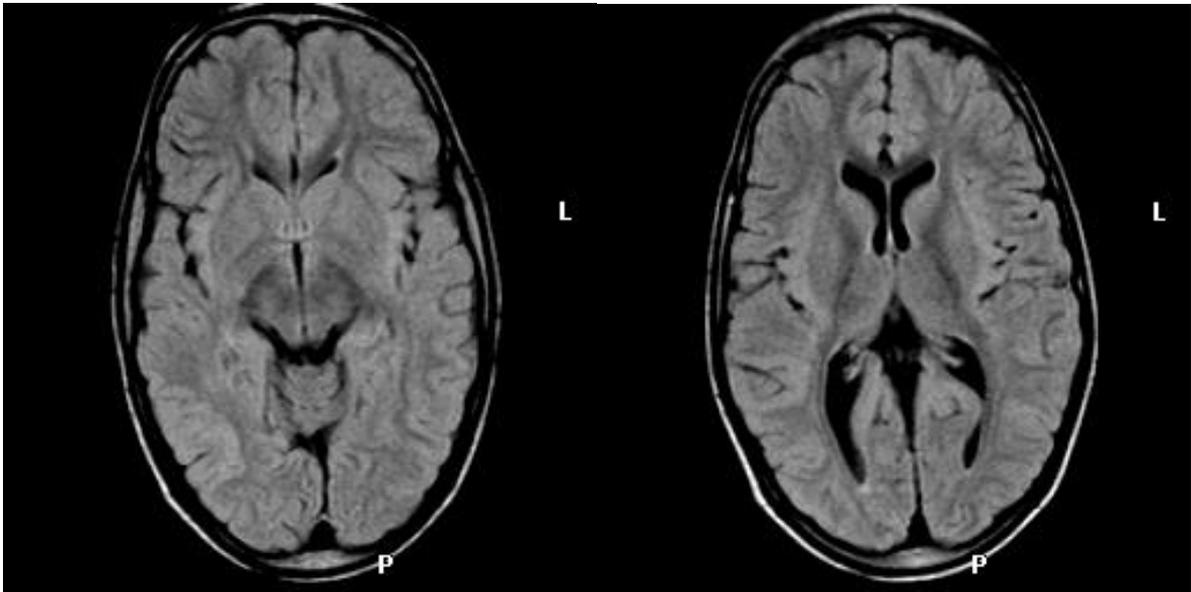
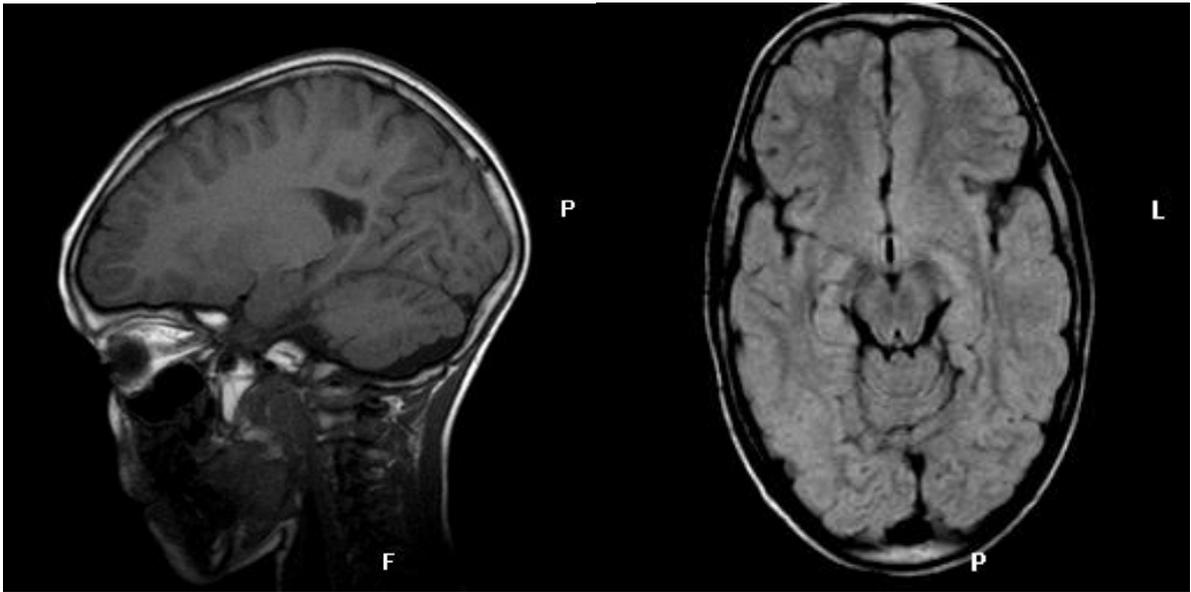
Une EEG réalisée a retrouvé une faible activité paroxystique frontale avec tendance à la généralisation secondaire dans un contexte infraclinique sur un fond de tracé de veille et de sommeil bien organisé. Le tableau 10 présente les résultats des bilans biochimiques du Cas 2. Une autre EEG réalisée en Décembre 2011 ne révèle pas d'anomalie sensible des tracés de veille et de sommeil. Une IRM cérébrale également réalisée en Décembre 2011 révèle une discrète atrophie corticale de même qu'une atrophie de l'hippocampe et une lésion isché-

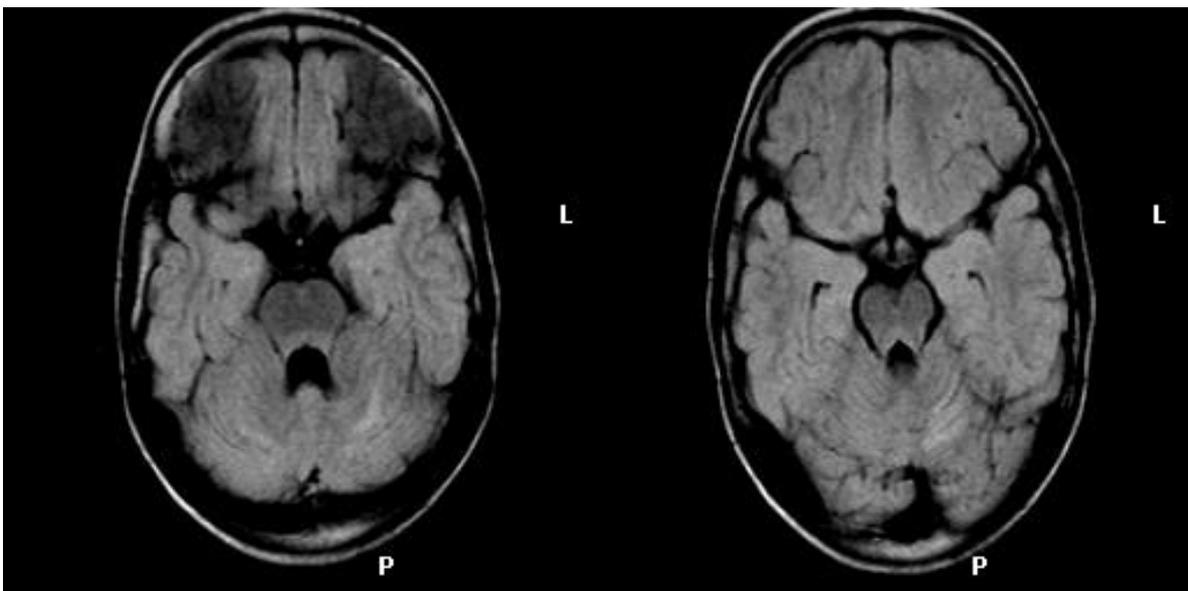
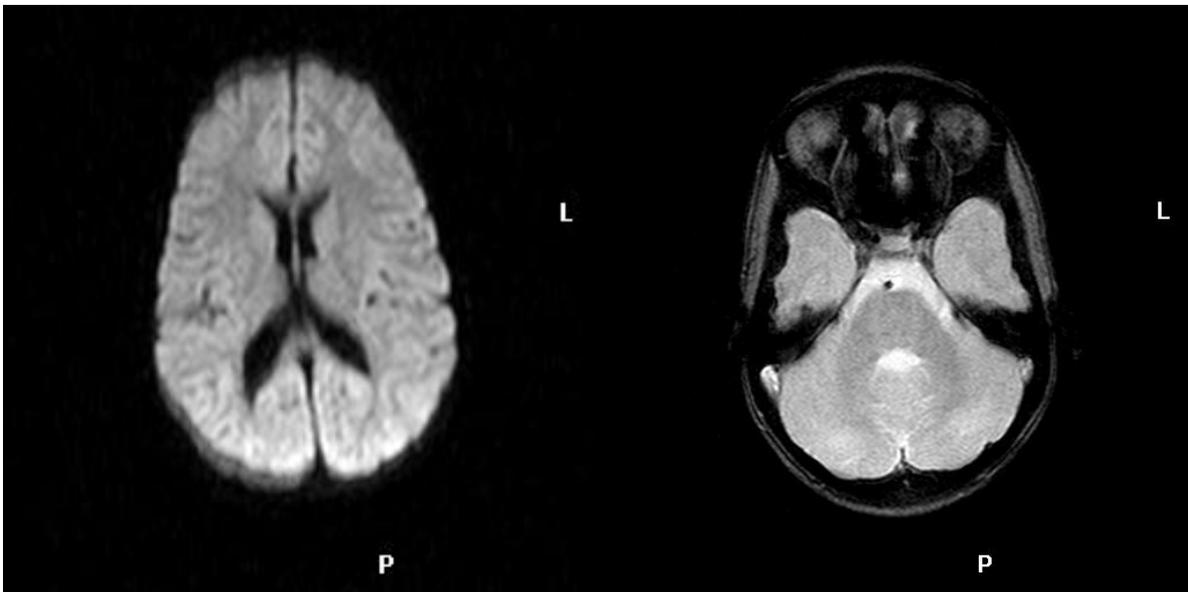
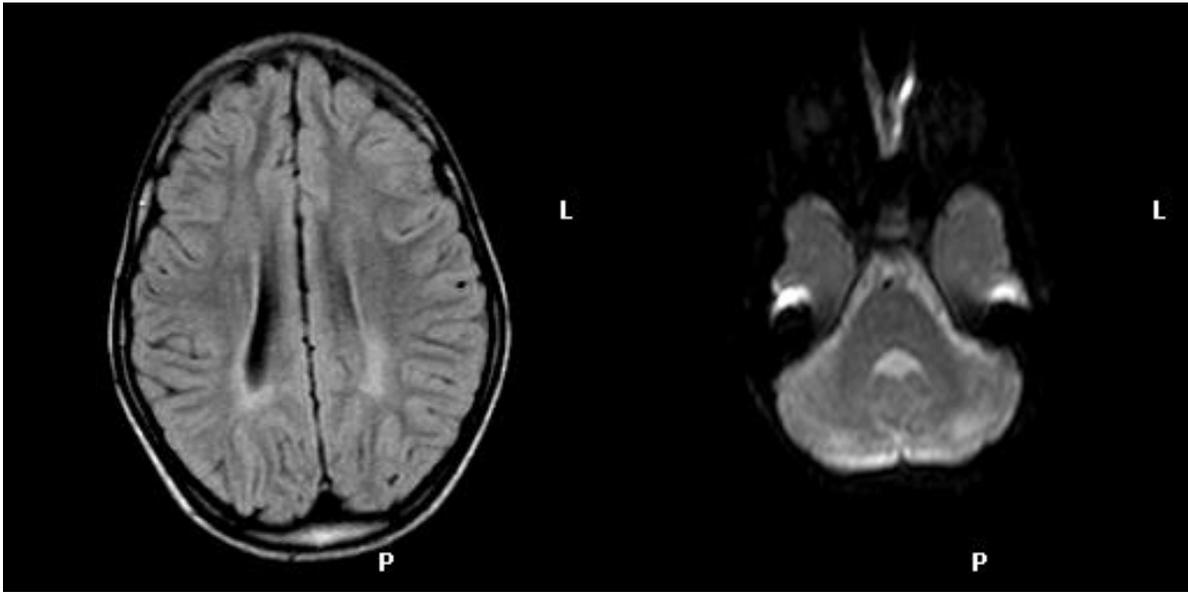
mique cérébelleuse gauche. Il bénéficie présentement d'un suivi psychiatrique au CHNEAR.

