

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE.....	2
1.1. Définition	2
1.2. Rappel physiologique	2
1.2.1. Métabolisme du magnésium.....	2
1.2.2. Métabolisme phosphocalcique	6
1.3. Déterminisme des troubles du métabolisme phosphocalcique secondaires à une hypomagnésémie primitive	8
1.3.1. Pathogénie de l'hypomagnésémie et des troubles phosphocalciques corrélés	8
1.3.2. Troubles neurologiques liés à une hypomagnésémie avec hypocalcémie	10
1.4. Aspects cliniques	17
1.4.1. Manifestations de l'hypomagnésémie	17
1.4.2. Manifestations de l'hypocalcémie	19
1.5. Bases thérapeutiques.....	19
1.5.1. Thérapeutique anti-convulsivante.....	19
1.5.2. Prise en charge de crises épileptiques hypocalcémiques et/ou hypomagnésémiques	20
DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL.....	21
2.1. Objectifs.....	21
2.2. Type d'étude	21
2.3. Patients et méthodologie.....	21
2.3.1. Patients	21
2.3.2. Méthodologie.....	21
2.4. Observations cliniques.....	22
2.5. Commentaires	36
2.5.1. Diagnostic	36
2.5.2. Pathogénie des troubles phosphocalciques secondaires	39
2.5.3. Déterminisme des crises.....	40
2.5.4. Déterminisme de la déficience cognitive	43
2.5.5. Aspects thérapeutiques.....	48
2.5.6. Facteurs évolutifs et pronostiques.....	54
CONCLUSION	57
REFERENCES.....	62

LISTE DES ABREVIATIONS

-
- AIT : accident ischémique transitoire
 - BAV : bloc auriculo-ventriculaire
 - Ca^{2+} : ion calcium
 - ECG : Electrocardiogramme/ Electrocardiographie
 - EEG : Electroencéphalogramme/ Electroencéphalographie
 - EMG : Electromyogramme
 - GABA : Acide gamma-amino-butyrique
 - HSH : Hypomagnésémie digestive primitive avec hypocalcémie secondaire
 - IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
 - 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
 - TPHA : Treponema pallidum haemagglutination assay
 - VDRL : Venereal Disease Research Laboratory
 - VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
 - VS : Vitesse de Sédimentation
 - δ GT : Gamma-Glutamyl-Transférase

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Modèle schématique de l'absorption intestinale du magnésium.....	3
Figure 2: Réabsorption du magnésium au niveau du néphron	3
Figure 3: Modèle schématique de la réabsorption rénale du magnésium au niveau du tube contourné distal.....	4
Figure 4: Glandes parathyroïdes et thyroïde.....	7
Figure 5: Comparaison de l'homéostasie du chlore dans le tissu nerveux mature et dans le tissu nerveux immature	12
Figure 6: Modèle de synapse glutamatergique	13
Figure 7: excitotoxicité: réactions moléculaires et cellulaires en cascade à partir de l'excitation glutaminergique au cours des crises et EDME.	14
Figure 8: Développement d'embryons de souris mutantes TRPM6	16
Figure 9: Défaut de fermeture du tube neural chez des souris mutantes hétérozygotes (TRPM6 ^{+/-}) atteintes d'hypomagnésémie avec hypocalcémie secondaire (HSH).	17
Figure 10: Pedegree de la famille N.....	22
Figure 11 : Evolution de la calcémie et de la magnésémie du Cas 2	27
Figure 12 : Evolution de la magnésémie et de la calcémie du Cas 3	32
Figure 13: Schéma illustrant l'anomalie cellulaire responsable de l'HSH	38
Figure 14: Schéma récapitulatif des conclusions : pathogénie, physiopathologie et applications thérapeutiques des troubles liés à l'HSH	61

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Neurotransmission cérébrale excitatrice et inhibitrice chez l'adulte et le nouveau-né.....	12
Tableau 2: Séméiologie de l'hypomagnésémie.	18
Tableau 3 : Paramètres biochimiques du Cas 1 de la famille N.....	23
Tableau 4 : Paramètres biochimiques sériques du Cas 2 de la famille N.....	26
Tableau 5 : Paramètres biochimiques sériques du Cas 3 de la famille N.....	32
Tableau 6 : Paramètres biochimiques sériques des parents de la famille N.....	35
Tableau 7: Récapitulatif des paramètres biochimiques initiaux des Cas de la Famille N.	36
Tableau 8: Loci des hypomagnésémies primitives	38

INTRODUCTION

L'hypomagnésémie est une entité nosologique regroupant plusieurs affections. Elle peut être primitive ou secondaire. Dans le premier cas, son expression est plus ou moins précoce avec une symptomatologie polymorphe.

Elle associe entre autres manifestations cliniques, de façon variable, des troubles neurologiques, des troubles psycho-comportementaux ou encore un tableau d'immunodépression.

Quelle que soit sa cause, l'hypomagnésémie est souvent responsable de troubles secondaires du métabolisme phosphocalcique. Ces derniers associent une perturbation plus ou moins profonde de l'homéostasie du calcium qui elle, implique celle du phosphore. Le retentissement neurologique, souvent au premier plan clinique, est variable, associant surtout la comitialité et la déficience cognitive.

Sur le plan pathogénique, les troubles affecteraient ainsi entre autres, l'excitabilité neuromusculaire, le métabolisme et la survie neuronales. La difficulté essentielle réside ici dans la détermination de la responsabilité relative de chacune des différentes perturbations métaboliques dans les manifestations de la maladie.

Ce dernier point présente un intérêt capital pour la stratégie de prise en charge car, il pourrait orienter la définition des objectifs thérapeutiques selon un ordre de priorité. Ainsi, la correction de l'un des troubles (magnésémie ou calcémie surtout) pourrait être relativement privilégiée par rapport à celle de l'autre coexistant.

Le but de ce travail est d'analyser les aspects fondamentaux des conséquences et implications neurophysiologiques des troubles du métabolisme phosphocalcique secondaires à une hypomagnésémie primitive.

Quel est le déterminisme des troubles électrolytiques observés ? Quelles sont la pathogénie et la physiopathologie des manifestations neurologiques centrales engendrées ?

Notre travail sera à cet effet axé sur les désordres liés à une maladie génétique responsable d'une anomalie primitive du métabolisme du magnésium : l'hypomagnésémie avec hypocalcémie secondaire (HSH).

L'HSH est une affection génétique rare avec relativement peu d'études neuroscientifiques, surtout en ce qui concerne sa pathogénie et sa physiopathologie humaines. Cette affection a une expression neurologique polymorphe associant notamment une comitialité et une déficience cognitive. Les difficultés thérapeutiques (relatives à la supplémentation ionique) et le pronostic très variable (selon la prise en charge) dans les cas d'HSH soulignent tout l'intérêt d'une meilleure appréhension des aspects fondamentaux de cette maladie.

PREMIERE PARTIE

1.1. Définition

Les hypomagnésémies primaires avec troubles secondaires du métabolisme phosphocalcique sont un groupe hétérogène d'affections ayant en commun une diminution de la concentration sérique de magnésium avec un retentissement secondaire sur le métabolisme du calcium et du phosphore. L'hypomagnésémie ici en cause est liée à une affection génétique ou acquise mais ne doit pas être la conséquence du trouble du métabolisme phosphocalcique. Ces troubles sont responsables entre autres manifestations, d'un tableau neurologique associant des crises épileptiques, une déficience cognitive et des signes paracliniques divers.

1.2. Rappel physiologique

1.2.1. Métabolisme du magnésium

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 [104].

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 [2] et environ 40 mg sont sécrétés avec les sécrétions digestives.

Il existe un transport actif secondaire et un transport trans-cellulaire (fig. 1). Le transfert actif de magnésium nécessite l'activité de la pompe Na^+/K^+ ATPase et un transporteur spécifique des cations divalents de type TRPM (transient receptor potential melastatin). Il s'agit notamment de la protéine TRPM6 et accessoirement de la protéine TRPM7 ou encore d'une association des deux.

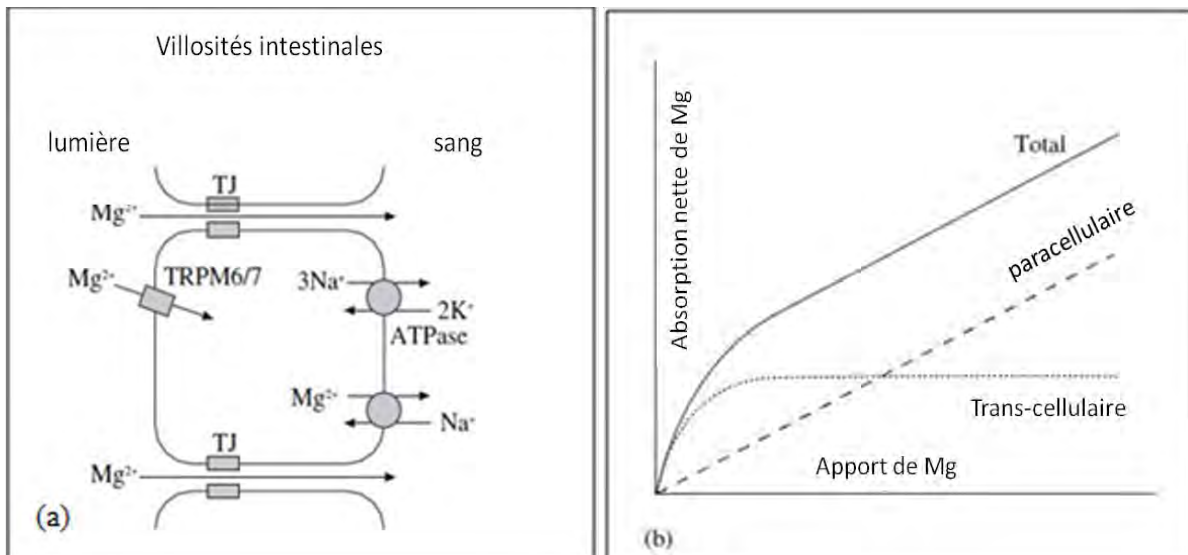


Figure 1: Modèle schématique de l'absorption intestinale du magnésium

(a) Schéma des différentes voies d'absorption intestinale du magnésium

(b) Efficacité relative et saturabilité des différentes voies d'absorption intestinale de magnésium

(L'absorption passive se fait à travers la voie trans-cellulaire alors que le transport actif se fait par un mécanisme de transport actif secondaire qui implique : un canal spécifique au magnésium au pôle apical et un échangeur Na^+/Mg^{2+} associé à la pompe Na^+/K^+ ATPase au pôle basolatéral. [55])

Le magnésium est filtré et réabsorbé dans le rein (fig. 2 et 3) [101].

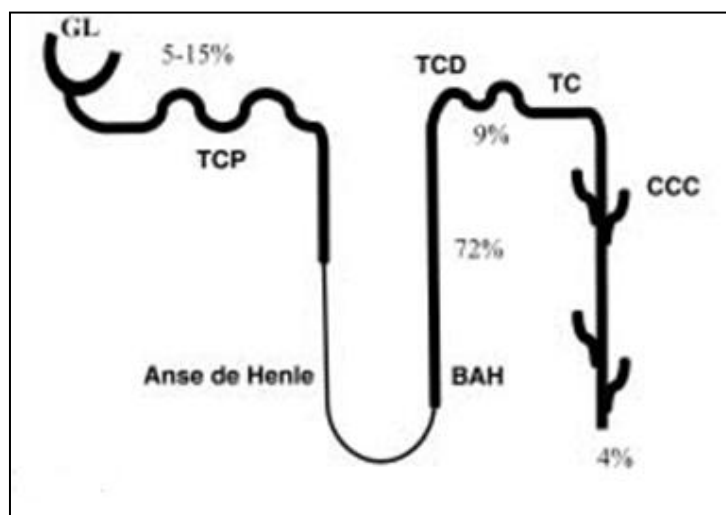


Figure 2: Réabsorption du magnésium au niveau du néphron

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

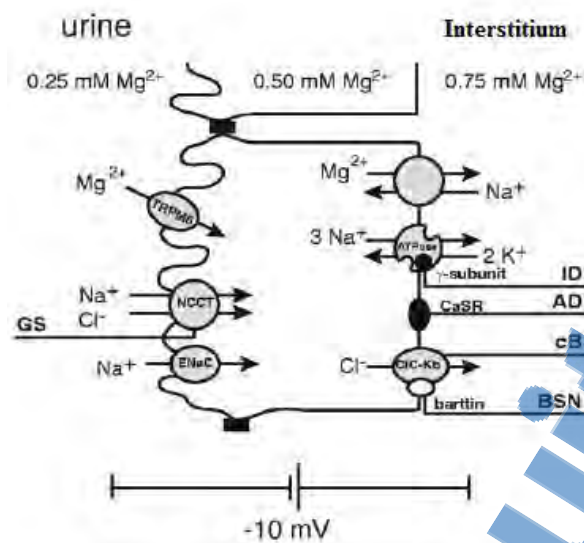


Figure 3: Modèle schématique de la réabsorption rénale du magnésium au niveau du tube contourné distal.