Tableau 10 : Paramètres biochimiques sériques du Cas 2 de la famille N.

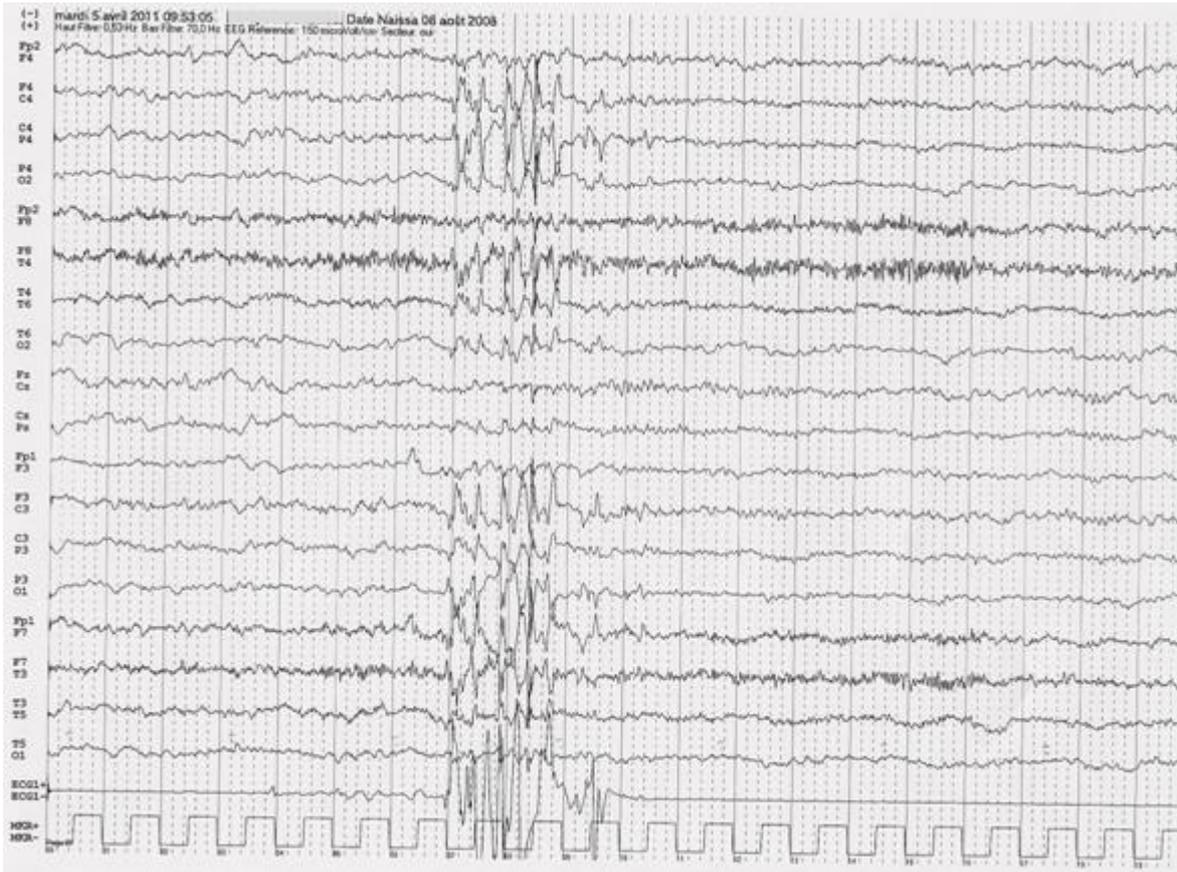
Date	Mg ²⁺ (mg/L)	Ca ²⁺	P-	PTH
07/2010	14	100	53	
04/2010	10	95	61	
01/2010	14	107	56	
11/2009	2	79		
05/2009	2	77	57	
01/2009	3	90	60	
09/2008	5	92	55	
06/2008	2	66	71	
12/2007	7	98	62	
07/2007	8	97	51	
05/2007	10	99	53	
04/2007	5	117	58	
03/2007	2	64	60	
11/2006		106	56	
08-09/2006	13,1 (N=18-21)	104 (N=90-107)		8 ng/L







IRM du Cas 2: Ischémie cérébelleuse, discrète atrophie, atrophie de l'hippocampe (3D)



EEG du Cas 2 (Avril 2011) : activité paroxystique frontale avec généralisation secondaire



EEG du Cas 2: tracé de sommeil dans les limites de la normale

OBSERVATION N.3

Une fille âgée d'un mois (Cas N.3) était reçue le 11 Novembre 2008 pour des convulsions cloniques généralisées.

Dans ses antécédents, on notait qu'elle était la sixième d'une fratrie utérine de quatre enfants dont les Cas 1 et 2. La grossesse et l'accouchement se seraient déroulés normalement.

L'enfant était apparemment bien portant jusqu'à l'âge d'un mois où elle a présenté des convulsions généralisées subintrantes pendant trois jours nécessitant une hospitalisation.

A l'admission, l'examen physique était normal avec un tonus normal. Le bilan biochimique révéla une hypocalcémie et une hypomagnésémie. La TDM cérébrale ne révéla aucune anomalie morphologique cérébrale.

L'enfant a été mise sous acide valproïque à 150 mg/jour, calcium à 125 mg/jour et magnésium à 200 mg/jour.

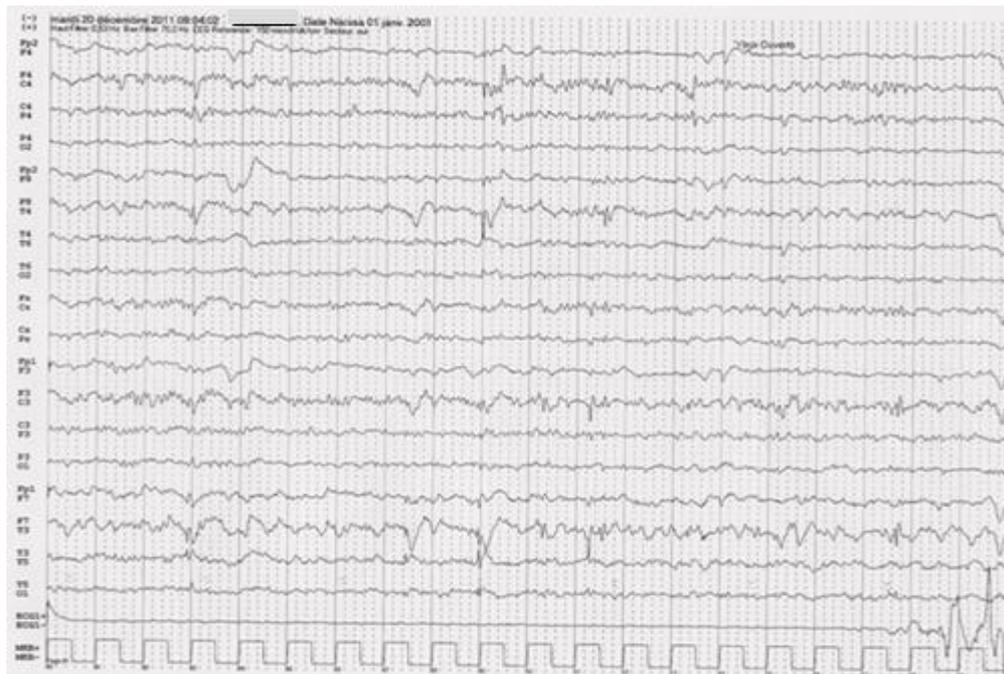
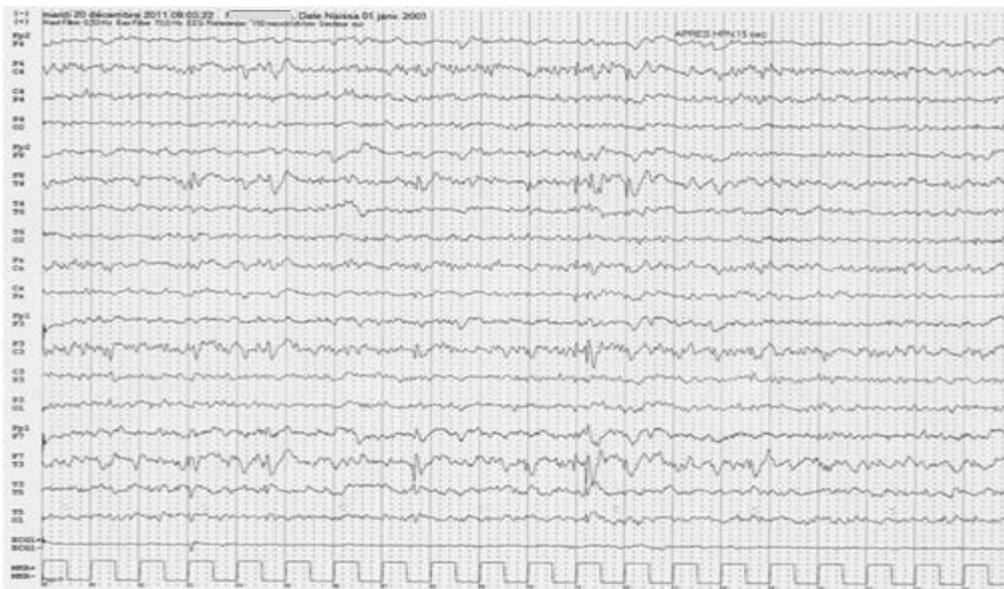
Les dosages de contrôle retrouvèrent un taux de parathormone 32 ng/l (15-65 ng/L) le 17 décembre 2008. Le 16 Décembre 2008, la calcémie était à 55 mg/l (78-106 mg/L), la magnésémie basse à 2 mg/l (16-23 mg/L).

Le 5 Janvier 2009, l'on note une calcémie à 97 mg/l (78-106 mg/L), une phosphorémie à 52 mg/l (30-50 mg/L), et une persistance de l'hypomagnésémie à 2 mg/l. La posologie du magnésium est alors portée à 400 mg/jour.

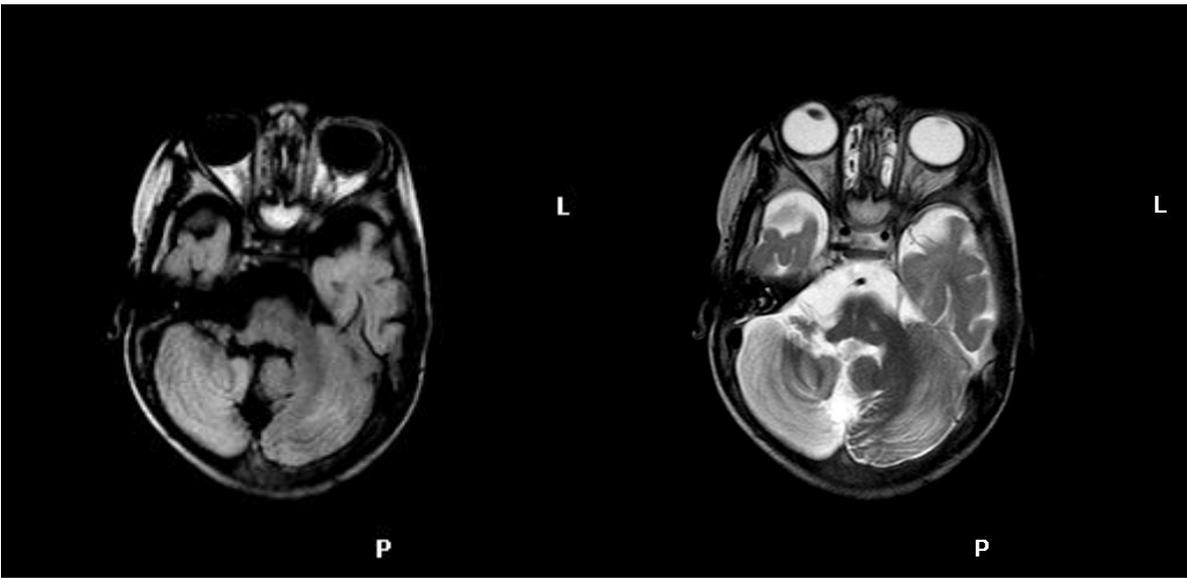
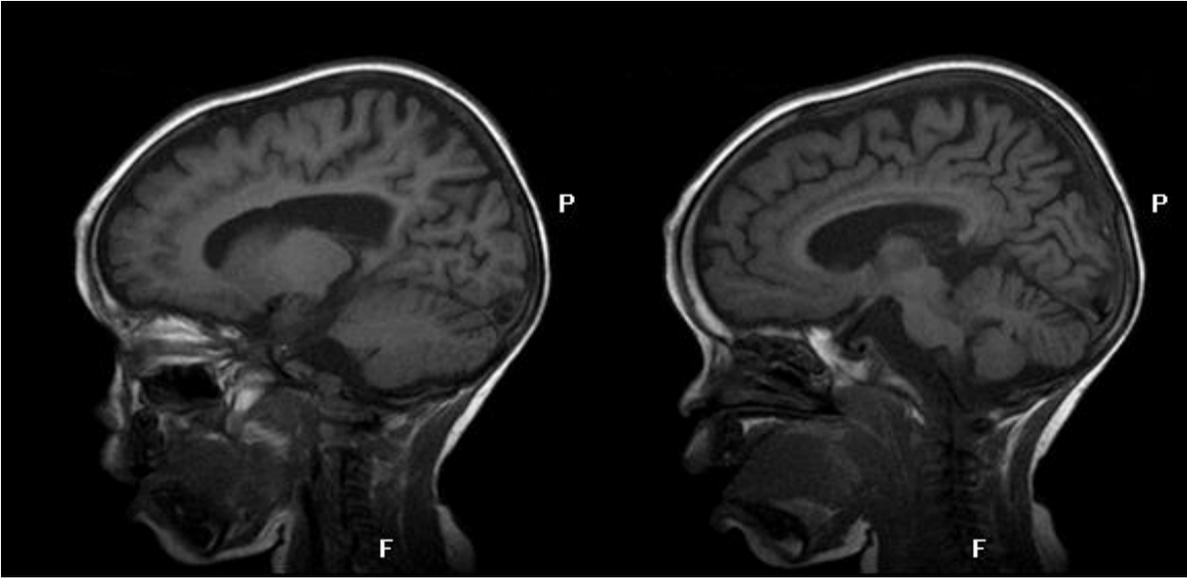
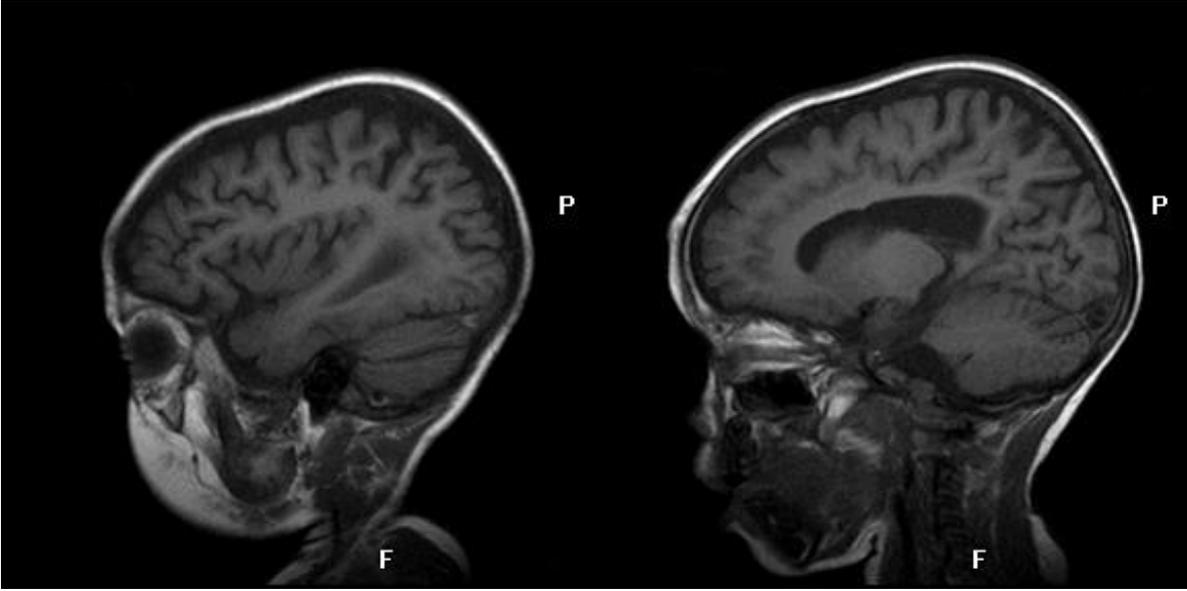
Elle a été régulièrement revue en Janvier, Avril et Juillet 2010. Elle se tient debout et se déplace avec appui et dit quelques mots isolés, mais ne peut émettre deux mots. Son périmètre crânien est à 46 cm en Avril 2010. Le bilan phosphocalcique et la protidémie étaient normaux tandis que persiste une hypomagnésémie à 3 mg/L. Une IRM cérébrale révèle une atrophie cérébrale et cérébelleuse à prédominance corticale avec des séquelles d'ischémie au niveau cérébelleux. En ce qui concerne l'atrophie cérébrale, les lobes temporaux paraissent sensiblement atteints. L'EEG réalisée dans le même cadre ne révèle aucune anomalie sur les tracés de veille et de sommeil.

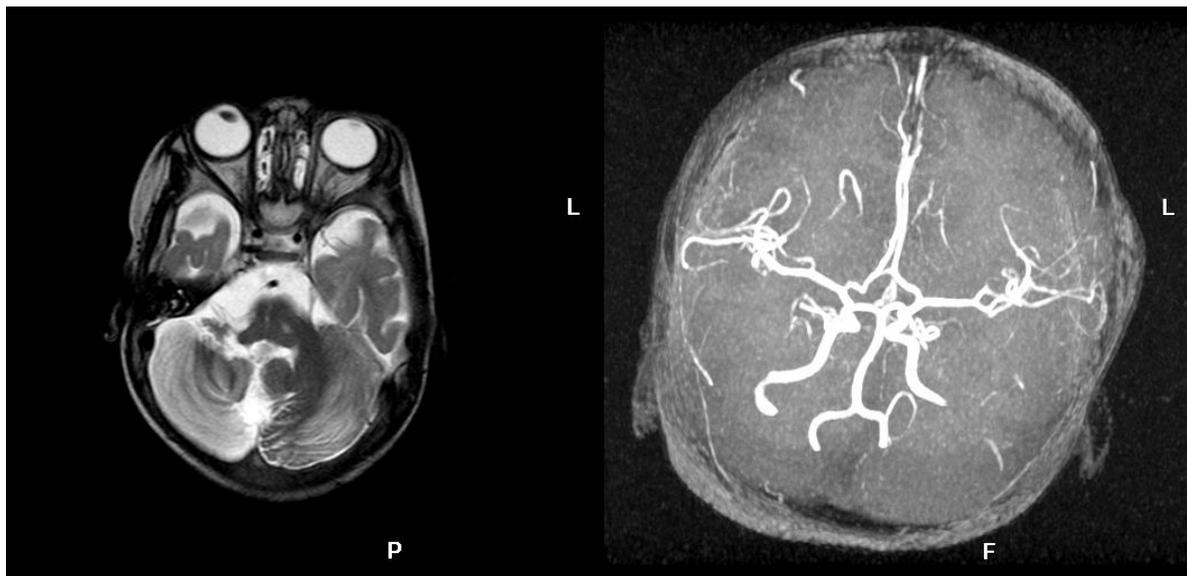
Tableau 11 : Paramètres biochimiques sériques du Cas 3 de la famille N.

Date	Mg2+ (mg/L)	Ca2+ (mg/L)	P- (mg/L)	PTH (ng/L)
08/2009	15	82	53	
05/2009	2	80	55	32
01/2009	2	97	52	
12/2008	2	55		



EEG de veille et de sommeil du Cas 3: tracé dans les limites de la normale





IRM du cas 3 (Atrophies cortico-sous-corticales cérébrale et cérébelleuse. * Atrophie du lobe temporal. ** Gliose réactionnelle séquelle d'une ischémie cérébelleuse)

PRESENTATION DES PARENTS DE LA FAMILLE N.

Les deux parents cousins germains, ont été examinés pour une meilleure analyse des observations. Les différents dosages effectués ont révélé une absence d'anomalie électrolytique chez les parents. Cependant, le père présente une manifeste dysmorphie crânio-faciale associée à une difficulté d'élocution sans aphasie. Il est cependant instruit et ne présente pas de déficit cognitif objectif. La mère est apparemment indemne de toute malformation ou déficit cognitif.

Tableau 12 : Paramètres biochimiques sériques des parents de la famille N.

Date	Mg ²⁺ (mg/L)	Ca ²⁺ (mg/L)	P-(mg/L)	PTH (ng/L)
Mère				
21/09/2006		98	44	27
30/03/2007	20	94	47	
Père				
21/09/2006		95	29	30
30/03/2007	19	91	29	

SYNTHESE DE LA FAMILLE N.

Au total, il s'agit d'une fratrie de trois enfants issus de parents cousins germains. Les parents ne présentent pas de troubles du métabolisme phosphocalcique. Les deux demi-frères de nos trois cas nés d'une mère différente étaient bien portants.

Chacun des enfants a été admis pour la première fois en consultation neuro-pédiatrique pour des crises épileptiques néonatales. Leurs bilans biochimiques ont révélé de façon constante une hypomagnésémie associée à une hypocalcémie d'intensité variable et à une hyperphosphorémie. Seule l'hypoparathyroïdie était absente chez le Cas 3 de notre étude alors qu'elle était notée chez les Cas 1 et 2. Sous antiépileptique et suppléments oraux en magnésium et calcium, l'hypomagnésémie a persisté même quand les crises étaient maîtrisées. L'évolution a été marquée de façon constante par la survenue après un délai variable de troubles du développement psychomoteur. L'évolution du Cas index qui a bénéficié tardivement d'une prise en charge spécialisée, a été marquée par un décès à l'âge de 7 mois.

Le tableau 13 présente les valeurs des paramètres biochimiques initiaux de nos patients.

Tableau 13: Paramètres biochimiques initiaux des Cas de la Famille N.

	Mg ²⁺ (mg/L)	Ca ²⁺ (mg/L)	PTH (ng/L)	P ⁻ (mg/L)
Cas 1	10	57	5	50
Cas 2	6	71	8	88
Cas 3	2	55	32	52

2.5. Commentaires

2.5.1. Diagnostic des crises néonatales

Les étiologies des crises néonatales sont très diverses, et leur diagnostic précis est capital pour orienter la prise en charge.

La première étape consiste à déterminer le caractère symptomatique ou non des crises et repose sur l'identification d'une étiologie et de facteurs de risque. Au début, une attention particulière est portée aux principales catégories étiologiques : hypoxie-ischémie, troubles métaboliques (hypoglycémie, hypomagnésémie, hypocalcémie), infections (SNC, systémique ou intra-utérine), lésions cérébrales structurelles (hémorragie, infarctus, malformations), maladies héréditaires [59, 60, 82], erreurs innées du métabolisme (incluant les amino-aciduries, les défauts du cycle de l'urée, les aciduries organiques, les désordres mitochondriaux, les désordres péroxysomaux et les déficits en substrats métaboliques) [43, 69, 86, 93, 95]. Généralement, les épilepsies à début néonatal sont associées à des erreurs innées du métabolisme ou des malformations corticales ou dysplasiques [104]. Dans les pays en voie de développement par contre, l'asphyxie néonatale et les infections du système nerveux central sont au premier plan [4, 37, 54, 74]. Mais, comme nous l'avons noté pour nos trois cas en étude, il pouvait s'agir de crises épileptiques hypocalcémiques et/ou hypomagnésémiques. Le déroulement normal de la grossesse et de l'accouchement, de même que l'absence de notion d'épisode fébrile à l'anamnèse rendent peu probable le diagnostic de séquelles hypoxo-ischémique ou d'infection du système nerveux central.

L'étape suivante consiste à définir le lien entre les différents désordres métaboliques à l'origine des crises. Si la définition du caractère secondaire de l'hypocalcémie était relativement aisée, le caractère primaire de l'hypomagnésémie par rapport à l'hypoparathyroïdie était moins évident [84] au début de la prise en charge. Ce sont les arguments évolutifs et thé-

rapeutiques (instabilité de la calcémie malgré la supplémentation calcique, persistance de l'hypomagnésémie malgré la supplémentation en magnésium per os) qui ont orienté vers le caractère primaire de l'hypomagnésémie.