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) [100, 84]. Il influence le métabolisme des cellules musculaires, myocardiques et nerveuses ainsi que les transferts ioniques transmembranaires et intracellulaires. Ainsi, le magnésium intracellulaire est impliqué dans différentes activités métaboliques et machineries cellulaires de même que la survie cellulaire. Le magnésium extracellulaire est, quant à lui impliqué dans la modulation de l'activité de canaux ioniques et de récepteurs à savoir : les récepteurs NMDA et GABA, les canaux calciques et autres canaux voltages-dépendants dont il module la perméabilité. Il convient d'aborder ce point à tous les niveaux d'action du magnésium sur les différentes cellules excitables.

Le magnésium intervient dans le contrôle de la respiration mitochondriale [84, 82] ; il est indispensable aux réactions dépendantes de l'adénosine triphosphate (ATP) ; la forme intracellulaire active de l'ATP correspond en fait à un complexe Mg^{2+} -ATP. Le magnésium intervient aussi dans l'activité de nombreuses ATPases, en particulier la Na^{+} - K^{+} -ATPase de la membrane plasmique et les Ca^{2+} -ATPases membranaires. C'est ainsi qu'un déficit cellulaire en magnésium aboutit à une inhibition de ces activités ATPasiques, entraînant une augmentation des concentrations cytosoliques de Na^{+} et de Ca^{2+} , et une diminution de la concentration intracellulaire de K^{+} . De même, l'activité adénylcyclase de la cellule, catalysant la synthèse d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) à partir de l'ATP, est dépendante du magné-

sium. L'AMPC en activant une protéine kinase joue un rôle majeur dans la modulation des phénomènes de contraction-relaxation du cardiomyocyte et de la cellule musculaire lisse vasculaire.

✚ Les effets électrophysiologiques résultant de l'action du magnésium sont de plusieurs ordres :

- Electrophysiologie cardiaque

L'effet global le plus significatif semble s'exercer sur la modulation de l'activité du nœud auriculo-ventriculaire. On observe une augmentation de l'intervalle PR de 7 à 12 % sans modification notable de la fréquence du nœud sinusal, de la durée du complexe QRS, ni de l'espace QT. L'intervalle AH est augmenté de 8 à 18% tandis que la durée de la période réfractaire du nœud auriculo-ventriculaire s'allonge de 6 à 20%.

Parallèlement, les temps de récupération du nœud sinusal et de conduction sino-auriculaire peuvent être augmentés jusqu'à 10 et 25%, respectivement. En revanche, le magnésium ne modifie pas l'intervalle HV ni les périodes réfractaires auriculaires et ventriculaires.

- 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, le magnésium potentialise l'action des curares non dépolarisants [23].

- 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 déprimeur 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 et potentialise l'effet d'autres antagonistes comme la kétamine [44, 59]. L'effet anticonvulsivant propre du magnésium est par contre discuté et son efficacité certaine dans le traitement de l'éclampsie serait plutôt liée à ses effets sur la vascularisation cérébrale [87]. Néanmoins un effet direct neuronal a été fortement suggéré par les résultats d'autres travaux récents [111, 27, 25].

1.2.2. Métabolisme phosphocalcique

1.2.2.1. Homéostasie du calcium

Répartition

Le calcium est réparti de façon très inégale dans l'organisme. Environ 99 % est fixé dans l'os et seulement 0,1 % est dans le secteur extracellulaire. La calcémie totale, mesurée en routine, se situe entre 2,25 et 2,6 mmol/l. Environ 40 % du calcium circulant est lié à l'albumine, 10 % est complexé à des anions et les 50 % restant existent sous forme ionisée (1,1 à 1,3 mmol/l). Seule la forme ionisée est active physiologiquement.

L'analyse de la calcémie totale doit donc tenir compte du taux d'albumine. En effet, l'hypoalbuminémie (dénutrition, syndrome néphrotique, insuffisance hépatocellulaire, entéropathie exsudative) entraîne une **fausse hypocalcémie** sans variation du taux de calcium ionisé. À titre d'exemple, une diminution de 10 g/l de l'albuminémie entraîne une baisse de 0,2 mmol/l de la calcémie totale. Inversement, une hyperalbuminémie (déshydratation extracellulaire) entraîne une fausse hypercalcémie.

Absorption

L'absorption du calcium s'effectue par deux mécanismes. D'une part, une **diffusion passive** permet le passage du calcium à travers la paroi intestinale iléale en fonction de la différence de concentration. Cette diffusion n'est pas saturable et dépend principalement des apports alimentaires. La présence de certains sucres associés (oligosides) favorise ce passage passif. D'autre part, un mécanisme de **pompe « active »** se situe au niveau du duodénum et du jéjunum. Ce mécanisme n'est possible que si l'ion calcique est couplé à une protéine (la Calbindine). Le 1-25 **Dihydrocholecalciférol** (aussi appelé Calcitriol) induit la synthèse de cette protéine, et donc favorise l'absorption active de calcium.

Une fois absorbé, le calcium se fixe principalement au niveau du squelette, où il existe un équilibre entre accrétion et résorption osseuse.

L'élimination du calcium est urinaire, fécale, et sudorale pour une moindre mesure.

Régulation

La Calcémie est normalement maintenue entre 2,2 et 2,6 mmol/l. Le squelette agit comme un stockage échangeable de la quantité de calcium dans l'organisme. **Trois hormones** tiennent un rôle primordial dans la régulation de ce métabolisme :

- La **parathormone** (PTH) est hypercalcémiante en favorisant la mobilisation osseuse du calcium et la synthèse de Calcitriol; elle diminue également l'excrétion urinaire.

- Le **Calcitriol** élève également la calcémie en favorisant l'absorption intestinale de calcium;
- La **Calcitonine** tient la fonction inverse en inhibant la destruction osseuse et la synthèse de PTH.

L'absorption digestive du calcium est sous la dépendance de la 1,25(OH)₂ vitamine D3 et la réabsorption rénale est sous l'influence de l'hormone parathyroïdienne (PTH). Grâce à l'interaction de ces deux facteurs, la calcémie est maintenue dans une fourchette étroite.

1.2.2.2. Biologie de l'hormone parathyroïdienne

- Synthèse

La PTH est un polypeptide de 84 acides aminés (AA) sécrété par les cellules principales des glandes parathyroïdes (fig. 4). Le gène de la PTH est situé chez l'homme sur le bras court du chromosome 11. Il est composé de trois exons dont le premier est non codant, le deuxième code pour une séquence pré- et quatre acides aminés d'une séquence pro-, et le troisième pour la fin de la séquence pro- et la PTH mature. Sa transcription est sous le contrôle d'éléments de réponse génomique à la vitamine D et au Ca^{2+} présents en amont. Le produit du gène est un pré-pro-peptide de 13 kDa. La séquence pré- va alors initier la maturation, puis la PTH est accumulée sous forme mature dans des granules sécrétoires, où elle sert de forme de stockage pouvant être sécrétée rapidement en grande quantité.

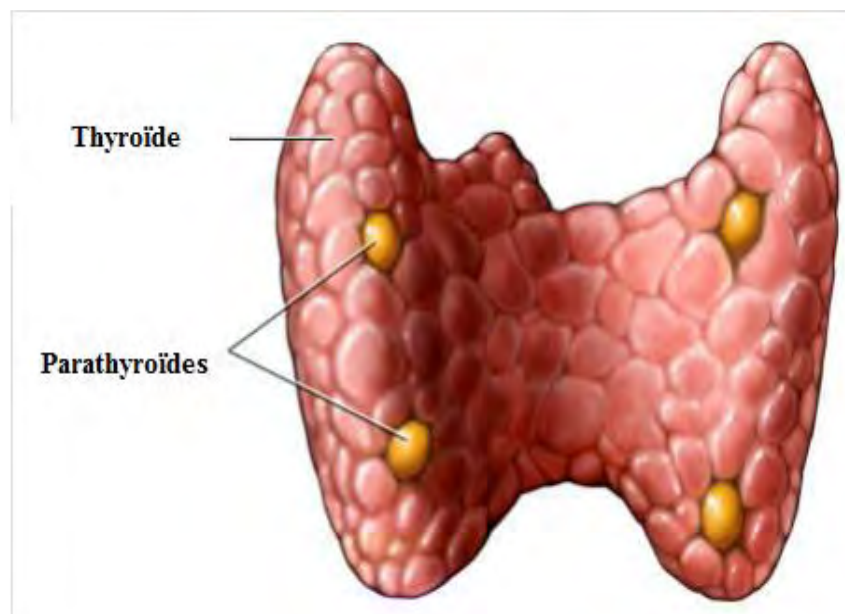


Figure 4: Glandes parathyroïdes et thyroïde

- Mise en jeu

La sécrétion parathyroïdienne est réglée uniquement par le taux de calcémie dans le sang irriguant les parathyroïdes. Toute baisse stimule la sécrétion hormonale, toute hausse la freine.

- Transmission du signal

La relation étroite entre les variations aiguës de la calcémie et la sécrétion de PTH est expliquée par l'existence sur les cellules parathyroïdiennes d'un récepteur membranaire sensible au calcium extracellulaire (CaR).

Ce récepteur est exprimé dans plusieurs tissus dont les cellules sont sensibles au calcium, dont les parathyroïdes, les cellules C de la thyroïde et le rein, et possède plusieurs des propriétés attendues d'un authentique récepteur sensible au calcium couplé à la voie des inositolphosphates et du calcium intracellulaire.

Le calcitriol, et/ou la vitamine D elle-même, sont indispensables à l'action de la PTH sur ces récepteurs CaR. Pour cette raison, les carences profondes en vitamine D ou en calcitriol constituent des états de résistance périphérique à la PTH et peuvent ainsi être responsables d'hypocalcémie.

1.3.Déterminisme des troubles du métabolisme phosphocalcique secondaires à une hypomagnésémie primitive

1.3.1. Pathogénie de l'hypomagnésémie et des troubles phosphocalciques corrélés

1.3.1.1.Pathogénie de l'hypomagnésémie

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.

Si l'hypomagnésémie traduit presque toujours une déplétion en magnésium (à la fois intracellulaire et extracellulaire), une déplétion authentique peut coexister avec une magnésémie normale.

Dans les hypomagnésémies primaires, la déplétion en magnésium est le fait d'un défaut qualitatif et/ou quantitatif des principaux transporteurs rénaux intestinaux et rénaux du magnésium : TRPM6 et TRPM7.

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

- induction d'autres désordres électrolytiques (hypocalcémie, hyponatrémie, hyperkaliémie) par dysfonctionnement des pompes ioniques : un déficit cellulaire en magnésium aboutit à une inhibition des activités enzymatiques ATPasiques, activités indispensables au fonctionnement des pompes ioniques (Na^+/K^+ ATPase et Ca^{2+} ATPase).
- perturbation indirecte du métabolisme calcique par diminution de la production de PTH (hypomagnésémie sévère) et/ou par induction d'une résistance à son action au niveau des cibles (hypomagnésémie modérée) : dans ce dernier cas, la valeur sérique de PTH peut être augmentée ou normale [100].

1.3.1.2. Pathogénie des troubles phosphocalciques secondaires à l'hypomagnésémie

1.3.1.2.1. Pathogénie de l'hypocalcémie

L'hypomagnésémie ainsi en cause (souvent inférieure à 10mg/l ou 0,4 mmol/l) aura des conséquences plurielles; il s'agit de:

- l'induction directe d'une hypocalcémie
- et/ou d'une action indirecte hypocalcémisante par le biais d'une hypoparathyroïdie.

Cette altération de la sécrétion de PTH est probablement secondaire aux effets de la déplétion intracellulaire en magnésium sur la fonction parathyroïdienne [100] (le tableau métabolique associe alors une hypocalcémie et une concentration circulante de PTH basse ou normale mais inappropriée à l'hypocalcémie; l'injection intraveineuse de magnésium corrige la sécrétion de PTH).

Toutefois, l'hypermagnésémie peut également induire une hypoparathyroïdie par saturation du récepteur sensible au calcium.

1.3.1.2.2. Physiopathologie de l'hypocalcémie et de ses manifestations

L'hyperphosphatémie liée à l'hypocalcémie est en rapport avec une augmentation de la réabsorption tubulaire rénale des phosphates. Cette hyperphosphatémie et la diminution de la sécrétion de PTH expliquent la diminution de la synthèse rénale de calcitriol, qui est à l'origine d'une diminution des entrées digestives de calcium.

Dans le cas des hypocalcémies parathyroïdiennes, la diminution (voire la suppression) de la sécrétion de PTH entraîne d'abord une fuite rénale de calcium transitoire, insuffisamment compensée par la libération osseuse de calcium, ce qui provoque une baisse de la calcémie. Dans un deuxième temps, la baisse de la calcémie, limite en elle-même, l'excrétion rénale de

calcium, en diminuant la quantité de calcium filtrée par le glomérule: la résultante est un nouvel état d'équilibre dans lequel le flux de Ca^{2+} en provenance de l'os compense de nouveau l'excrétion rénale de calcium, mais au prix d'une hypocalcémie stable plus ou moins importante.