Enfin, le caractère familial de la maladie chez nos patients rappelle le crucial problème de la consanguinité fréquent dans certains milieux. D'après Ndiaye S. (1994) [70], au Sénégal, 41% des mariages seraient endogamiques, ce qui favoriserait l'expression de caractères anormaux transmis selon le mode récessif. La récurrence familiale de la symptomatologie dans la fratrie nous oriente vers une affection congénitale en rapport avec une affection génétique. L'absence de la maladie chez les deux parents et chez les autres membres de la fratrie milite en faveur d'un mode de transmission récessif, hypothèse renforcée par la consanguinité du mariage. De plus, dans la fratrie, les deux sexes sont concernés par la maladie, ce qui est en faveur d'une anomalie génétique autosomique plutôt que gonosomique.

Dans quatre affections héréditaires distinctes, l'hypomagnésémie est l'anomalie dominante (tableau 14). Il s'agit d'une maladie due à un défaut de l'absorption intestinale du magnésium (récessive) et de trois maladies par anomalie de la réabsorption rénale du magnésium (deux formes récessives et une forme dominante). Pour faire la part des pertes rénales ou digestives de magnésium, une magnésurie des 24 h et la détermination de la fraction d'excrétion du magnésium sur un échantillon urinaire sont utiles. Une magnésurie supérieure à 30 mg de magnésium, ou une fraction d'excrétion du magnésium supérieure à 2% chez un individu avec fonction rénale normale, évoquent une fuite urinaire de magnésium. En l'absence de ces dosages chez nos patients, c'est l'inefficacité de la supplémentation orale en magnésium qui oriente le diagnostic en faveur d'une **hypomagnésémie digestive primitive avec hypocalcémie secondaire (HHS)**. La HHS (ou tétanie hypomagnésémique) est caractérisée par une magnésémie très basse, avec excrétion rénale du magnésium normale, et une hypocalcémie.

Il s'agit d'une affection sévère, d'évolution fatale en l'absence de traitement. Le processus incriminé dans la genèse de cette hypomagnésémie est un défaut de l'absorption intestinale du magnésium. Walder et al. [101, 102] ont établi, en étudiant des familles consanguines, une liaison entre cette affection et le chromosome 9q. Pour la fratrie en étude, le caractère autosomique récessif dans la transmission est en faveur d'une HHS. Un caryotypage pourrait retrouver la mutation en cause.

Tableau 14: Loci des hypomagnésémies primitives

Affection	Locus	Gène	Références
Hypomagnésémie primitive avec hypocalcémie secondaire (HHS)	9q12-922.2	?	[102]
Hypomagnésémie, hypercalciurie et néphrocalcinose (HHN)	3q28-3q29	PCLN-1	[91]
Hypomagnésémie/hypocalciurie dominante	11q23	?	[63]
Hypomagnésémie/normocalciurie récessive	?	?	[38]

2.5.2. Manifestations

En cas d'association de plusieurs désordres métaboliques, la détermination de la responsabilité relative de chaque trouble dans la genèse des crises oriente la stratégie thérapeutique.

Chez nos patients, le facteur prédominant dans la genèse des crises est fort probablement l'hypocalcémie, en témoigne l'évolution corrélée entre la stabilisation de la calcémie et la rémission stable des crises. Elisabeth C. Dooling et al.

[28], dans une étude publiée en 1967 rapportent un cas d'hypomagnésémie avec convulsions chez un nouveau-né de six (6) jours. Chez cet enfant, l'abolition des convulsions et la normalisation de la calcémie n'avaient pu être obtenues qu'après correction de l'hypomagnésémie. Chez nos patients par contre (Cas 2 et Cas 3), une rémission stable des crises a pu être obtenue malgré la persistance de l'hypomagnésémie. Ceci suggère, dans notre étude, l'hypocalcémie comme facteur déterminant des crises, sa correction ayant été l'élément déterminant pour une rémission stable de ces dernières. Dans l'étude d'Elisabeth C. Dooling, à J15 d'hospitalisation, avec une calcémie normale mais une hypomagnésémie modérée, l'enfant a présenté des crises sévères et incontrôlables par les anticonvulsivants. De plus, des anomalies de l'onde T à l'ECG étaient contemporaines des crises mais absentes après correction de la magnésémie. Ces anomalies électrocardiographiques étaient typiques d'un déficit magnésien tel que décrit dans les travaux sur les hypomagnésémies sans hypocalcémie [28]. Ceci démontre le rôle déterminant de l'hypomagnésémie dans la genèse des crises observées chez ce nouveau-né, alors que ce rôle semble passer au *second plan chez nos patients*. En effet, les dosages de contrôle de la magnésémie pour les Cas de notre étude montrent une persistance, voire une aggravation de l'hypomagnésémie alors que la rémission stable des crises avait été cliniquement obtenue. Dans notre étude, le rôle de l'hypomagnésémie dans la genèse des crises semble se traduire à travers le caractère inaugural des crises qui en règle sont symptomatiques d'une hypocalcémie profonde [2], ce qui n'était pas toujours le cas chez nos patients.

Le rôle mineur de l'hypomagnésémie dans notre étude est conforté par l'évolution chez le Cas 2. En effet, nous remarquons que la MAE a été efficace pour empêcher la survenue de crises lorsque seule l'hypomagnésémie persistait; mais, dès la reconstitution de l'hypocalcémie suite à l'arrêt du traitement, cette MAE n'a plus été suffisante: ces deux observations suggèrent un plus grand

pouvoir épileptogène de l'hypocalcémie par rapport à l'hypomagnésémie dans notre étude.

Plusieurs données d'études fondamentales confirment le rôle épileptogène direct et indirect de l'hypomagnésémie. Il s'agit de l'induction d'une hyperexcitabilité neuronale [5, 22], d'une augmentation de l'expression des récepteurs NMDA (récepteurs glutamatergiques) [5] et d'une perturbation de la transmission gabaergique [79].

Les signes objectifs d'hyperexcitabilité périphérique (signe de Trousseau, signe de Chvostek) ne sont pas retrouvés dans notre série. En effet, ils sont souvent absents [2] ou présents mais difficiles à explorer chez le nouveau-né, surtout comme par exemple chez nos patients, en cas de comitialité associée (problème de diagnostic différentiel) et d'initiation de traitement anticonvulsif (qui les atténue) [20].

L'hypotonie retrouvée semble chez le Cas 1 semble être en rapport avec les séquelles cérébrales de la longue évolution des crises. Ceci explique la non-amélioration de sa stature malgré la médication et la kinésithérapie. Chez le Cas 2 par contre, lors de l'examen neurologique à l'admission, elle semble plus en rapport avec un déficit post-critique.

De même, les autres anomalies du développement psychomoteur observées chez le Cas 1, sont imputables à la sévérité de sa symptomatologie et à la longue évolution défavorable de sa maladie.

A l'imagerie, les lésions cérébelleuses sont constantes et pourraient avoir un rôle dans le déficit cognitif associé. L'atrophie corticale et/ou sous-corticale d'intensité variable devrait également être un facteur très impliqué dans ces troubles cognitifs et probablement dans l'épileptogénèse.

2.5.3. Traitement

Les buts cliniques immédiats du traitement sont le contrôle des crises et le traitement des facteurs étiologiques. Cependant, il peut être difficile de les

réaliser à cause de problèmes dans la détermination de l'étiologie, et parce que le traitement antiépileptique couramment disponible peut parfois être inefficace comme ce fut le cas chez le Cas 1 de notre étude.

- Initiation du traitement anticonvulsivant

Le traitement anticonvulsivant s'impose d'emblée en cas d'état de mal épileptique, de récurrence des crises ou de mise en jeu du pronostic vital (en raison de comorbidité) [67]. Ainsi, la sévérité des crises chez les deux premiers cas de notre étude justifie pleinement le traitement anticonvulsivant. Chez le Cas 3 par contre, la pertinence du traitement anticonvulsivant paraît discutable. En effet, en cas de crises trop brèves, peu fréquentes, ou trop limitées, le bénéfice de l'initiation du traitement anticonvulsivant est controversé [3, 67]. Compte tenu des considérations portant sur l'effet des crises sur le cerveau en développement, et des doutes concernant la toxicité potentielle des médicaments antiépileptiques (MAE) sur un cerveau immature [67], il aurait peut-être été plus judicieux de s'abstenir du traitement anticonvulsivant chez notre patiente (Cas 3). Cependant, en l'absence de critères consensuels d'indication formelle du traitement anticonvulsivant, la décision d'abstention ou d'initiation du traitement anticonvulsivant revient au clinicien. Par ailleurs, certains cas de crises hypocalcémiques et/ou hypomagnésémiques peuvent être maîtrisés simplement par correction des désordres, ce qui suggère qu'un tel traitement à visée étiologique aurait suffi chez le Cas 3. Cependant, il est probable que chez cette patiente, le traitement anticonvulsivant ait présenté le bénéfice d'un contrôle plus aisé des crises, ces dernières ayant été maîtrisées de façon stable dès sa première journée d'admission à l'hôpital.

Dans les crises symptomatiques néonatales, le traitement étiologique doit être débuté aussitôt que possible [67]. Il a été initié précocement chez les deux derniers cas, la récurrence familiale ayant orienté le diagnostic et le traitement. Il peut limiter les lésions secondaires du SNC et contribuer au contrôle des crises, en témoigne l'évolution plus favorable chez ces deux cas (Cas 1 et Cas 2) com-

parativement au Cas 1. Certaines crises peuvent ne pas répondre au traitement antiépileptique tant que les causes sous-jacentes ne sont pas traitées, et dans quelques cas le traitement étiologique peut être le seul traitement nécessaire, comme la correction de certains troubles métaboliques (Tableau 9). Dans les cas où l'atteinte cérébrale s'est déjà produite, comme chez le Cas 1, l'institution d'emblée du traitement étiologique et du traitement antiépileptique est justifiée pour le contrôle des crises.

- Choix des molécules

Pour le Cas 1, le traitement anticonvulsivant initial était à base de phénobarbital. Habituellement, le phénobarbital (PB) est utilisé en première intention dans les crises néonatales, et la phénytoïne (PHT) en deuxième intention [3, 14, 62]. Une benzodiazépine (diazépam ou lorazépam) est donnée si ces drogues (PB ou PHT) n'ont pas d'effet [67] et ce traitement est de plus en plus adopté en première intention avant introduction ultérieure de PB ou de PHT. De telles alternatives ont été encore été renforcées quand Painter *et al.* (1994, 1999) [75, 78] ont montré un taux d'échec de 40% environ dans les essais de contrôle des crises néonatales par le PB et la PHT. Il y a eu peu d'autres études contrôlées sur l'efficacité relative des différents MAE dans le traitement initial des crises néonatales. Chez le Cas 1, le contrôle des crises a été moindre sous phénobarbital qu'après introduction d'acide valproïque dans le traitement. Ceci suggère une meilleure efficacité de ce dernier médicament dans le contrôle des crises chez notre patient. Toutefois, la coexistence d'autres facteurs d'échec du traitement (persistance de l'hypomagnésémie et donc probablement une instabilité de la calcémie) ne permet pas de conclure en ce qui concerne la part de responsabilité de l'acide valproïque dans l'amélioration du résultat thérapeutique chez notre patient. Cependant, l'efficacité relative de l'acide valproïque chez les Cas 2 et 3 malgré la persistance de l'hypomagnésémie nous amène à penser que cette molécule pourrait relativement avoir par rapport au PB une meilleure efficacité sur les crises observées chez nos patients.

En ce qui concerne le traitement étiologique, la stratégie optimale de réplétion en magnésium a été définie de façon empirique. En effet, la persistance de l'hypomagnésémie a motivé une augmentation de la posologie de magnésium de 200 à 600 mg (Magné B6, 6 ampoules/jour) alors que la posologie usuelle recommandée est inférieure ou égale à 300 mg chez le nourrisson (Vidal 2009). Ce surdosage a permis une ascension sensible de la magnésémie même si l'hypomagnésémie a persisté dans les 3 cas. De même, en raison de la malabsorption du magnésium, ce traitement ne présente pas de risque de surcharge en magnésium, mais il revient plus cher. Habituellement, une supplémentation parentérale en intramusculaire est indiquée en cas de malabsorption du magnésium ou de situation aiguë [28], mais cette stratégie comporte un risque infectieux, majoré chez l'enfant au système immunitaire immature. Ceci, suscite la problématique de la balance entre l'innocuité et le moindre coût du traitement.

- Associations

Tous nos patients ont bénéficié d'une monothérapie. En effet, indépendamment du médicament antiépileptique choisi, la monothérapie serait plus appropriée chez le nouveau-né, avec augmentation des doses initiales jusqu'à l'arrêt des crises, ou jusqu'à l'apparition de signes cliniques de toxicité [67]. L'indication d'une bithérapie pouvait être posée chez le Cas 1 en raison de la persistance des crises malgré la dose de PB administrée (20 mg/jour). Cependant, l'inefficacité du PB chez le Cas 1 a motivé une autre monothérapie (acide valproïque) avec un meilleur résultat, ce qui suggère, sous réserve d'études plus approfondies, l'utilisation de cette molécule comme alternative à une bithérapie en cas d'échec avec le PB. De nombreuses études ont révélé l'efficacité de certaines molécules dans le contrôle de crises néonatales qui n'avaient pas été contrôlées par le PB [46, 77]. Plusieurs MAE, dont l'acide valproïque [34] utilisé chez nos trois patients, ont ainsi été évalués mais leur efficacité véritable est difficile à établir: quelques essais n'ont pas été bien contrôlés, le nombre de patients rapportés était peu élevé, les patients étudiés avaient reçu des drogues multiples en

concurrence avec la médication sous investigation, et des voies d'administration variables (incluant l'administration orale) ont été utilisées avec évaluation limitée de l'efficacité immédiate. Notre étude, même si le bénéfice de l'introduction de l'acide valproïque dans le contrôle des crises chez nos patients est presque certain, ne permet pas de conclure sur l'efficacité en cas d'échec avec le PB en raison du nombre limité de cas.

- Interruption du traitement

Pour tous nos patients, le traitement antiépileptique a été poursuivi sans interruption. La durée du maintien des antiépileptiques préconisée varie d'une (1) semaine à douze (12) mois après la dernière crise [13]. Chez les nouveau-nés, la disparition clinique des crises en réponse au traitement anticonvulsivant initial, peut coexister avec une activité critique EEG persistante: c'est la "dissociation" [66], phénomène qui suggère une vérification préalable de la disparition des signes EEG avant l'interruption du traitement anticonvulsivant. Les premiers EEG de contrôle du Cas 2 et du Cas 3 sont normaux et auraient pu justifier un arrêt du traitement anticonvulsivant en donnant priorité à la réplétion en magnésium et en calcium. Toutefois, même après contrôle clinique et électrique des crises, le risque de récurrence des crises (en raison du non contrôle des facteurs étiologiques, par exemple de la magnésémie chez nos patients) peut démotiver l'arrêt du traitement, quoique qu'une interruption du traitement deux (2) semaines après la dernière crise ait été préconisée par certains auteurs [33]. De plus, il n'y a pas de facteurs prédictifs spécifiques cliniques ou EEG de récurrence des crises après l'arrêt des antiépileptiques [15, 35] pour évaluer le risque de récurrence des crises chez nos patients. Seule une interruption de la supplémentation calcique a entraîné une récurrence des crises (Cas 2). En l'absence d'un essai de contrôle des crises par le seul traitement étiologique (magnésium et calcium) chez nos patients, il est difficile de conclure sur la pertinence de l'arrêt du traitement anticonvulsivant alors que

l'hypomagnésémie persistait chez les trois cas. La problématique ici chez les Cas en étude, serait de préférer le risque infectieux d'une supplémentation parentérale quotidienne en magnésium pour corriger la magnésémie ou, au contraire, préférer le risque d'éventuelles conséquences d'un traitement anticonvulsivant au long cours sur le développement du cerveau immature.

2.5.4. Evolution-pronostic

L'évolution des crises néonatales a été évaluée en termes de survie, d'infirmité neurologique, de retard de développement et d'épilepsie post-néonatale. Des travaux rapportent 28-30% de décès [16, 65, 75] dans l'évolution des crises néonatales. Nous relevons un décès sur trois cas dans notre étude, soit 1/3 (33,33%) de décès en accord avec les résultats des travaux cités. Parmi les survivants dans les séries de ces travaux, 42,7-59% avaient un examen normal [16, 65]; 21% présentaient une épilepsie post-néonatale à 2 ans [65] et 26% après 3,5 ans [16]. Ici par contre, dans notre étude, l'évolution chez le Cas 2 et le Cas 3 semble avoir été améliorée par l'expérience liée à la récurrence familiale qui a motivé une consultation précoce et une meilleure prise en charge hospitalière. Ceci a permis de minimiser les séquelles neurologiques et psychomotrices des crises chez ces deux cas (Cas 2 et 3) contrairement au Cas 1 qui a présenté un important retard psychomoteur d'installation relativement rapide avant son décès. Toutefois, le Cas 2 a fini par majorer son déficit mental avec notamment une pauvreté du langage, mais l'installation d'un déficit patent a été plus lente (plus de deux ans) que pour le Cas 1 (moins de six mois).

De même, la sévérité, la fréquence [50] et la durée d'évolution [53] des crises seraient déterminants pour les éventuelles conséquences sur le parenchyme cérébral (Lado F.A., 2000 [58]) [50]. Le Cas 3 a présenté des

crises moins sévères et d'évolution bien plus brève (un jour) que ses deux aînés (quatre jours pour le Cas 2 et plus de cinq mois pour le Cas 1) et a bénéficié d'une prise en charge précoce. En accord avec les travaux de Lado F.A. (2000) [58], l'évolution de sa maladie est plus favorable. Dans le même sens, le Cas 2 qui comme le Cas 1 a présenté des crises subintrantes, a eu une évolution plus favorable en accord avec une plus courte durée d'évolution de ses crises (quatre jours contre plus de cinq mois pour le Cas 1). Cependant, les résultats de certaines études minimisent les conséquences des crises sur un cerveau immature contrairement au cerveau mature, sans toutefois qu'il y ait de consensus sur ce fait [19, 52, 88, 103]. Le Cas 1 a présenté une importante dégradation du parenchyme cérébral (atrophie cortico-sous-corticale) après six (6) mois d'évolution des crises. Ainsi, même si ici, la durée d'évolution des crises semble avoir un rôle non négligeable, l'implication d'un autre facteur de dégradation cérébrale est probable: il pourrait s'agir du traitement.

Le choix thérapeutique pourrait avoir contribué à l'évolution défavorable chez le Cas 1. Toutefois, de même que les risques primaires des crises néonatales n'ont pas encore été universellement définis, les risques associés au traitement antiépileptique ne sont non plus reconnus par tous. Certaines données expérimentales suggèrent la survenue de certaines modifications de la croissance cellulaire et de l'utilisation des substrats énergétiques après MAE [10, 23, 24, 71, 72] et pourraient expliquer l'atrophie cortico-sous-corticale notée chez le Cas 1. Cependant, il n'est pas certain que l'on puisse appliquer aux nouveau-nés humains ces constatations, et le risque relatif est considéré comme faible par rapport au bénéfice global [99]. Il y a eu peu d'études des effets collatéraux systémiques des MAE, mais, un traitement agressif peut avoir des conséquences cardio-respiratoires [41], avec risque d'une hypoxie ou ischémie secondaire du SNC, et ainsi expliquer l'importante dégradation du parenchyme cérébral

chez le Cas 1. Toutefois, il n'est pas fait mention dans nos observations de troubles cardio-respiratoires objectivés, ce qui nous amène à considérer la dernière hypothèse avec réserve. En 2002, Ikonomidou et son équipe [12] ont étudié l'effet de différents MAE sur la neurodégénération apoptotique dans le cerveau du rat en développement à des concentrations plasmatiques applicables pour le contrôle des crises chez l'homme. Les MAE incluaient entre autres le phénobarbital [23, 24, 71] (utilisé initialement pendant six mois chez le Cas 1), l'acide valproïque (utilisé chez le Cas 1 en remplacement du PB et d'emblée chez les Cas 2 et 3) la phénytoïne [71], le diazépam. Leur présumé était que les MAE agissent par trois mécanismes: une limitation des décharges neuronales répétitives par blocage des canaux sodiques voltage-dépendants, une augmentation de l'inhibition médiée par le GABA, et un blocage de la neurotransmission excitatrice glutamatergique. Or ces mécanismes font partie d'un système neuroprotecteur endogène du cerveau qui est crucial pour la survie neuronale au cours du développement. Leur hypothèse est que la perturbation de ces mécanismes très anti-antiépileptiques par des médiateurs exogènes (MAE), peut troubler les signaux facilitant la survie et créer dans le cerveau en développement comme c'est le cas chez nos patients, un déséquilibre entre les mécanismes cérébraux neuroprotecteurs et neurodestructeurs, favorisant ainsi la neurodégénération apoptotique. Il n'est pas évident que ces résultats puissent être extrapolés à l'Homme et donc à nos Cas en étude. Il s'agit cependant d'un argument en faveur de l'utilisation d'autres MAE avec un profil plus favorable en termes de neuroprotection. Par exemple, des données récentes du même groupe montrent qu'un autre MAE, le topiramate, n'a pas la toxicité constatée avec certains MAE mentionnés ci-dessus [40]. Si l'évolution défavorable avec l'utilisation du phénobarbital chez le Cas 1 pourrait être en faveur de l'implication de sa toxicité, chez le

Cas 2 et le Cas 3, la meilleure évolution chez ces deux derniers suggère une meilleure tolérance de l'acide valproïque.

De même, il y a des données récentes en faveur de l'absence de lésion immédiate du SNC après des crises survenant sur un cerveau immature [89], mais ces crises peuvent augmenter le risque de lésions en cas de crises ultérieures [55, 56, 57]. Ceci justifie chez nos Cas en étude, la nécessité de la définition d'une stratégie optimale de prévention de la récurrence des crises par un traitement le plus agressif possible (comme par exemple le maintien du traitement anticonvulsivant chez nos patients) sans toutefois perdre de vue l'innocuité, en vue d'éviter des crises ultérieures probablement plus délétères. La rémission stable des crises chez les Cas 2 et 3 conforte cette thèse.

Il y a aussi des données qui indiquent que des sujets ayant fait des crises néonatales peuvent présenter une labilité émotionnelle plus tard dans leur vie, davantage que ceux qui n'en ont pas présentée [49, 92]. Le Cas 2 de notre étude présente des troubles du comportement avec hyperactivité, troubles attentionnels et hétéro-agressivité. Nous pouvons donc redouter des troubles neuropsychiques sensibles chez le Cas 3 à long terme même si la courte évolution de ses crises est de meilleur pronostic.

Toujours dans la série de notre étude, le type de crises observé était variable avec une évolution variable. Des travaux suggèrent que le type de crises peut prédire l'évolution même s'il (le type de crise) est souvent lié à la gravité des facteurs étiologiques [66, 104]. Ainsi, d'après Mizrahi et Kelleway (1987) [66], les crises focales cloniques ou focales toniques sont associées à une évolution relativement bonne, principalement parce que ce type de crises est typiquement associé à une atteinte cérébrale relativement limitée, non diffuse et à une altération modérée des fonctions cérébrales; les automatismes cliniques posturaux et moteurs sont associés à une évolution défavorable puisqu'ils sont associés à une dysfonction diffuse du sys-

tème nerveux central. En dépit du caractère subintrait des crises et du retard de consultation chez les Cas 1 et 2, le Cas 2 qui a présenté des crises focales a eu une évolution favorable par rapport au Cas 1 qui présentait des crises généralisées. Ceci en faveur des caractères évolutifs suggérés par les travaux sus-cités. Récemment, Brunquell et al., (2002) [16] ont constaté des évolutions semblables dans des études à long terme. Toutefois, l'implication d'autres facteurs d'évolution défavorable chez le Cas 1 suscite des réserves.