De même, des variations du pH extracellulaire sont capables d'induire des variations de la fraction du calcium liée à l'albumine, parce que les ions H^+ et les ions Ca^{2+} sont en compétition pour la liaison à l'albumine. Ainsi, lors d'une acidose aiguë, la liaison du calcium à l'albumine est diminuée par l'excès de H^+ , le calcium ionisé augmente, alors que la calcémie totale est inchangée. Des modifications opposées sont observées en cas d'alcalose extracellulaire.

1.3.2. Troubles neurologiques liés à une hypomagnésémie avec hypocalcémie

1.3.2.1. Crises épileptiques hypomagnésémiques

1.3.2.1.1. 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 et/ou des capacités de synchronisation de populations neuronales plus ou moins importantes.

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 assurée par le GABA,
- augmentation de la neurotransmission excitatrice assurée par les acides aminés excitateurs, tels que le glutamate ou l'aspartate.

La figure 6 présente les différentes voies métaboliques impliquées.

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 sont 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 des neurotransmissions excitatrice et inhibitrice

Un des concepts de l'épileptogenèse est le 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 metabotropique).

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 [7] 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'immaturité du cerveau fait que certains circuits gabaergiques sont plutôt excitateurs [10] (tableau 1). Ceci est dû à un défaut de régulation de l'homéostasie du chlore dans le tissu cérébral immature [86]. Cette particularité entraînerait une plus grande susceptibilité du nouveau-né aux activités paroxystiques [28], et pourrait aussi expliquer le fait que des molécules GABA-mimétiques [74] (phénobarbital par exemple) soient peu efficaces dans certains cas chez le nouveau-né. Cette perturbation de l'homéostasie du chlore est également décrite pour le cerveau dans l'évolution d'une histoire de comitialité au long cours (avec des crises assez fréquentes et/ou assez sévères) et également dans la genèse de certaines douleurs neuropathiques.

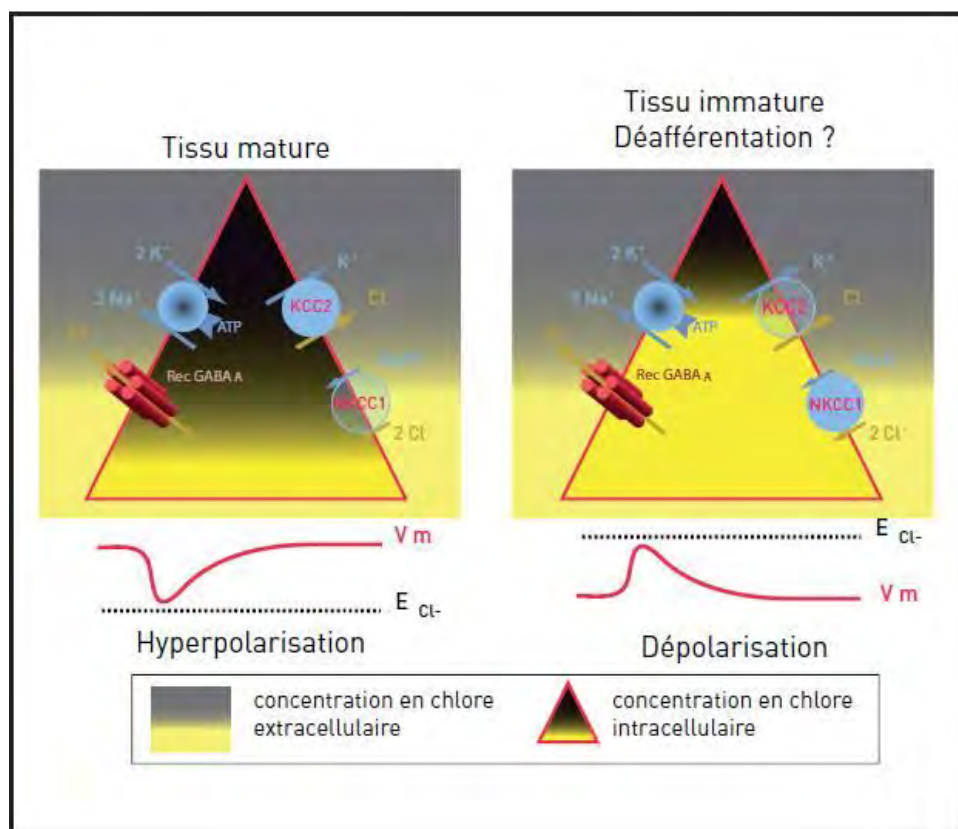


Figure 5: Comparaison de l'homéostasie du chlore dans le tissu nerveux mature et dans le tissu nerveux immature

Tableau 1: 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

✚ Etat de mal épileptique (EDME)

L'état de mal est caractérisé par une répétition subintrante des crises ou une durée prolongée d'une crise. Sur le plan physiopathologique, il conduit à d'importantes lésions liées à l'hyperactivité neuronale prolongée. Le mécanisme est illustré ci-dessous (fig. 7).

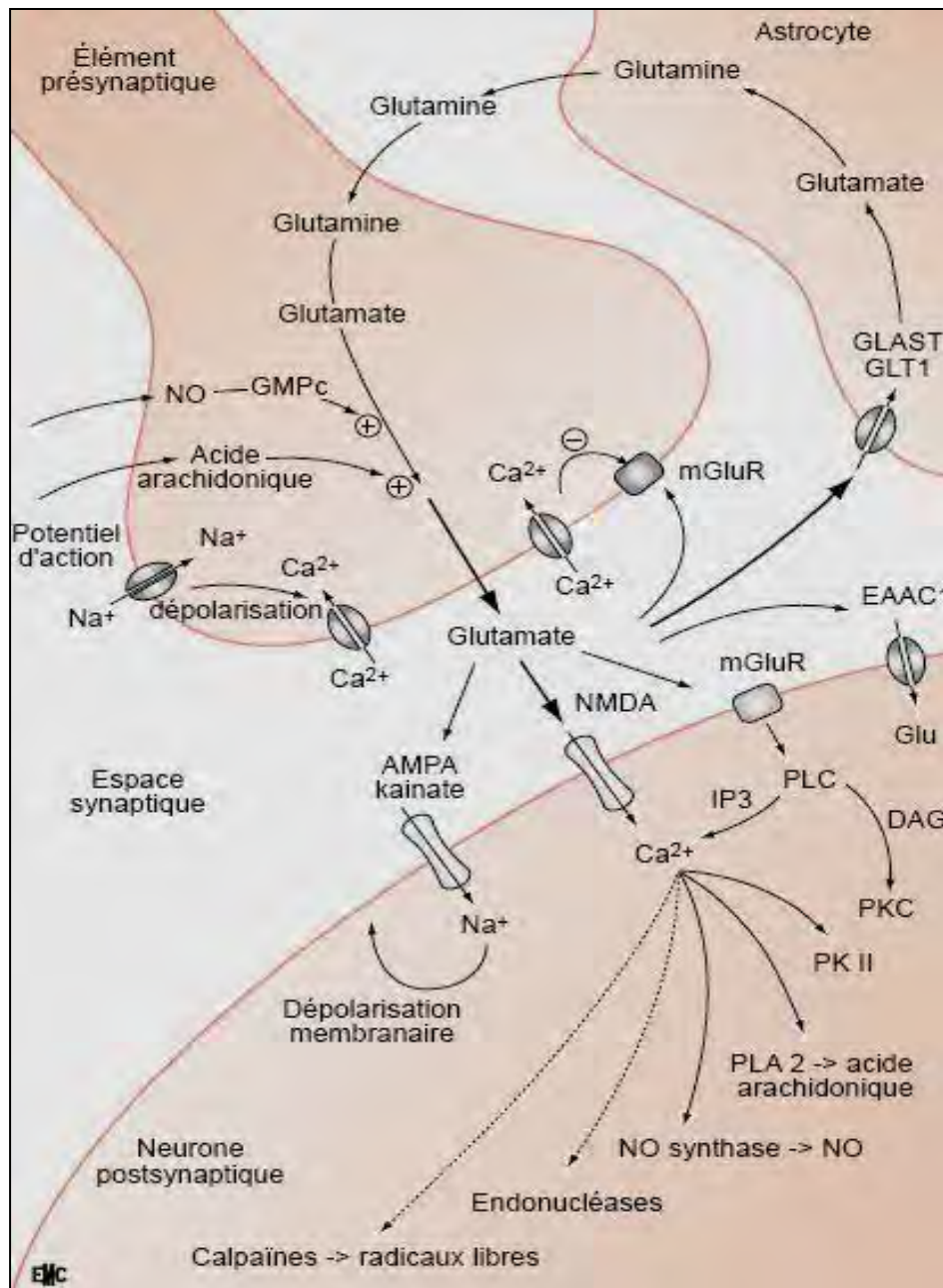


Figure 6: Modèle de synapse glutamatergique

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; IP_3 : inositol triphosphate; DAG: diacylglycérol; PKC: protéine kinase C; PK II: protéine kinase II; PLA_2 : phospholipase A2; NO: Monoxyde d'azote.

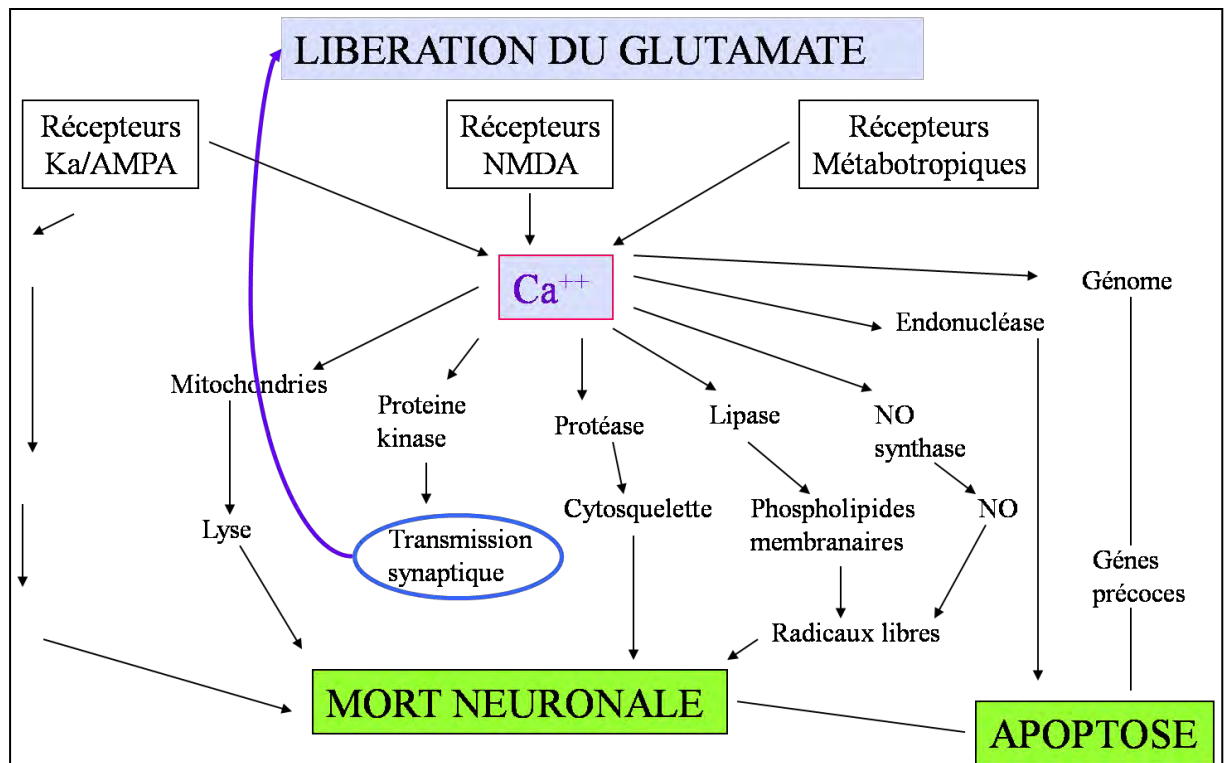


Figure 7: excitotoxicité: réactions moléculaires et cellulaires en cascade à partir de l'excitation glutaminergique au cours des crises et EDME.

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

1.3.2.1.2. L'hypomagnésémie et l'hypocalcémie dans l'épileptogénèse

Le magnésium intervient directement et indirectement par le biais du calcium dans l'excitabilité cellulaire [23]. 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'épileptogénèse. 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. Plusieurs 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 types inter-ictal et ictal impliquant des événements GABAergiques dépolarisants [83]. 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 (favorisant

l'expression des récepteurs NMDA) provoque constamment l'apparition de décharges critiques [6]. Ceci démontre le rôle épileptogène de la déplétion extracellulaire de magnésium. Enfin, la déplétion en magnésium entraîne un dysfonctionnement de la pompe Na^+/K^+ AT-Pase, 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.