Le délai de consultation semble aussi important dans l'évolution. Pour le Cas 1, environ seize (16) semaines se sont écoulées entre la fin de la première hospitalisation et la consultation suivante en dépit de la persistance des crises. Ce retard de consultation et le recours probable à la phytothérapie ont très probablement contribué à l'évolution fatale de la maladie. Pour le Cas 2, on note un délai de consultation de trois (3) jours entre le début des premières crises et la première consultation. L'enfant a été reçu en état de mal, ce dernier fait ayant probablement été l'ultime facteur amenant les parents à se décider à recourir à une prise en charge hospitalière. Chez le Cas 3 par contre, la consultation a été précoce, dès les premières crises, avec comme résultats une maîtrise relativement aisée des crises mais des lésions cérébrales plus importantes que chez le Cas 2. L'implication d'autres facteurs évolutifs semble avoir été déterminante. Enfin, le risque de développement d'une épilepsie post-néonatale (EPNn) chez nos patients suscite un intérêt particulier. Des travaux très détaillés rapportent 17-36% de survenue d'EPNn dans des délais variables [29, 87, 17, 51, 65, 16, 21]. Pour les Cas 2 et 3 de notre série, en dehors d'un épisode isolé de crises suite à l'arrêt de la prise de calcium chez le Cas 2, nous notons une rémission stable des crises après respectivement 4,5 ans et 2 ans d'évolution. Il est cependant difficile de conclure quant au développement ou non d'une EPNn en raison de la persistance des désordres et du maintien

du traitement. Ellenberg *et al.* (1984) [29] ont enregistré environ 20% d'EPNn dans les 7 ans dont environ les deux tiers (2/3) survenaient dans les six premiers mois de la vie. Plus récemment Da Silva *et al.* (2004) [21], ont retrouvé 22% d'EPNn après 12 mois de suivi et 33% après 48 mois. Il est donc à craindre la survenue d'épilepsie chronique post-néonatale qui va évoluer indépendamment des désordres de la calcémie et de la magnésémie chez nos patients. Toutefois, la courte durée d'évolution des crises chez les Cas 2 et 3 (quatre jours pour le Cas 2 et un jour pour le Cas 3) augure une bonne évolution. De même, le maintien du traitement anticonvulsivant chez nos patients réduit considérablement le risque de réapparition de crises dans l'évolution.



CONCLUSION

CONCLUSION

Les crises épileptiques néonatales constituent une entité nosologique très vaste. Il s'agit d'évènements paroxystiques corticaux survenant chez un nouveau-né. Ces crises peuvent être idiopathiques, cryptogéniques ou symptomatiques. Dans ce dernier cas, plusieurs causes peuvent être retrouvées. Dans les pays en voie de développement, les souffrances per partum et les infections du système nerveux central sont au premier plan. Toutefois, il peut s'agir de troubles métaboliques. Dans cette catégorie, l'hypomagnésémie, l'hypocalcémie et l'hypoglycémie sont les désordres les plus fréquents. Ils peuvent être isolés ou associés, transitoires ou définitifs, liés dans ce dernier cas généralement à des affections génétiques.

Au nombre des maladies métaboliques génétiques retrouvées, l'hypomagnésémie digestive primitive avec hypocalcémie secondaire, encore appelée tétanie hypomagnésémique est une affection héréditaire rare autosomique récessive liée à une anomalie portant sur le chromosome 9. Elle engendre une hypomagnésémie associée à une hypocalcémie rebelle à la supplémentation calcique. En cas de sévérité des désordres, une comitialité peut survenir. Si une prise en charge précoce et adaptée n'est pas initiée, l'évolution peut aboutir à l'installation dans des délais variables d'une véritable épilepsie avec d'importantes séquelles sur le développement psychomoteur. Cependant, son caractère rare en rend le diagnostic et la prise en charge adéquate souvent tardifs. Ainsi, nous n'avons vu que très peu d'études concernant cette association dans la littérature. De plus, nous n'avons retrouvé aucune publication d'une étude en Afrique ayant porté sur les crises épileptiques hypomagnésémiques familiales.

C'est dans cet intérêt que nous avons mené notre étude sur une fratrie issue de parents cousins germains. Ces patients étaient suivis à la consultation de neuropédiatrie du Centre Hospitalier National d'Enfants Albert Royer (CHNEAR) de Janvier 2005 à Juillet 2010. Notre objectif était d'étudier les

caractères cliniques, paracliniques et évolutifs de cette association de crises épileptiques et d'une hypomagnésémie primitive héréditaire.

Il s'agit d'une fratrie de trois enfants issus de parents cousins germains. Les parents ne présentent pas de troubles du métabolisme phosphocalcique. Les deux demi-frères de nos trois cas nés d'une mère différente étaient bien portants. Chacun des enfants a été admis pour la première fois en consultation neuro-pédiatrique pour des crises épileptiques néonatales. Leurs bilans biochimiques ont révélé de façon constante une hypomagnésémie associée à une hypocalcémie d'intensité variable et à une hyperphosphorémie. Sous antiépileptique et suppléments oraux en magnésium et calcium, l'hypomagnésémie a persisté même quand les crises étaient maîtrisées. L'évolution a été marquée de façon constante par la survenue après un délai variable de troubles du développement psychomoteur. L'évolution du Cas index qui a bénéficié tardivement d'une prise en charge spécialisée, a été marquée par un décès à l'âge de 7 mois.

Notre étude révèle les difficultés diagnostiques étiologiques des crises épileptiques néonatales hypomagnésémiques. Ces difficultés sont dues à la multiplicité des causes d'hypocalcémie et d'hypomagnésémie chez le nouveau-né. En effet, Le diagnostic d'hypocalcémie secondaire à une hypomagnésémie digestive primitive a surtout été orienté avec retard chez le Cas index par l'échec de la supplémentation orale en magnésium. Ce retard diagnostique, entre autres facteurs, a été en défaveur de l'évolution de sa maladie. Un bilan phosphocalcique exhaustif et un bilan du métabolisme du magnésium systématique devant une hypocalcémie et étudiant la fraction d'excrétion urinaire du magnésium pourraient orienter plus facilement le diagnostic. Par ailleurs, l'hypocalcémie semble être le facteur épileptogène majeur chez nos patients. Dans une autre étude, avec par contre une hypomagnésémie primitive d'origine rénale, la correction de l'hypomagnésémie apparaît comme un préalable indispensable à la rémission des crises. Cette

différence suggère un lien entre l'origine rénale ou digestive de l'hypomagnésémie primitive et le déterminisme des crises.

En ce qui concerne le traitement symptomatique, la meilleure réponse thérapeutique observée avec l'acide valproïque par rapport au phénobarbital chez nos patients ressort la question de l'inefficacité de ce dernier dans les crises épileptiques néonatales de même que sa toxicité pour le cerveau immature. De plus, une question fondamentale concerne l'intérêt d'un maintien ou d'un arrêt du traitement anti-épileptique au regard de deux considérations. Il s'agit d'une part des incertitudes scientifiques concernant les effets de la médication anti-épileptique sur le cerveau en développement et d'autre part de la pertinence ou non de ce traitement lorsque le facteur épileptogène majeur est maîtrisé.

Concernant le traitement étiologique, nous remarquons l'efficacité relative de la supplémentation orale en magnésium à des doses très élevées malgré la malabsorption du magnésium. Cette stratégie offre une alternative à la supplémentation parentérale au long cours qui comporte un risque infectieux non négligeable. Toutefois, elle présente un coût plus élevé.

Enfin, l'évolution fatale chez le Cas 1 et les perturbations neuropsychiques chez le Cas 2 soulignent l'intérêt d'un diagnostic étiologique précoce pour une prise en charge adaptée avant la survenue de complications.



ANNEXES

ANNEXE 1

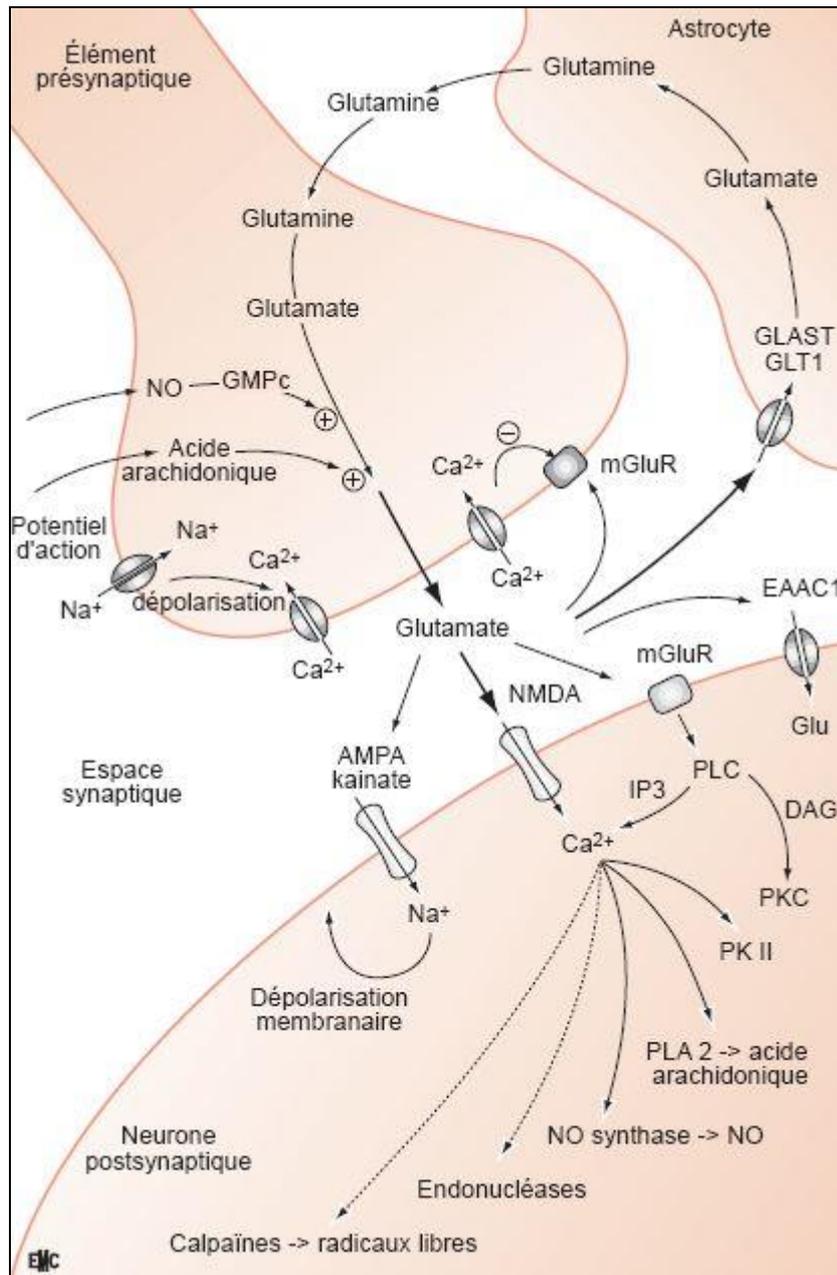


Figure 3: Modèle de synapse glutamatergique

Glu : glutamate ; NO: monoxyde d'azote ; mGluR: récepteur métabotrope du glutamate; AMPA: récepteur AMPA; kainate: récepteur kainate; NMDA: récepteur NMDA; GLAST: transporteur glial du glutamate; GLT-1: transporteur glial du glutamate; EAAC1: transporteur neuronal du glutamate; PLC: phospholipase C; IP3: inositol triphosphate; DAG: diacylglycérol; PKC: protéine kinase C; PK II: protéine kinase II; PLA2: phospholipase A2; NO: Monoxyde d'azote.