1.3.2.2. Genèse de la déficience cognitive

Outre l'effet épileptogène de la déplétion en magnésium, il existe l'induction d'une déficience cognitive si une prise en charge précoce et adaptée n'est pas réalisée. Toutefois, les mécanismes de cette déficience ne sont pas encore clairement définis. Il est plus judicieux ici de rappeler les principaux mécanismes de survenue d'une déficience cognitive :

- mécanisme vasculaire : il entraîne une détérioration parenchymateuse cérébrale, conséquences de phénomènes d'hypoxie-ischémie le plus souvent récurrentes.
- mécanisme dégénératif : il est le fait d'anomalies génétiques et ou acquises responsable d'une importante augmentation de la perte neuronale physiologique. Ce mécanisme est souvent associé à l'accumulation anormale intra-neuronale d'une substance normale ou pathologique. Parfois par contre, la dégénérescence est liée à la déplétion d'une substance indispensable à la survie cellulaire comme par exemple le magnésium.
- Mécanisme excitotoxique : il est la conséquence d'une hyperactivité neuronale avec accumulation rapide de métabolites toxiques et de calcium. Ceci aboutit alors à une autolyse cellulaire par activation enzymatique massive ou à une mort cellulaire par apoptose.

L'hypomagnésémie, par ses conséquences directes et indirectes, semble à même d'impliquer ces différents mécanismes. Nous reviendrons sur ce point dans la discussion. Il est tout de même intéressant de présenter les résultats d'une expérimentation animale ayant révélé l'effet néfaste de l'hypomagnésémie sur la maturation du système nerveux. Il s'agit d'une expérience [105] réalisée sur des souris porteuses d'une mutation du gène du transporteur du magnésium TRPM6. Les auteurs ont remarqué que les souris mutantes homozygotes mourraient presque toutes in utéro tandis que les hétérozygotes présentaient de façon variable des troubles de la maturation du système nerveux se traduisant par des défauts de fermeture du tube neural. Les résultats sont présentés sur les figures 8 et 9.

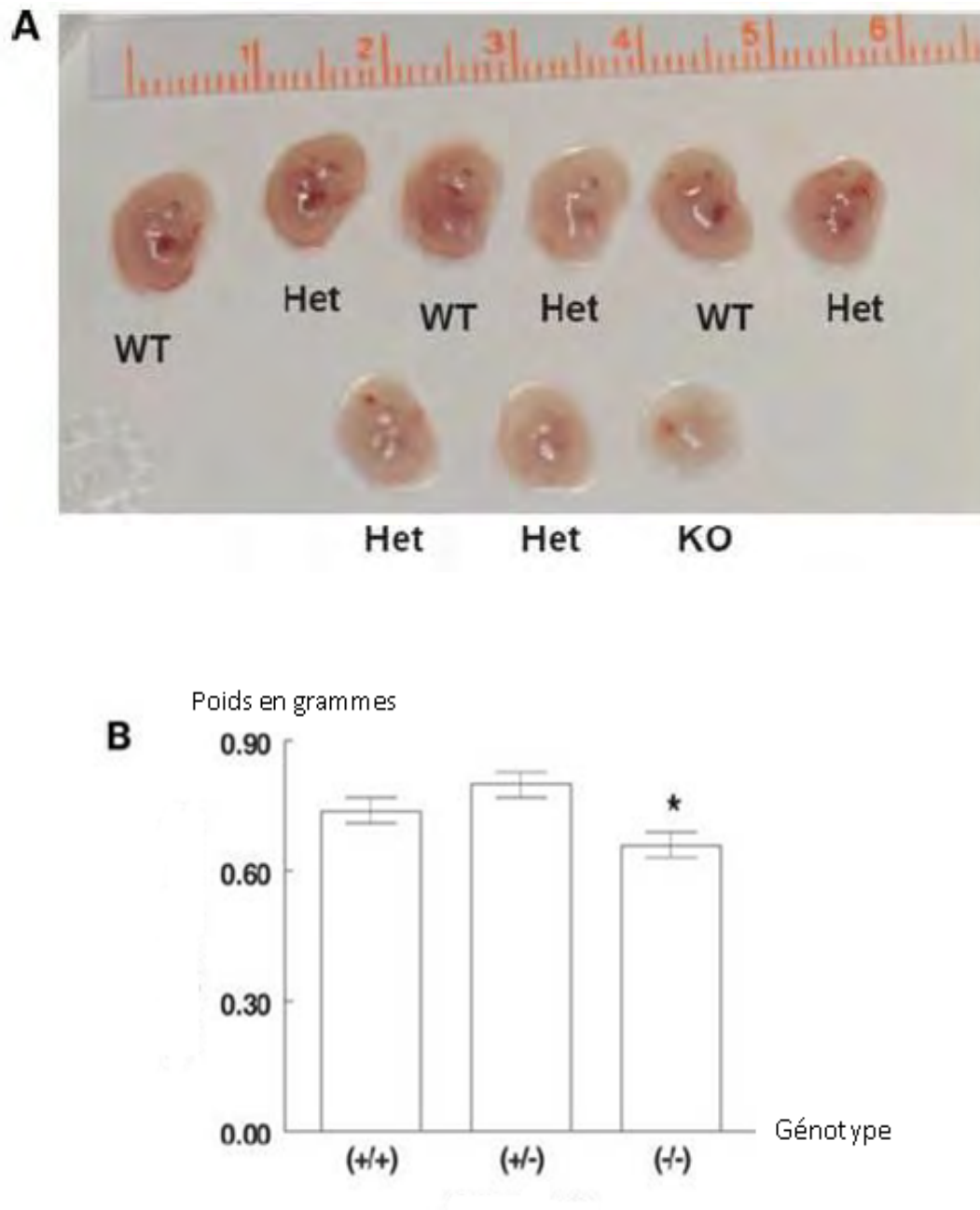


Figure 8: Développement d'embryons de souris mutantes TRPM6

(A) Embryons de 12,5 jours classés selon leurs génotypes. Les ascendants étaient hétérozygotes TRPM6 ^{+/+}. L'embryon TRPM6 ^{-/-} (KO) apparaît hypotrophique par rapport aux autres.

(B) Histogramme des poids des embryons TRPM6 à 16,5-18,5 jours de leur développement. Présentation de la génération : N= 45 (+/+) + 39 (+/-) + 29 (-/-). La différence de poids est assez patente.

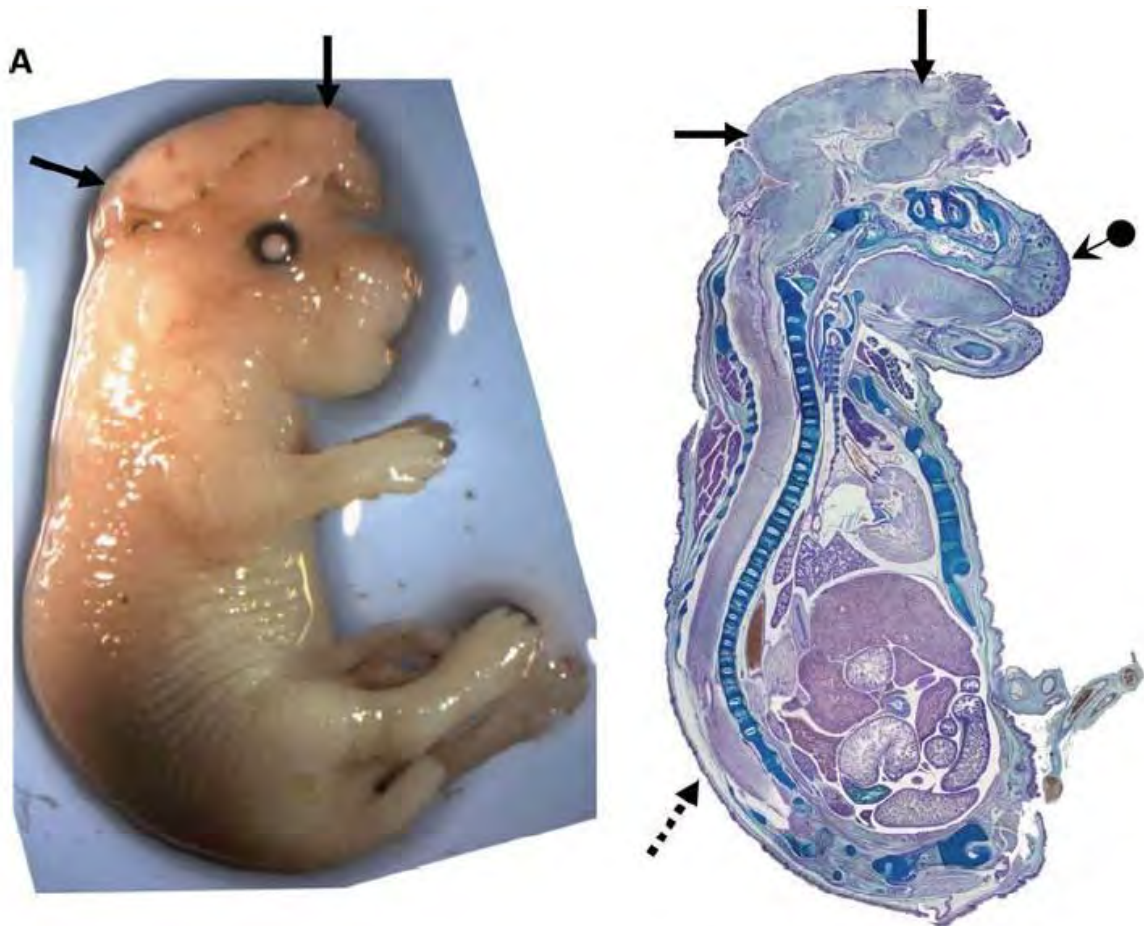


Figure 9: Défaut de fermeture du tube neural chez des souris mutantes hétérozygotes ($TRPM6^{+/-}$) atteintes d'hypomagnésémie avec hypocalcémie secondaire (HSH).

1.3.2.3. Autres aspects physiopathologiques

Nous parlerons ici seulement de la contracture observée dans la tétanie qui résulte de l'hypocalcémie. Elle est secondaire à une augmentation de l'excitabilité neuronale, directement liée à la diminution de la concentration de calcium dans le liquide extracellulaire. Cette diminution du seuil d'excitabilité neuronale aboutit à une réponse répétitive des neurones à un stimulus unique. En conséquence, les manifestations cliniques de la tétanie apparaissent comme étant le résultat de décharges spontanées des fibres sensibles et motrices des nerfs périphériques.

1.4. Aspects cliniques

1.4.1. Manifestations 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 (comitialité, tétanie) ou cardio-

vasculaires sont observées (tableau 2). En cas de chronicité, apparaissent des troubles cognitifs variables qui sont parfois irréversibles.

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. Les signes cliniques d'une hypomagnésémie apparaissent en général en dessous de 0,5 mmol/L. L'hypomagnésémie sévère s'accompagne d'une hypocalcémie souvent réfractaire à la supplémentation calcique.

Tableau 2: Séméiologie 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 biochimiques	Hypomagnésémie Hypokaliémie Hypocalcémie

Le diagnostic repose donc sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. Les signes d'hyperexcitabilité neuromusculaire sont la clé à la clinique. La paraclinique repose sur :

- Biochimie :

L'exploration du pool magnésien repose de façon standard sur le dosage plasmatique du magnésium (0,3% environ du pool total de magnésium) [29]. 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 magné-

sien [42]. Pour mieux apprécier le pool magnésien, le dosage intracellulaire du magnésium a été proposé. La mesure du magnésium total dans les érythrocytes [39] est plus simple, mais le dosage dans les cellules sanguines mononucléaires (par exemple les lymphocytes), encore en cours d'évaluation, pourrait être plus représentatif de la concentration intratissulaire de magnésium [36, 85].

D'autres dosages biochimiques sont également intéressants. 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 peut être absente) et une hypokaliémie réfractaire au traitement [110].

- Autres examens

Ils permettent d'évaluer les conséquences de l'hypomagnésémie et 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).

1.4.2. Manifestations de l'hypocalcémie

Les manifestations cliniques de l'hypocalcémie sont superposables à celles de l'hypomagnésémie, ce qui représente l'un des intérêts de ce travail car il est important de pouvoir définir les responsabilités relatives en cas d'association avec une hypomagnésémie. Seules quelques particularités paracliniques, notamment électrophysiologiques constituent des différences.

1.5. Bases thérapeutiques

1.5.1. Thérapeutique anti-convulsivante

Les anticonvulsivants peuvent être ainsi classés en fonction de leur impact reconnu comme prédominant :

- Les Sodiques (inhibiteurs): oxcarbazépine, carbamazépine, felbamate, acide valproïque,
- Les gabaergiques (agonistes): vigabatrin, gabapentine, tiagabine, benzodiazépines,

- Les glutamatergiques (antagonistes): lamotrigine, topiramate,
- Les Calciques (inhibiteurs): ethosuximide, zonisamide.

Cependant, il est important de prendre en considération certains aspects :

- tous les produits ont plusieurs impacts ;
- aucun mécanisme n'est strictement corrélé à l'action anticonvulsivante ;
- les produits en développement peuvent agir sur d'autres cibles : levetiracétam et site de liaison spécifique unique et nouvellement identifié ; CGP 35348 et antagonisme du récepteur GABA_B ; analogues du cromakalim et ouverture des canaux potassiques ATP dépendants ; GYK152466 et antagonisme des récepteurs AMPA ; dizocilpine et antagonisme non compétitif des récepteurs NMDA ; zonisamide et canaux calciques de type-T voire inhibition de l'anhydrase carbonique.