ANNEXE 2

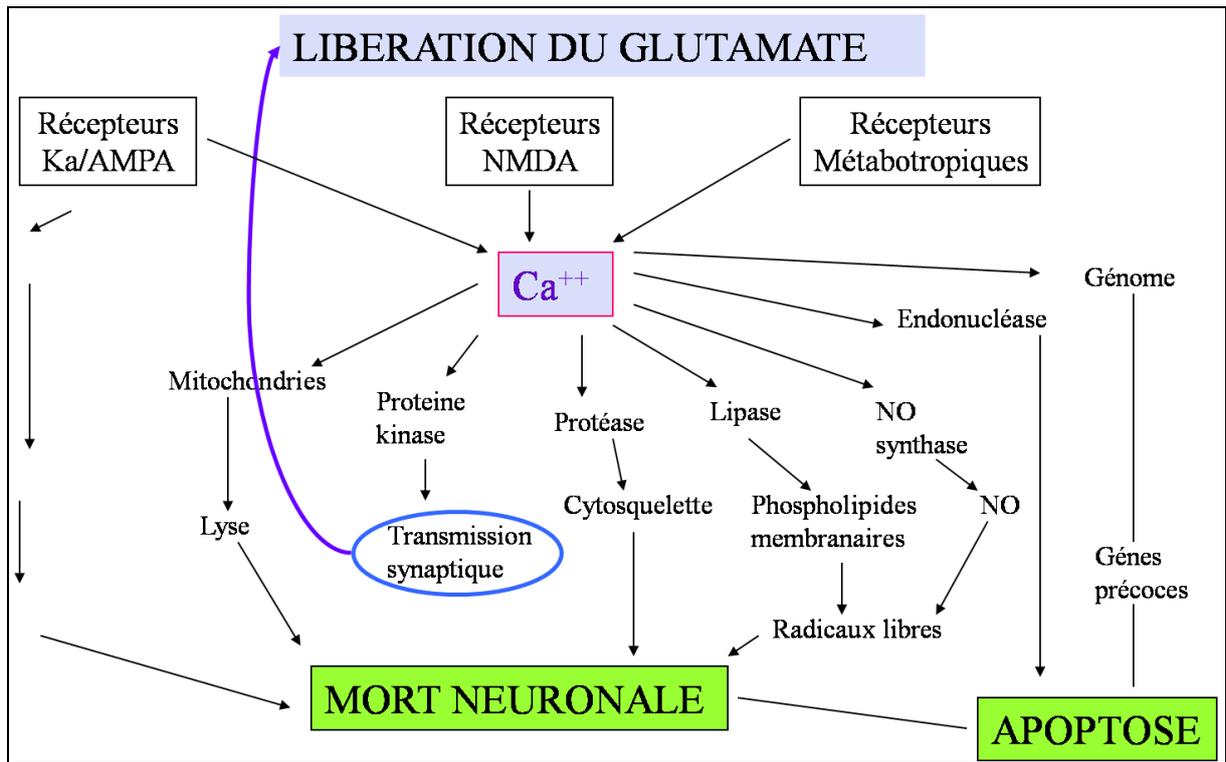


Figure 4: Excitotoxicité: réactions moléculaires et cellulaires en cascade à partir de l'excitation glutaminergique au cours des crises et EDME.

NO: Monoxyde d'azote; récepteurs Ka: récepteurs Kainate.



REFERENCES

REFERENCES

1. **AGUS Z.S.**

Hypomagnesemia.

J Am Soc Nephrol, 1999, 10: 1616-22.

2. **AHMED MA., MARTINEZ A., MARIAM S., WHITEHOUSE W.**

Chvostek's sign and hypocalcemia in children with seizure.

Seizure, 2004, 13: 217-22.

3. **ANDRÉ M., VERT P., WASTERLAIN CG.**

To treat or not to treat: A survey of current medical practice toward neonatal seizures.

In: WASTERLAIN CG, VERT P. Neonatal seizures, Raven Press New York, 1990: 303-7.

4. **ASINDI AA., ANTIA-OBONG OE., IBIA EO., UDO JJ.**

Néonatal seizures in Nigeria infants.

Afr J Med Sci, 1995, 24: 243-248.

5. **AVOLI M., DRAPEAU C., LOUVEL J. et al.**

Epileptiform activity induced by low extracellular magnesium in the human cortex maintained in vitro.

Ann Neurol, 1991, 30: 589-96.

6. **BARTOS M., VIDA I., FROTSCHER M. et al.**

Rapid signaling at inhibitory synapses in a dentate gyrus interneuron network.

J Neurosci, 2001, 21: 2687-98.

7. **BELFORT MA., MOISE KJ.**

Effect of magnesium sulfate on maternal brain blood flow in preeclampsia: a randomized, placebo-controlled study.

Am J Obstet Gynecol, 1992, 167: 661-6.

8. **BEN-ARI Y.**

Excitatory actions of GABA during development: the nature of the nurture.

Nat Rev Neurosci, 2002, 3: 728-39.

9. **BEN-ARI Y.**

Cell death and synaptic reorganizations produced by seizures.

Epilepsia, 2001, 42: 5-7

10. **BERGERY GK., SWAIMAN KF., SCHRIER BK., FITZGERALD BERTHIER M., ORIOT D.**

L'hyperekplexia : une maladie néonatale qui pourrait contribuer à améliorer la compréhension des neurotransmetteurs inhibiteurs.

Arch Pediatr, 1995, 2: 205-7.

11. **BIAGIONI E., FERRARI F., BOLDRINI A., ROVERSI MF., CIONI F.**

Electroclinical correlation in neonatal seizures.

Europ J Paediatr Neurol, 1998, 2: 117-25.

12. **BITTIGAU P., SIFRINGER M., GENZ K. et al**

Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain.

Proc Natl Acad Sci USA 2002, 99: 15089.

13. **BOER HR, GAL P.**

Neonatal seizures: A survey of current practice.

Clin Pediatr, 1982, 21: 453-57.

14. **BOYLAN GB., RENNIE JM., CHORLEY G., et al.**

Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: a video-EEG monitoring study.

Neurology, 2004, 10: 486.

15. **BROD SA., MENT LR., EHRENKRANZ RA., BRIDGERS S.**

Predictors of success for drug discontinuation following neonatal seizures.

Pediatr Neuro, 1988, 14: 13-17.

16. **BRUNQUELL PL. GLENNON CM., DIMARIO FJ. et al.**

Prediction of outcome based on clinical seizure type in newborn infants.

J Pediatr, 2002, 140: 707.

17. **BYE AME., CUNNINGHAM CA., CHEE KY., FLANAGAN D.**

Outcome of neonates with electrographically identified seizures, or at risk of seizures.

Pediatr Neurol, 1997, 16: 225-31.

18. **CAMFIELD PR.**

Recurrent seizures in the developing brain are not harmful.

Epilepsia, 1977, 38: 735-37.

19. **CAMFIELD PR., CAMFIELD CS.**

Neonatal seizures: A commentary on selected aspects.

J Child Neuro, 1987, 12: 244-51.

20. **CHAABÈNE A., KAMOUN F., CHARFI N., TRIKI C., ABID M., MHIRI C. CLANCY RR, LEGIDO A.**

Postnatal epilepsy after EEG-confirmed neonatal seizures.

Epilepsia, 1991, 32: 69-76.

21. **DA SILVA LFG, NUNES ML, DA COSTA JC.**

Risk factors for developing epilepsy after neonatal seizures.

Pediatr Neurol, 2004, 30: 271.

22. **DELHUMEAU A, GRANRY JC, MONRIGAL JP, COSTEROUSSE F.**

Indications du magnésium en anesthésie-réanimation.

Ann Fr Anesth Réanim, 1995, 14: 406-16.

23. **DIAZ J., SCHAIN RI., BAILEY BG.**

Phenobarbital-induced brain growth retardation in artificially reared rat pups.

Biol Neonate, 1977, 32: 77-82.

24. **DIAZ J., SCHAIN RJ.**

Phenobarbital: Effects of long-term administration on behavior and brain of artificially reared rats.

Science, 1978, 199: 90.

25. **DULAC O., AUBOUG P., CHECOURYA., DEVICTOR D., PLOUIN P., ARTHUIS M. et al.**

Etats de mal convulsifs du nourrisson. Aspects sémiologiques, étiologiques et pronostiques.

Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin, 1985, 14: 255-62.

26. **DZHALA VI., TALOS DM., SDRULLA DA. et al.**
NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain.
Nat Med, 2005, 11: 1205-13.
27. **ELIN RJ.**
Determination of serum magnesium concentration by clinical laboratories.
Magnes Trace Elem, 1992, 10: 60-66
28. **ELIZABETH C., DOOLIN G., STERN L.**
Hypomagnesemia with convulsions in a newborn infant report of a case associated with maternal hypophosphatemia.
The canadian medical association journal, 1967, 97: 14.
29. **ELLENBERG JH., HIRTZ DG., NELSON KB.**
Age at onset of seizures in young children.
Ann Neurol, 1984, 15: 127-34.
30. **ELLISON PH., LARGENT JA., BAHR JP.**
A scoring system to predict outcome following neonatal seizures.
J Pediatr, 1981, 99: 455-59.
31. **ESSIG M., AMIEL C.**
Désordres de la magnésémie.
In: OFFENSTADT G, BRUNETTE MG. Désordres acido-basiques et hydro-électrolytiques, Arnette Blackwell Paris, 1997: 379-406.
32. **FELDMAN S., KARALLIEDDE L.**
Drug interactions with neuromuscular blockers.
Drug Saf, 1996, 15: 261-73

33. **FENICHEL GM., SAUNDERS WB.**

Paroxysmal disorders

Clinical pediatric neurology Philadelphia, 1977: 1-43.

34. **GAL P., OTIS K., GILMAN J., WEAVER R.**

Valproic acid efficacy, toxicity and pharmacokinetics in neonates with intractable seizures.

Neurology, 1988, 38: 467-71.

35. **GAL P., SHARPLESS MK., BOER HR.**

Outcome in neonates with seizures: Are chronic anticonvulsants necessary?

Ann Neurol, 1984, 15: 610-11.

36. **GAL P., TOBACK J., BOER HR., et al.**

Efficacy of phenobarbital monotherapy in treatment of neonatal seizures - relationship to blood levels.

Neurology, 1982, 32: 1401-404.

37. **GEBREMARIAM A.**

Neonatal meningitis in Addis Abeba: a 10-year review.

Ann Trop Paediatr, 1998, 18: 279-83.

38. **GEVEN WB., MONNENS LA., WILLEMS JL. et al.**

Isolated autosomal recessive renal magnesium loss in two sisters.

Clin Genet, 1987, 32: 398-402.

39. **GIRARDIN E., PAUNIER L.**

Relationship between magnesium, potassium and sodium concentrations in lymphocytes and erythrocytes from normal subjects.

Magnesium, 1985, 4: 188-89.

40. **GLIER C., DZIETKO M., BITTIGAU P., et al.**

Therapeutic doses of topiramate are not toxic to the developing brain.

Exp neuro, 2004, 1187: 403.

41. **GOLDBERG RN., MOSCOSO P., BAUER CR., et al.**

Use of barbiturate therapy in severe perinatal asphyxia: A randomized controlled trial.

J Pediatr, 1986, 109: 851.

42. **GUÉRIN C., COUSIN C., MIGNOT F., MANCHON M., FOURNIER G.**

Serum and erythrocyte magnesium in critically ill patients.

Intensive Care Med, 1996, 22: 724-7.

43. **HAAGERUP A., ANDERSEN JB., Blichfeldt S., CHRISTENSEN MF.**

Biotinidase deficiency: Two cases of very early presentation.

Dev Med Child Neurol, 1997, 39: 832-35.

44. **HAIGNEY MC., BERGER R., SCHULMAN S., GERSTENBLITH G., TUNIN C., SILVER B. et al.**

Tissue magnesium levels and the arrhythmic substrate in humans.

J Cardiovasc Electrophysiol, 1997, 8: 980-86

45. **HEBERT P., MEHTA N., WANG J., HINDMARSH T., JONES G., CARDINAL P.**

Functional magnesium deficiency in critically ill patients identified using a magnesium-loading test.

Crit Care Med, 1997, 25: 749-55

46. **HELLSTROM-WESTAS L., SVENNINGSSEN NW., WEST-GREN L., et al.**

Lidocaine for treatment of severe seizures in newborn infants. II. Blood concentrations of lidocaine and metabolites during intravenous infusion.

Acta Paediatr Scand, 1992, 81: 35-39.

47. **HIÉRONIMUS S., BEC-ROCHE M., PZDUTOUR F. et al**

The spectrum of parathyroid gland dysfunction associated with the microdeletion 22q11.

European Journal of Endocrinology, 2006, 155: 47-52

48. **HOLLMANN MW., LIU HT., HOENEMANN CW., LIU WH., DURIEUX ME.**

Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium. Part II: interactions with volatile anesthetics.

Anesth Analg, 2001, 92: 1182-91.

49. **HOLMES GL., GAIRSA JL., CHEVASSUS-AU-LOUIS N, BEN-ARI Y.**

Consequences of neonatal seizures in the rat: Morphological and behavioral effects.

Ann Neurol, 1998, 44: 845-57.

50. **HOLMES GL., SARKISIAN M., BEN-ARI Y., CHEVASSUS-AU-LOUIS N.**

Effects of recurrent seizures in the developing brain.

In: NEHLIG A, MOTTE J, MOSHÉ SL, PLOUIN P. Childhood epilepsies and brain development, John Libbey London, 1999: 263-76

51. **HOLMES GL.**

Effects of early seizures on later behavior and epileptogenicity.

Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 2004, 10: 101.

52. **HOLMES GL.**

Epilepsy in the developing brain: Lessons from the laboratory and clinic.

Epilepsia, 1997, 38: 12-30.

53. **HUANG L., CILIO MR., SILVERIA DC., MCCABE BK., SOGAWA Y., STAFSTROM CE., HOLMES GL.**

Long-term effects of neonatal seizures: A behavioral, electrophysiologic and histologic study.

Develop Brain Res, 1999, 118: 99-107.

54. **IDRO R., GWER S., KAHINDI M., GATAKAA H. et al.**

The incidence, etiology and outcome of acute seizures in children admitted to a rural kenyan district hospital.

BMC Pediatr, 2008, 8: 5.

55. **JENSEN FE., BARAM TZ.**

Developmental seizures induced by common early-life insults: short- and long-term effects on seizure susceptibility.

Mental Retard Dev Dis Res Rev 2000, 6: 253-57.

56. **JENSEN FE.**

Acute and chronic effects of seizures in the developing brain: Experimental models.

Epilepsia, 1999, 40: 51-58.

57. **KOH S., STOREY TW., SANTOS TC., et al.**

Early-life seizures in rats increase susceptibility to seizure-induced brain injury in adulthood.

Neurology, 1999, 53: 915-21.

58. **LADO FA., SANKAR R., LOWENSTEIN D., MOSHE SL.**

Age-dependent consequences of seizures: relationship to seizure frequency, brain damage, and circuitry reorganization.

Ment Retard Developntentol Disabilities Res Rev, 2000, 6: 242-52.

59. **LEPPERT M., ANDERSON VE., QUATTLEBAUM TG., et al.**

Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20.

Nature, 1989, 337: 647-48.

60. **LERCHE H., BIERVERT C., ALEKOV AK., et al.**

A reduced K⁺ current due to a novel mutation in KCNQ2 causes neonatal convulsions.

Ann Neurol, 1999, 46: 305-12.

61. **LIU HT., HOLLMANN MW., LIU WH., HOENEMANN CW., DURIEUX ME.** Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium: Part I.

Anesth Analg, 2001, 92: 1173-81

62. **MASSINGALE TW., BUTTROSS S.**

Survey of treatment practices for neonatal seizures.

J Perinatol, 1993, 13: 107-10.

63. **MEIJ IC., SAAR K., VAN DEN HEUVEL LP. et al.**

Hereditary isolated renal magnesium loss maps to chromosome 11q23.

Am J Hum Genet, 1999, 64:180-88.

64. **MIZRAHI EM., CLANCY RR.**

Neonatal seizures: Early-onset seizure syndromes and their consequences for development.

Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 2000, 6: 229-41.

65. **MIZRAHI EM., CLANCY RR., DUNN JK., et al.**

Neurologic impairment, developmental delay and postnatal seizures 2 years after EEG-video documented seizures in near-term and term neonates: report of the clinical research centers for neonatal seizures.

Epilepsia, 2001, 42: 102.

66. **MIZRAHI EM., KELLAWAY P.**

Characterization and classification of neonatal seizures.

Neurology, 1987, 37: 1837-44.

67. **MIZRAHI EM., WATANABE K.**

Crises néonatales symptomatiques.

In: ROGER J. BUREAU M., DRAVET Ch., GENTON P., TASSINARI CA. et WOLF P. Les syndromes épileptiques de L'enfant et de l'adolescent (4^{ème} éd), 2005, John Libbey Eurotext Ltd, Chap 2: 17-38.

68. **MIZRAHI EM.**

Acute and chronic effects of seizures in the developing brain: Lessons from clinical experience.

Epilepsia, 1999, 40: 42-50.

69. **NABBOU R., SOUFFLET C., PLOUIN P., DULAC O.**

Pyridoxine dependent epilepsy: A suggestive electroclinical pattern.

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1999, 81: 125-29.

70. **NDIAYE S., CHARBIT Y.**

Le mariage consanguin.

In: La population du Sénégal, Juin 1994, 75-6.

71. **NEALE EA., SHER PK., GRAUBARD BI. et al.**

Differential toxicity of chronic exposure to phenytoin, Phenobarbital, or carbamazepine in cerebral cortical cell cultures.

Pediatr Neurol, 1985, 1: 143-50.

72. **NI H, JIANG YW, BO T, et al.**

Long-term effects of neonatal seizures on subsequent NMDA receptor-I and GABA A-alpha 1 receptor expression in hippocampus of the Wistar rat.

Neurosci Lett, 2004, 368: 254.

73. **OLSEN RW., CHANG CS., LI G. et al.**

Fishing for allosteric sites on GABAA receptors.

Biochem Pharmacol, 2004, 68: 1675-84.

74. **ONYIRIUKA AN., OKOLO AA.**

Neonatal morbidity pattern in infants born in Benin city to Nigerian mothers with hypertensive disorders in pregnancy.

Niger J Clin Pract, 2007; 10: 294-99

75. **ORTIBUS E., SUM J., HAHN J.**

Predictive value of EEG for outcome and epilepsy following neonatal seizures.

Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1996, 98: 175-85.

76. **PAINTER MI., SCHER MS., STEIN AD. et al.**

Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment neonatal seizures.

N Engl J Med, 1999, 341: 485-89.

77. **Painter MJ., Alvin J.**

Choice of anticonvulsants in the treatment of neonatal seizures.

In WASTERLAIN CG, VERT P. Neonatal seizures, Raven Press New York, 1990, 243-56.

78. **PAINTER MJ., SCHER MS., PANETH. NS. et al.**

Randomized trial of phenobarbital v. phenytoin treatment of neonatal seizures.

Pediatr Res, 1994, 35: 384.

79. **PEREZ VELAZQUEZ JL.**

Bicarbonate-dependent depolarizing potentials in pyramidal cells and interneurons during epileptiform activity.

Eur J Neurosci, 2003, 18: 1337-42.

80. **REINHART RA., BROSTE SK., SPENCER S., MARX JJ JR, HAAS RG, RAE P.**

Relation between magnesium and potassium concentrations in myocardium, skeletal muscle, and mononuclear blood cells.

Clin Chem, 1992, 38: 2444-8.

81. **RIVERA C., VOIPIO J., PAYNE JA. et al.**

The K⁺/Cl⁻ co-transporter KCC2 renders GABA hyperpolarizing during neuronal maturation.

Nature, 1999, 397: 251-55.

82. **RONEN GM., PENNEY S.**

The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland, Canada: A five-year cohort.

Ann Neurol, 1995, 38: 518-19.

83. **ROUBERTIE A., SEMPRINO M., CHAZE AM. et al.**

Neurological presentation of three patients with 22q11 deletion.

Brain Dev, 2001, 23: 810-14.

84. **RUDE RK.**

Parathyroid function in magnesium deficiency.

Epilepsia, 1977, 38: 735-37.

85. **S, NELSON PG.**

Adverse effects of phenobarbital on morphological and biochemical development of fetal mouse spinal cord neurons in culture.

Ann Neurol, 1981, 9: 584-89.

86. **SALBERT BA, PELLOCK JM, WOLF B.**

Characterization of seizures associated with biotinidase deficiency.

Neurology, 1993, 43: 1351-55.

87. **SCHER MS, ASO K, BEGGARLY M, HAMID MY, STEPPE DA, PAINTER MJ.**

Electrographic seizures in preterm and full-term neonates: Clinical correlates, associated brain lesions, and risk for neurologic sequelae.

Pediatrics, 1993, 91: 128-34.

88. **SCHMID R, TANDON P, STAFSTROM CE, HOLMES GL.**

Effects of neonatal seizures on subsequent seizure-induced brain injury.

Neurology, 1999, 53: 1754-61.

89. SCHWARTZKROIN PA.

Plasticity and repair in the immature central nervous system.

In: SCHWARTZKROIN PA, MOSHÉ SL, NOEBELS JL, SWANN JW.
Brain Development and Epilepsy. Oxford University Press New York, 1995,
234.

90. SHETH RD, HOBBS GR, MULLETT M.

Neonatal seizures: Incidence, onset, and etiology by gestational age.

J Perinatal, 1999, 19: 40-43.

91. SIMON DB, LU Y, CHOATE KA et al.

Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg²⁺ resorption.

Science, 1999, 285:103-6.

**92. STAFSTROM CE, CHRONOPOULOS A, THURBER S,
THOMPSON JL, HOLMES GL.**

Age-dependent cognitive and behavioral deficits after kainic acid seizures.

Epilepsia, 1993, 34: 420-32.

93. SUE CM, HIRANO M, DIMAURO S, DEVIVO DC.

Neonatal presentations of mitochondrial metabolic disorders.

Semin Perinatal, 1999, 2: 113-24.

94. SZTARK F., COCHARD JF.

Le magnésium en anesthésie-réanimation.

Conférences d'actualisation, 1998: 649-63.

95. **TAKAHASHI Y, SUZUKI Y, KUMAZAKI K. et al.**

Epilepsy in peroxisomal diseases.

Epilepsia, 1997, 38: 182-88.

96. **TARDIEU M, KHOURY W, NAVELET Y, QUESTIAUX E, LANDRIEU P.**

Un syndrome spectaculaire et bénin de convulsions néonatales : les myoclonies du sommeil profond.

Arch Fr Pediatr, 1986, 43: 259-60.

97. **UNWIN RJ, CAPASSOB G, SHIRLEYA DG.**

An overview of divalent cation and citrate handling by the kidney.

Nephron Physiol, 2004, 98: 15-20.

98. **VOLPE J J.**

Neonatal Seizures.

In: Neurology of the Newborn, PA: WB Saunders Philadelphia, 2001, chap 5: 175-216.

99. **VOLPE JJ**

Neonatal seizures.

In: Neurology of the newborn WB Saunders Philadelphia, 1995: 172-207.

100. **WACKER WEC.**

Magnesium and man.

Cambridge Havard University Press, 1980.

101. **WALDER RY, LANDAU D, MEYER P, et al.**

Mutation of TRPM6 causes familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia.

Nat Genet, 2002, 31: 171-4.

102. **WALDER RY, SHALEV H, BRENNAN TM et al.**

Familial hypomagnesemia maps to chromosome 9q, not to the X chromosome: genetic linkage mapping and analysis of a balanced translocation breakpoint.

Hum Mol Genet, 1997, 9: 1491-1497.

103. **WASTERLAIN CG.**

Recurrent seizures in the developing brain are harmful.

Epilepsia, 1997, 38: 728-734.

104. **WATANABE K, MIURA K, NATSUME J, HAYAKAWA F, FURUNE S, OKUMURA A.**

Epilepsies of neonatal onset: seizure type and evolution.

Dev Med Child Neural, 1999, 41: 318-322.

105. **WHANG R, WHANG DD, RYAN MP.**

Refractory potassium repletion. A consequence of magnesium deficiency.

Arch Int Med, 1992, 152: 40-5.

106. **WITLIN AG, SIBAI BM.**

Magnesium sulfate therapy in preeclampsia and eclampsia.

Obstet Gynecol, 1998, 92: 883-9.

107. **WOLF P.**

International Classification of the Epilepsies.

In: ENGEL J., PEDLEY TA. *Epilepsy: a comprehensive textbook*, Lippincott-Raven Philadelphia, 1997, 773-777.

SERMENT D'HYPPOCRATE

« En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »

PERMIS D'IMPRIMER

Vu :

Le Président du jury
de.....

Vu :

Le Doyen

Vu et Permis d'imprimer

Pour le Recteur, Président de l'Assemblée d'Université Cheikh Anta Diop de Dakar
et par délégation

Le Doyen