1.5.2. Prise en charge de crises épileptiques hypocalcémiques et/ou hypomagnésémiques

L'objectif est d'assurer un retour vers les normes de la disponibilité du calcium et de celle du magnésium.

a- 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 la dose de 0,25 mL/kg en intramusculaire (I.M.).

b- 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.

DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL

2.1. Objectifs

L'objectif de notre travail est d'analyser les manifestations neurologiques centrales liées à des troubles du métabolisme phosphocalcique secondaires à une hypomagnésémie.

2.2. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au Centre Hospitalier Universitaire de Fann (Dakar, SENEGAL) portant sur des patients enregistrés dans le cadre de suivis neuropédiatriques depuis 2005.

Un suivi clinique et paraclinique supplémentaire a été initié de façon prospective depuis 2010 pour ces patients.

2.3. Patients et méthodologie

2.3.1. Patients

Notre étude porte sur une fratrie atteinte d'une dysmagnésémie primaire héréditaire avec troubles secondaires du métabolisme phosphocalcique.

Une analyse de paramètres cliniques et paracliniques parentaux a été associée pour une meilleure approche du sujet.

2.3.2. Méthodologie

Le recueil des données concernant les enfants a reposé sur :

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

Chez les parents, le recueil a porté sur l'anamnèse, les données cliniques et biochimiques.

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 phosphorémie normale haute à 50mg/L (30-50 mg/L). La glycémie et le reste du 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.

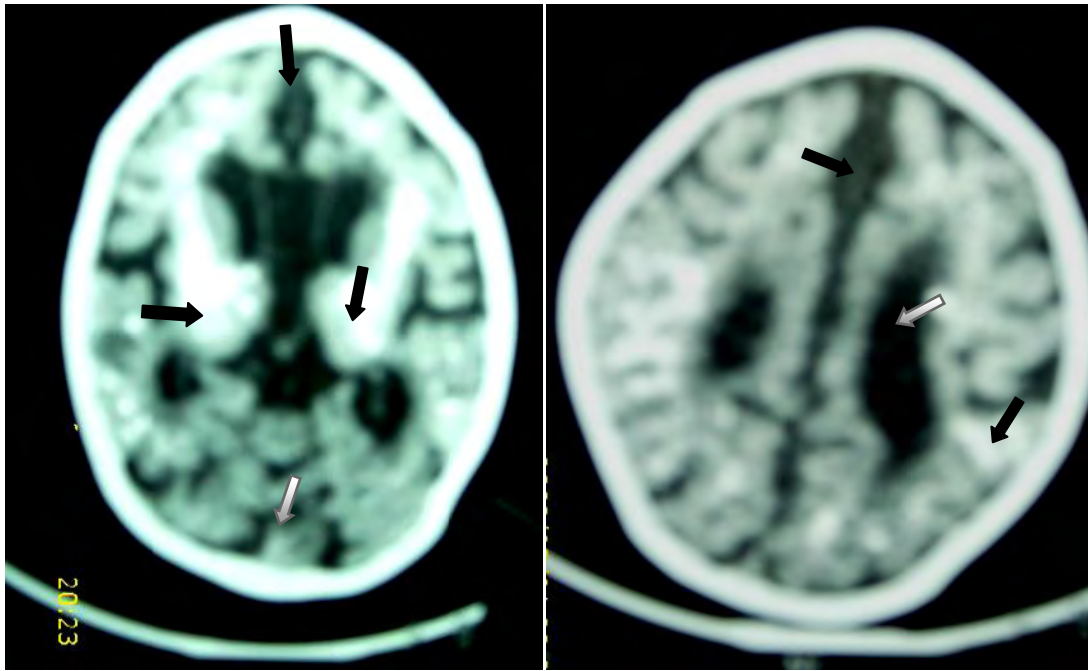
L'examen physique révéla un contact social pauvre (absence de poursuite oculaire et de sourire-réponse), une hypotonie axiale, une hypertonie périphérique, un périmètre crânien à 44 cm. Le bilan phosphocalcique révéla une hypocalcémie et une hypomagnésémie. L'électroencéphalogramme standard mettait en évidence une souffrance cérébrale diffuse irritative. La tomodensitométrie 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 3 : 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 tomodensitométrie 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.

Un EEG réalisé en Avril 2011 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.

Un bilan urinaire fait en Septembre 2011 révéla un magnésium urinaire à 0,002 g/24 heures (0,07- 0,12) ou 0,08 mmol/24 heures (3-5) avec un taux de magnésium sérique à 13 mg/l (16-23), une calcémie (101 mg/l) et une phosphorémie (46 mg/L) normales. Le dernier bilan biochimique en date (Décembre 2011) montre une persistance de l'hypomagnésémie à 11 mg/L tandis que la calcémie était normale avec une hyperphosphorémie à 54 mg/L.

Le tableau 4 présente les résultats des bilans biochimiques sériques du Cas 2.

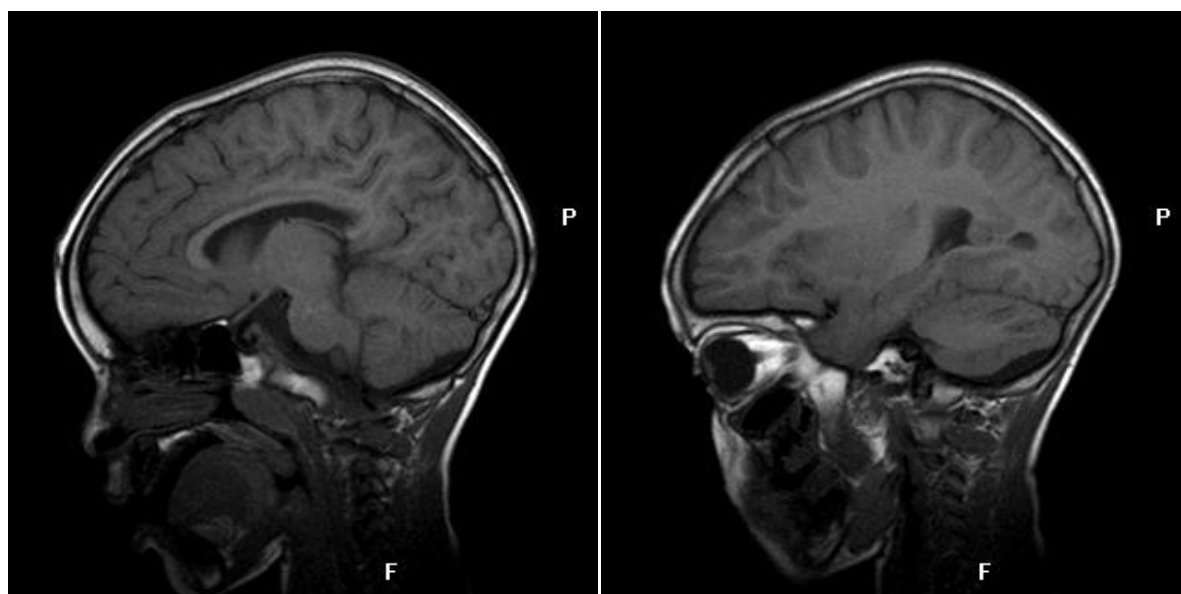
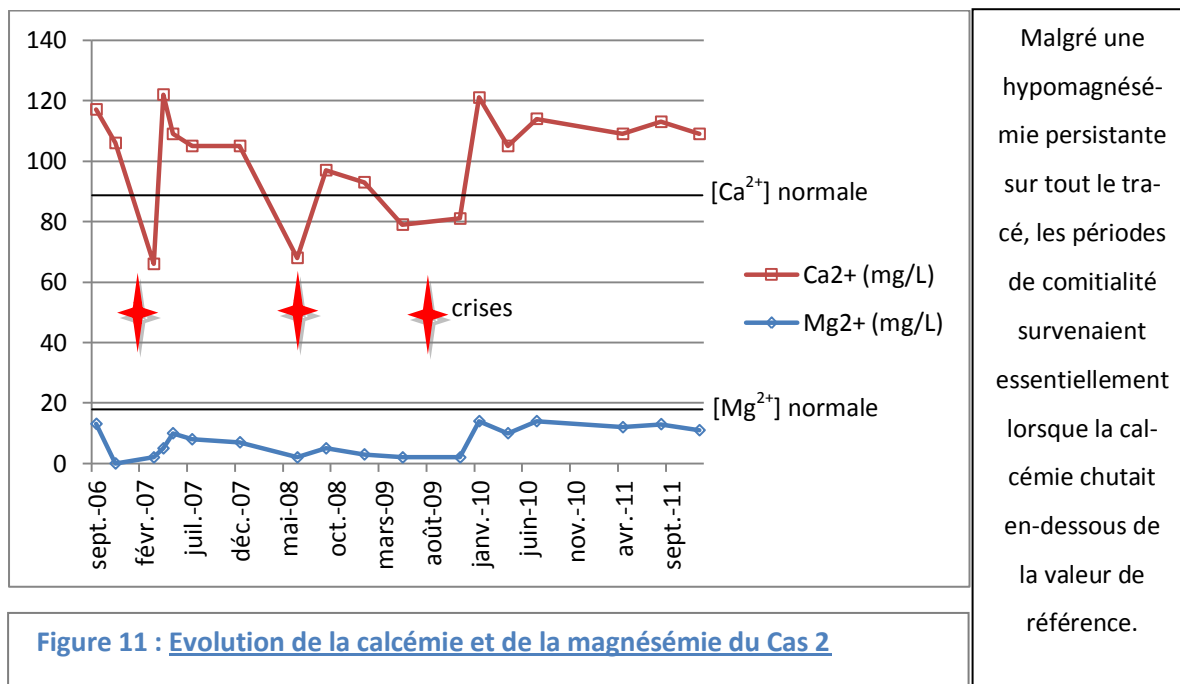
Tableau 4 : Paramètres biochimiques sériques du Cas 2 de la famille N.

Date	Mg ²⁺ (mg/L)	Ca ²⁺	P-	PTH
12/2011	11	98	54	
08/2011	13	100	55	
04/2011	12	97	50	
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

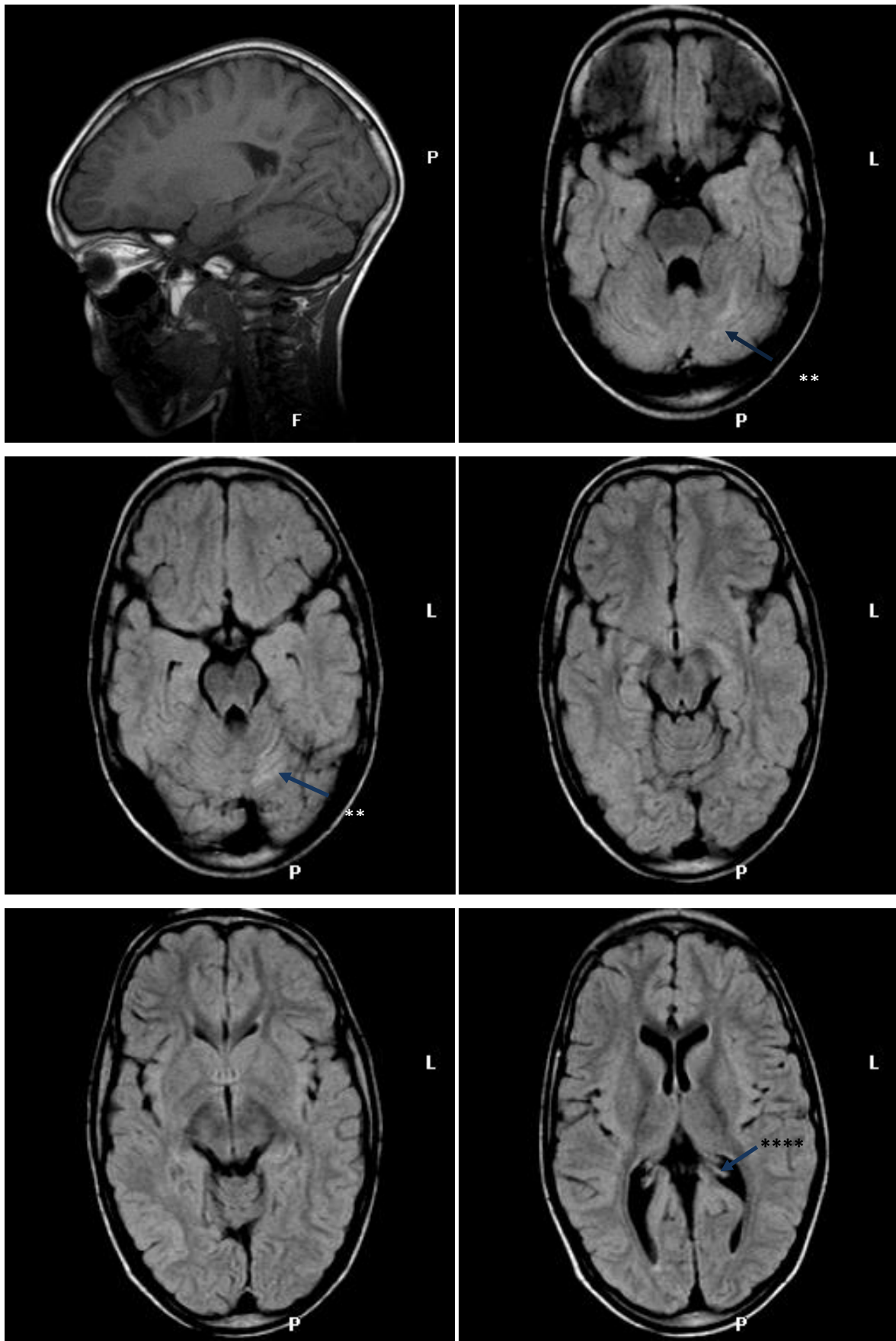
Un autre EEG réalisé en Décembre 2011 ne révèle pas d'anomalie sensible des tracés de veille et de sommeil.

Une IRM cérébrale également réalisée en Décembre 2011 révèle des plages d'ischémie cérébelleuse et une lacune cérébrale, une démyélinisation péri-ventriculaire et une atrophie cortico-sous-corticale modérée (à prédominance sous-corticale).

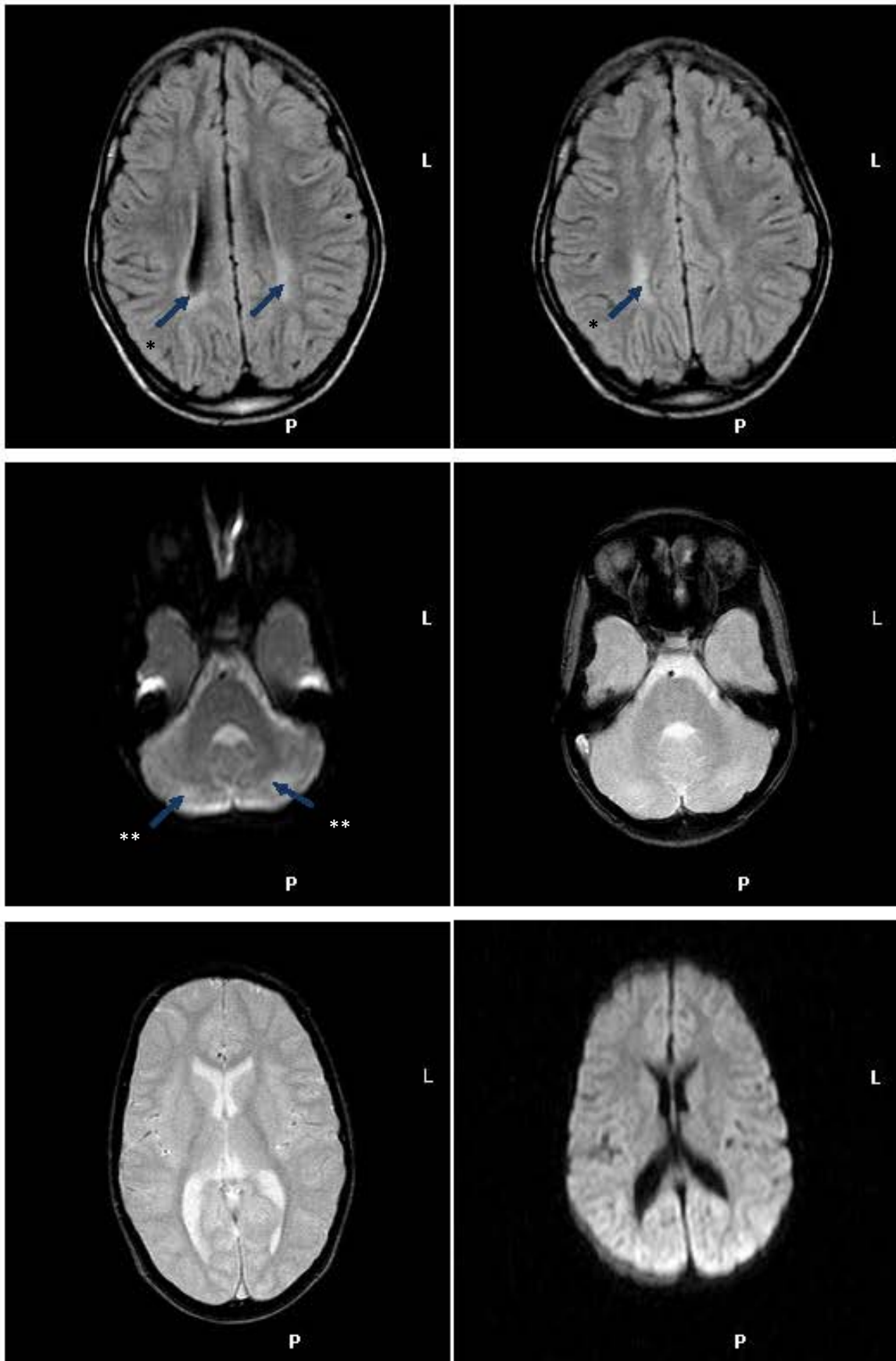
Il bénéficie présentement d'un suivi neuropédiatrique et pédopsychiatrique au CHNEAR.



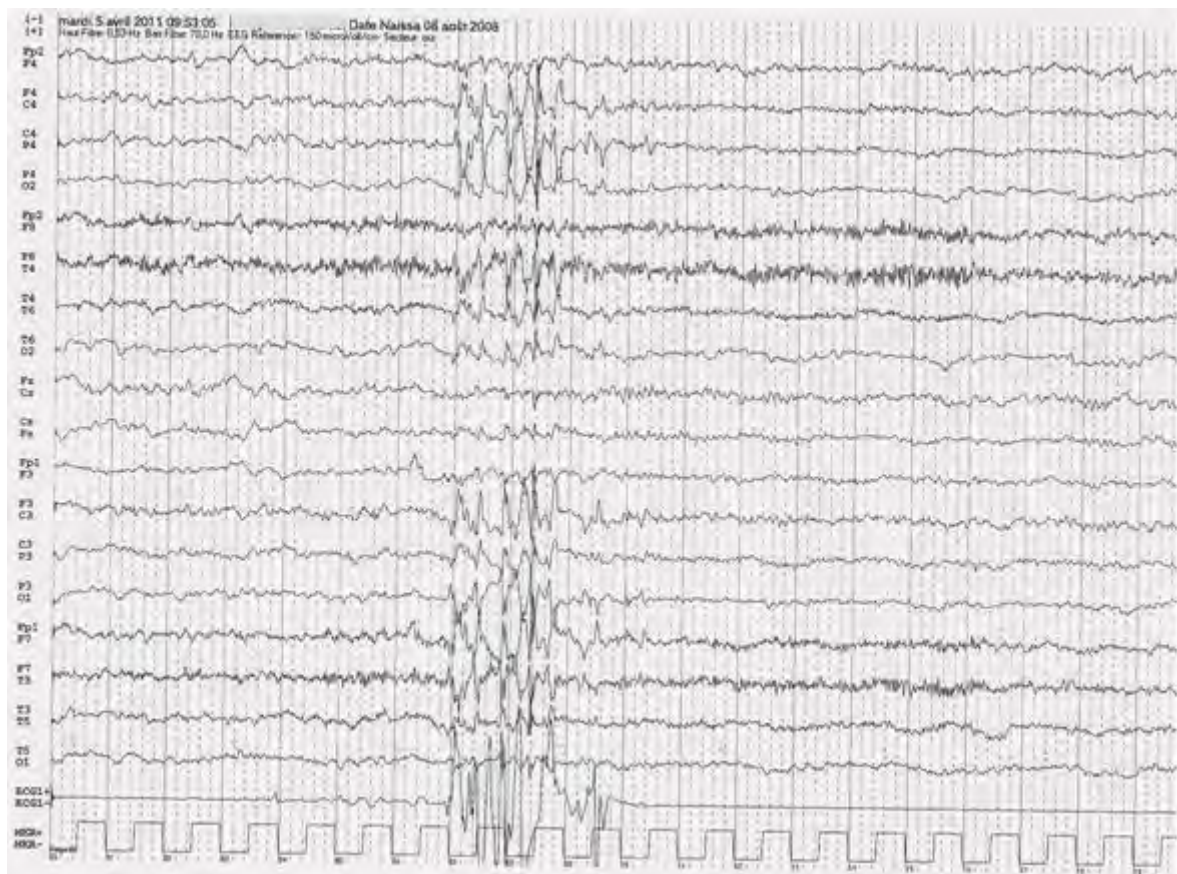
IRM du Cas2, coupes sagittales



IRM du Cas2, coupes sagittale et axiales (** gliose réactionnelle, **** atrophie de l'hippocampe, mieux perçue en 3D)



IRM du Cas 2 (* démyélinisation péri-ventriculaire, ** lésions ischémiques cérébelleuses ++ bilatérales, *** atrophie cortico-sous-corticale très modérée)



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



EEG du Cas 2 (Décembre 2011) : 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 bon tonus axial et des membres.

Le bilan biochimique révéla une hypocalcémie et une hypomagnésémie.

La tomodensitométrie 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 successivement. 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.

Le dernier dosage de Décembre 2011 révèle une remontée de la magnésémie à 7 mg/L avec une calcémie normale et une hyperphosphorémie.

Le tableau 5 présente les résultats des bilans biochimiques du Cas 3.

Une IRM cérébrale en Décembre 2011 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 avec des signes d'atrophie de l'hippocampe.

L'EEG réalisée dans le même cadre ne révéla aucune anomalie sur les tracés de veille et de sommeil.

Tableau 5 : Paramètres biochimiques sériques du Cas 3 de la famille N.

Date	[Mg ²⁺] (mg/L)	[Ca ²⁺] (mg/L)	P- (mg/L)	PTH (ng/L)
12/2011	7	89	62	
06/2011	3	77		
08/2009	15	82	53	
05/2009	2	80	55	32
01/2009	2	97	52	
12/2008	2	55		

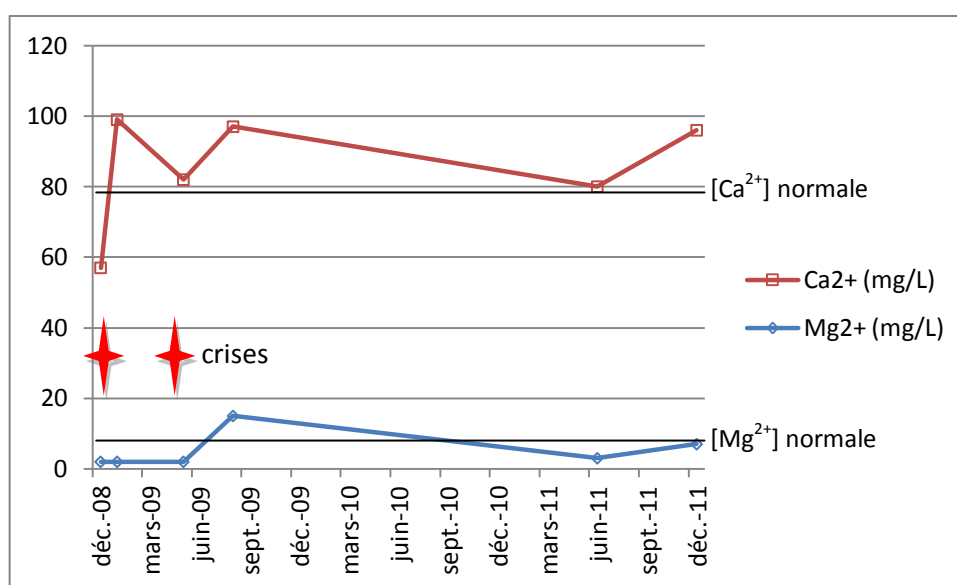
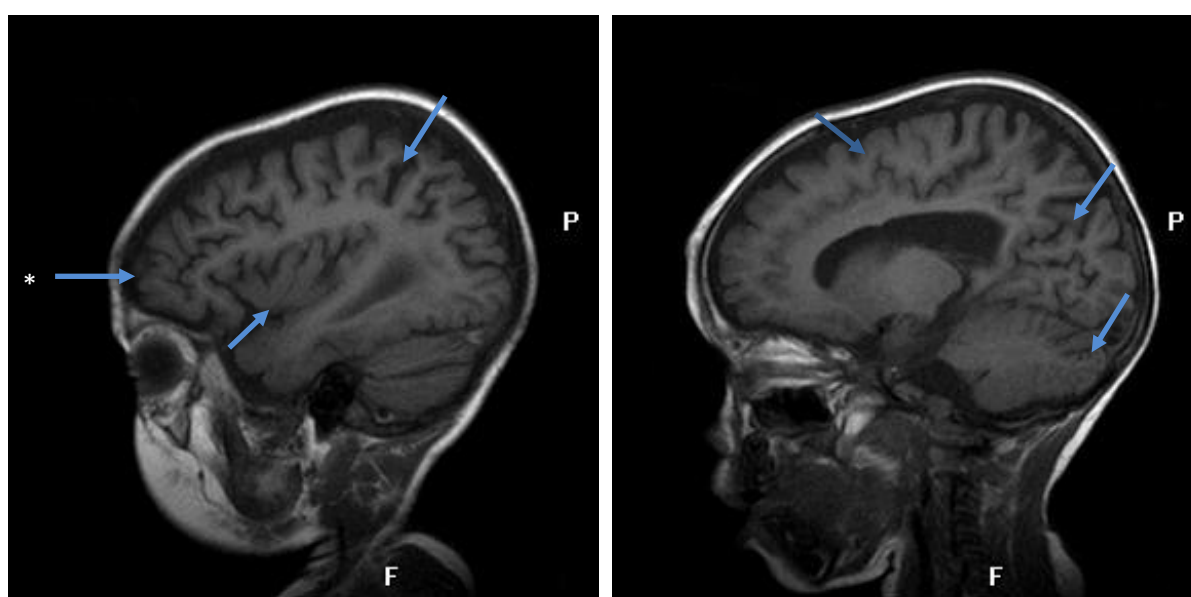
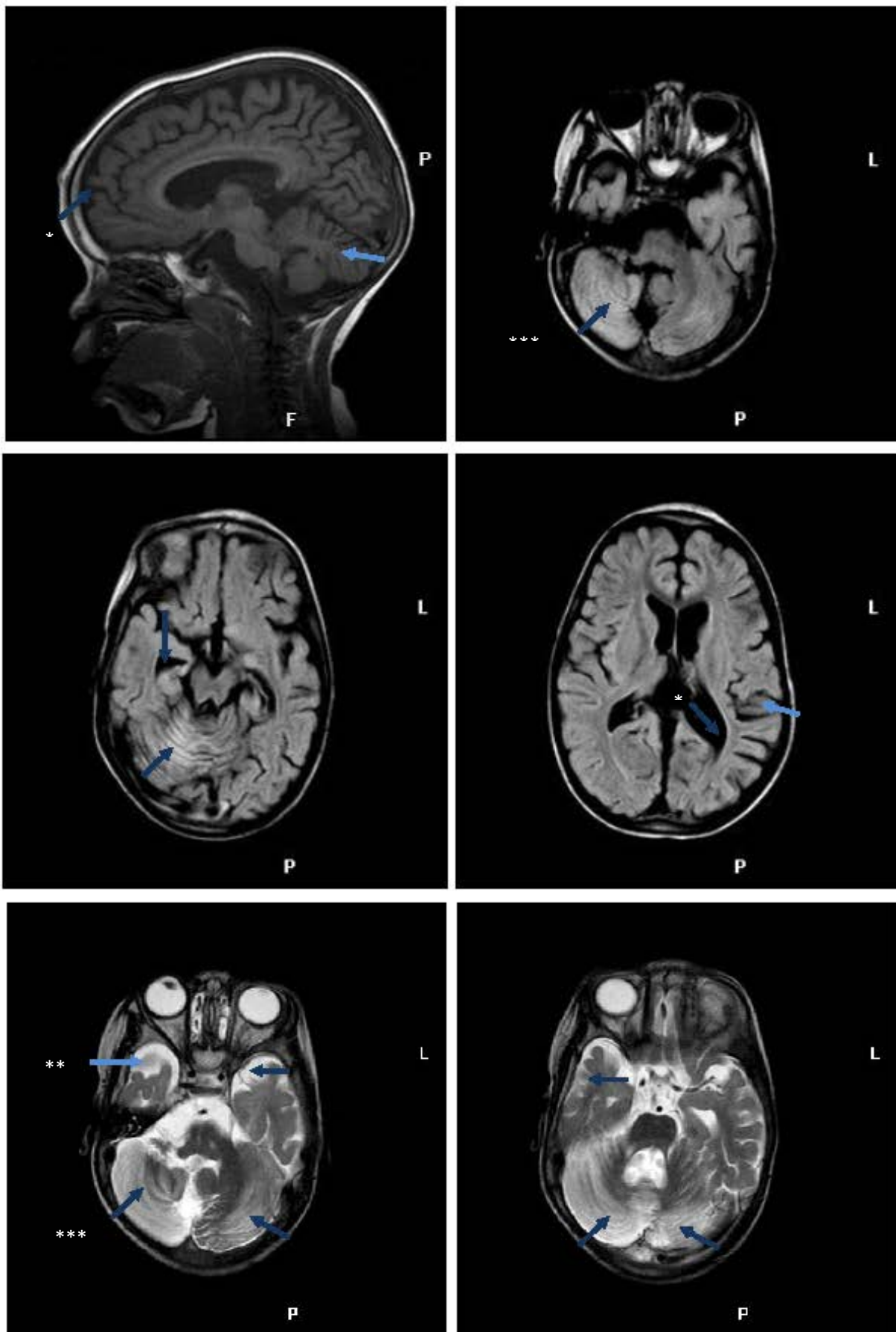


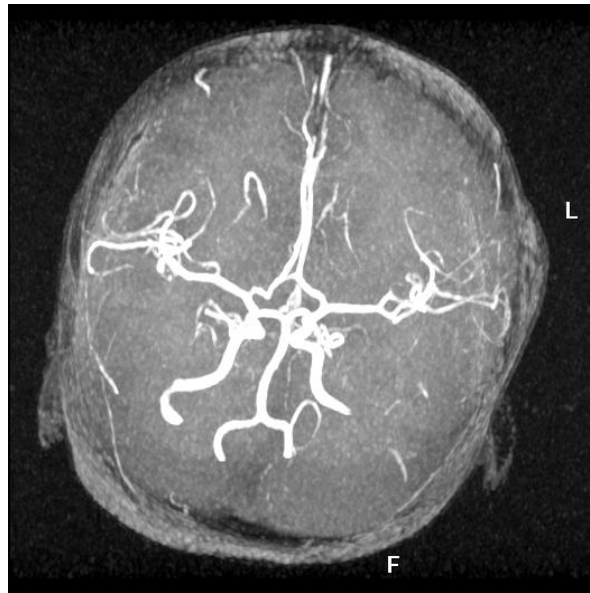
Figure 12 : Evolution de la magnésémie et de la calcémie du Cas 3



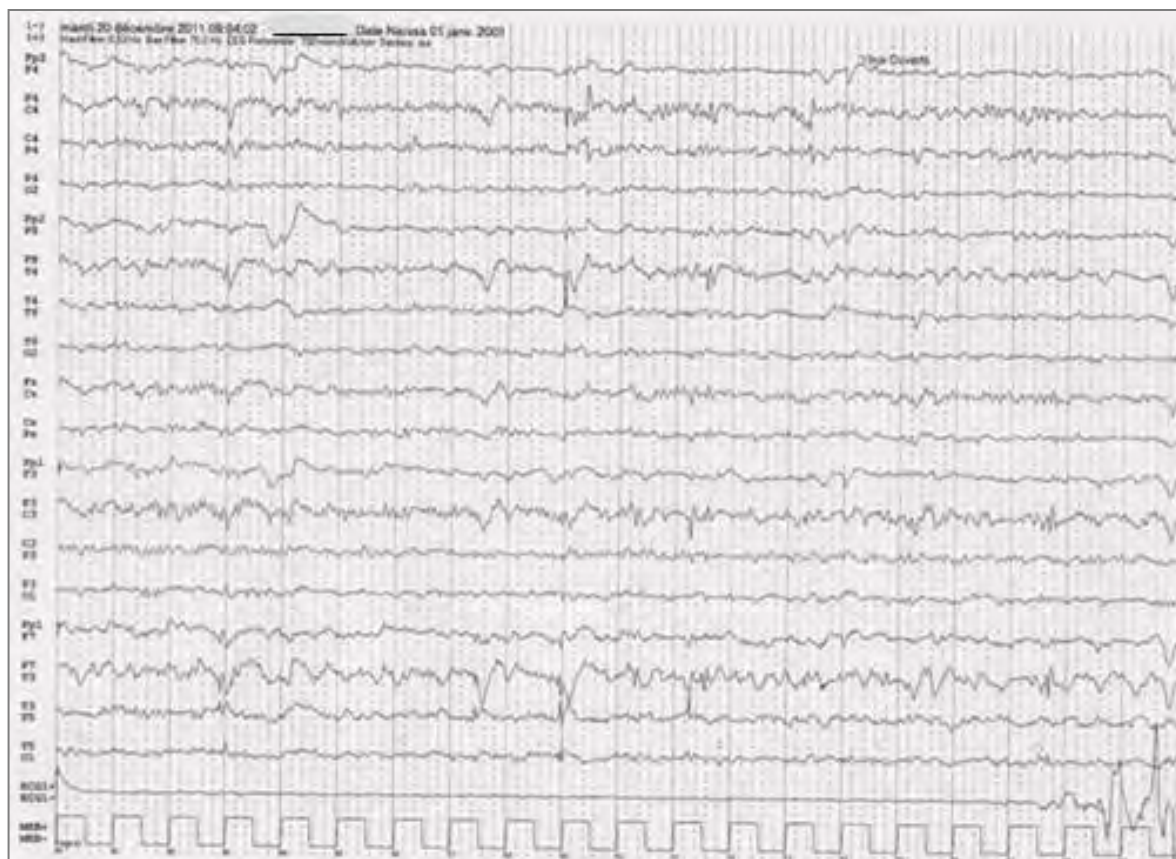
IRM du Cas3, coupes sagittales (* atrophie corticale)



IRM du Cas3, coupes sagittale et axiales (** atrophie temporale, *** gliose réactionnelle)

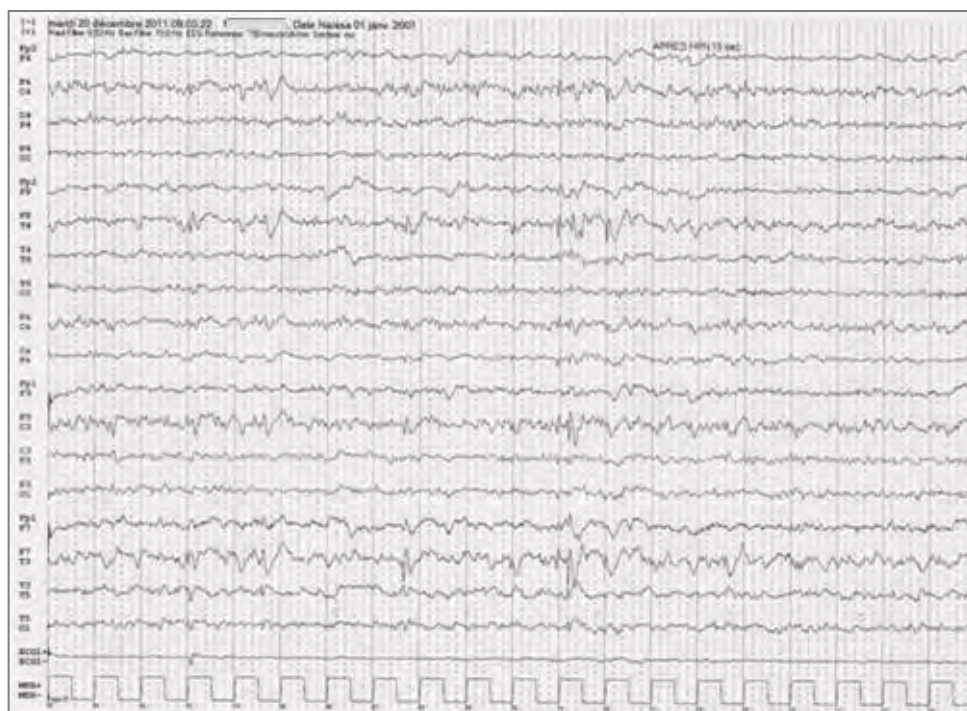


IRM du cas 3 (* Atrophies cortico-sous-corticales cérébrale et cérébelleuse. ** Atrophie du lobe temporal. *** Gliose réactionnelle séquelle d'une ischémie cérébelleuse.)



EEG de veille et de sommeil du Cas 3 (Décembre 2011), tracé 1 (foyers irritatifs bi-centro-temporaux sur rythme de fond ralenti)





EEG de veille et de sommeil du Cas 3 (Décembre 2011), tracé 2: (foyers irritatifs bi-centro-temporaux sur rythme de fond ralenti compatible avec une épilepsie partielle)

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 6 : Paramètres biochimiques sériques des parents de la famille N.

Date	Mg2+ (mg/L)	Ca2+ (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 neuropédiatrique 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 supplémentations orales en magnésium et calcium, l'hypomagnésémie a persistée 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'imagerie révèle des lésions d'atrophie et d'ischémie chez les Cas 2 et 3 avec une atteinte cérébelleuse constante. 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 7 présente les valeurs des paramètres biochimiques initiaux de nos patients.

Tableau 7: Récapitulatif des paramètres biochimiques initiaux des Cas de la Famille N.

	Mg²⁺ (mg/L)	Ca²⁺ (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

Les manifestations neurologiques chez nos patients impliquent nombre de mécanismes avec des bases physiopathologiques dont de nombreux aspects ont été évalués uniquement à l'expérimentation animale.

2.5.1. Diagnostic

Les déroulements normaux de la grossesse et de l'accouchement, de même que l'absence de notion d'épisode fébrile néonatal à l'anamnèse rendent peu probable le diagnostic de séquelles hypoxo-ischémiques ou d'infection du système nerveux central. Par ailleurs, le

bilan biochimique révèle clairement un trouble métabolique, en particulier un trouble du métabolisme phosphocalcique associé à une hypomagnésémie. Les arguments évolutifs et thérapeutiques (persistance de l'hypomagnésémie malgré la supplémentation en magnésium per os) orientent ensuite vers le caractère primaire de l'hypomagnésémie.

Enfin, le caractère familial de la maladie chez nos patients souligne le support génétique de la maladie. Cette hypothèse est renforcée par la notion de consanguinité de premier degré chez les parents, facteur favorisant l'expression des affections autosomiques récessives. L'absence de la maladie chez les deux parents et chez les autres membres de la fratrie milite également 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 8). Il s'agit d'une maladie due à un défaut d'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. Le bilan biochimique révèle une hypomagnésurie dans notre cas malgré la supplémentation en magnésium. Cette baisse de l'excrétion du magnésium signe l'existence au moins d'une anomalie de l'absorption intestinale du magnésium plutôt qu'une anomalie rénale isolée; autrement, la magnésurie devait être très élevée, liée à une excrétion urinaire accrue du magnésium apporté en supplément. Mais, c'est surtout l'inefficacité de la supplémentation orale en magnésium qui oriente le diagnostic en faveur d'une **hypomagnésémie digestive primitive avec hypocalcémie secondaire (HSH)**.

L'HSH (appelée encore 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 (fig. 11) du magnésium associé à un défaut de réabsorption rénale au niveau du tube contourné distal. Walder et al. [106, 107] ont établi, en étudiant des familles consanguines, une liaison entre cette affection et le chromosome 9q. Le gène en cause code pour une protéine de transport transépithélial du magnésium aux niveaux intestinal et rénal : la protéine TRPM6 (Transient Receptor

Potential Melastatin). Pour la fratrie en étude, le caractère autosomique récessif dans la transmission est également en faveur d'une HHS. Un examen génétique permettrait de retrouver la mutation en cause.

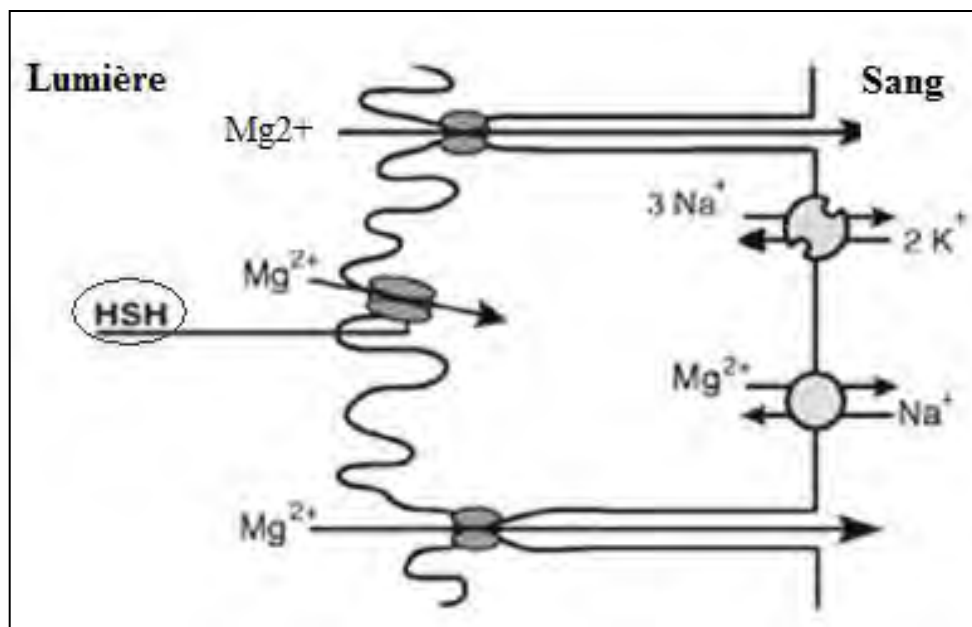


Figure 13: Schéma illustrant l'anomalie cellulaire responsable de l'HSH

Tableau 8: Loci des hypomagnésémies primitives

Affection	Locus	Gène	Références
Hypomagnésémie primitive avec hypocalcémie secondaire (HHS)	9q12-922.2	TRPM6	[107]
Hypomagnésémie, hypercalciurie et néphrocalcinose (HHN)	3q28-3q29	PCLN-1	[97]
Hypomagnésémie/hypocalciurie dominante	11q23	CNNM2	[63]
Hypomagnésémie/normocalciurie récessive	?	?	[35]

2.5.2. Pathogénie des troubles phosphocalciques secondaires

La pathogénie des désordres phosphocalciques liés à l’HSH a fait l’objet de plusieurs études. Toutefois, certains aspects de la maladie restent non élucidés. Le point le plus certain est l’implication d’une anomalie génétique du gène du transporteur TRPM6, anomalie responsable de la déplétion en magnésium et des autres troubles électrolytiques associés. L’analyse des cas de notre travail et des rapports cliniques et fondamentaux sur l’HSH suscitent un intérêt particulier en ce qui concerne la pathogénie de la maladie. Il est intéressant de comprendre le déterminisme de l’hypomagnésémie, sa responsabilité dans la genèse de l’hypocalcémie de même que l’état pathologique électrolytique (intra et extracellulaire) réalisé par la maladie.

Le premier point se rapporte à l’inefficacité de l’apport oral de magnésium chez tous nos patients. Le trouble de la réabsorption intestinale explique l’inefficacité relative de cette supplémentation orale traduite par la persistance de l’hypomagnésémie chez les Cas 1, 2 et 3.

De même, les bilans initiaux des Cas 1 et 2 de notre étude révélaient une hypoparathyroïdie associée à l’hypocalcémie. Cependant, le Cas 3, malgré l’hypocalcémie plus sévère (55mg/L) que pour les Cas 1 (57mg/L) et 2 (71mg/L), ne présentait pas d’hypoparathyroïdie. Si certains auteurs s’accordent à présenter l’hypocalcémie comme seule conséquence indirecte de l’hypomagnésémie par le biais de l’hypoparathyroïdie [92], cette observation prouve une indépendance relative de l’hypocalcémie et de l’hypoparathyroïdie. Ces deux troubles seraient donc surtout des conséquences directes de l’hypomagnésémie.

Un autre point intéressant en abordant l’HSH concerne les niveaux de perturbation des transferts transmembranaires de magnésium. La problématique vient de la récurrence de troubles neurologiques chroniques chez nos patients comme dans d’autres cas de la littérature malgré des thérapeutiques très acharnées. Ce fait amène à s’interroger sur l’existence possible d’anomalies (extra-intestinales et extra-rénales) du transfert transmembranaire de magnésium, notamment au niveau de la barrière hémato-encéphalique ou au niveau neuronal. En effet, l’expression du gène TRPM6 a été objectivée de façon consensuelle seulement aux niveaux rénal et intestinal [105]. Cependant, récemment, une association fonctionnelle de TRPM6 et TRPM7 (expression ubiquitaire) [21, 20, 58, 94], un autre transporteur de cations divalents, a été mise en évidence. De plus, certains auteurs évoquent même une expression neuronale de TRPM6 [32]. Ces points suggèrent qu’une anomalie génétique intéressant le gène TRPM6 comme dans l’HSH, pourrait affecter aussi les transferts du magnésium à des niveaux autres que ceux intestinal et rénal. En nous basant sur nos observations, une conclusion formelle ne saurait être faite en raison de l’évolution plus ou moins défavorable. Toutefois, au vu de cer-

tains cas de littérature qui ont présenté une bonne évolution [102], l'efficacité de l'administration parentérale de magnésium sur l'évolution des troubles biochimiques et neurologiques rend compte de l'essentielle localisation du défaut de transfert de magnésium aux niveaux rénal et (surtout) intestinal. Cette remarque n'infirme tout de même pas l'hypothèse d'une expression minime de TRPM6 aux niveaux neuronal et osseux.

Enfin, le Cas 3 de notre étude suscite une interrogation importante sur un point assez débattu dans la littérature. En effet, malgré une magnésémie des plus basses (2mg/L), elle présentait à la biologie un taux normal de parathormone et une hypocalcémie aisément maîtrisée, donc, des troubles relativement modérés du métabolisme phosphocalcique par rapport à ces frères. Ceci ramène la question de l'effet bénéfique des hormones sexuelles féminines sur les désordres liés à l'hypomagnésémie. Le mécanisme évoqué pour cette action est une stimulation de l'expression de TRPM6 [38]. Cette observation a été faite en expérimentation animale, mais est également considérée par certains auteurs comme le support de la nette prédominance masculine de l'expression de la maladie (sex ratio = 1/6). Notre observation clinique souligne également une action bénéfique de caractères liés au sexe féminin. Toutefois, elle semble révéler une action plus directe de ces caractères sur le métabolisme phosphocalcique plutôt qu'une action indirecte par le biais d'une modulation de l'hypomagnésémie (le Cas 3, de sexe féminin avait d'ailleurs la magnésémie la plus basse de la fratrie). Le mécanisme exact de cette action directe reste à déterminer. Elle pourrait être en rapport avec l'effet des œstrogènes sur le métabolisme de la vitamine D ou une augmentation de la disponibilité du magnésium dans les cellules parathyroïdiennes. Pour ce dernier point, l'augmentation pourrait elle-même être en rapport avec une stimulation de l'expression d'autres transporteurs du magnésium (TRPM7 par exemple) ou l'induction d'une séquestration intracellulaire du magnésium électivement au niveau des cellules parathyroïdiennes.

2.5.3. Déterminisme des crises

L'association ici de plusieurs désordres métaboliques, à savoir l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie, suscite une interrogation quant à la responsabilité relative de chaque trouble dans la genèse des crises. Le rôle épiléptogène de l'hypocalcémie est bien connu [40]. D'ailleurs, des études *in vitro* utilisent des préparations de liquide céphalorachidien contenant de faibles concentrations de calcium comme modèle d'induction de crises épileptiques [19]. Chez nos patients de la famille N., nous notons une corrélation étroite entre la stabilisation de la calcémie et la rémission des crises même en cas de 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. Cependant, Elisabeth C. Dooling et al. [30], dans un article publié en 1967 rapportent un cas d'hypomagnésémie avec convulsions chez un nouveau-né de six (6) jours. Chez cet enfant, l'arrêt 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 électroclinique stable des crises a pu être obtenue malgré une magnésémie très basse (2 mg/L). Pourtant, 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 [30]. Ceci démontre le rôle déterminant de l'hypomagnésémie dans la genèse des crises et autres manifestations cliniques observées chez ce nouveau-né, alors que ce rôle épileptogène direct semble passer au second plan chez nos patients. Même dans l'évolution, les dosages de contrôle de la magnésémie pour les Cas de notre étude montrent une persistance (Cas 3), voire une aggravation (Cas 2) de l'hypomagnésémie alors que la rémission stable des crises avait été cliniquement obtenue. Ici donc, le rôle de l'hypomagnésémie dans la genèse des crises semble plutôt se traduire à travers le caractère inaugural des crises. En règle, ces dernières devraient être symptomatiques d'une hypocalcémie profonde [3], ce qui n'était pas toujours le cas pour les bilans initiaux de nos patients. Le rôle mineur de l'hypomagnésémie dans les cas de 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. Toutefois, le rôle direct de cette dernière dans l'induction des crises n'est pas exclu.

Plusieurs données d'études fondamentales confirment ce rôle épileptogène propre de l'hypomagnésémie. Nous rappellerons d'abord ici deux expériences citées plus haut. Le premier exemple concerne la suppression du magnésium (modèle 0 Mg²⁺) du milieu extracellulaire. Cette manipulation permet de générer des décharges épileptiformes de type inter-ictales et ictales impliquant des événements GABAergiques dépolarisants [83]. 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 [6]. Il s'agit, en cause, de l'induction d'une hyperexcitabilité neuronale [6, 23], d'une augmentation de l'expression des récepteurs NMDA (récepteurs glutamatergiques) [6] et d'une perturbation de la transmission GABAergique [83]. Enfin, hormis ces deux exemples, WH Dribben et son équipe (2010) [26], ont montré sur des tranches d'hippocampe de rat, qu'il existe une corrélation étroite entre la concentration de magnésium et la fréquence de naissance des potentiels d'action membranaires. Ceci montre que même en dehors de toute modification de la calcémie, l'excitabilité neuronale est sensible aux variations de la concentration extracellulaire de magnésium.

A côté de ces expériences illustrant le rôle épileptogène direct du magnésium, d'autres données expérimentales animales semblent en faveur d'influences non égales des déficits en calcium et en magnésium sur l'activité électrique neuronale ou interneuronale. En effet, en 2011 Dmytro Isaev et al. [25] dans une étude portant sur l'impact de l'hypomagnésémie sur le potentiel de membrane ont utilisé le modèle hypomagnésémique de crises hippocampiques. Ces expériences ont confirmé l'effet épileptogène du magnésium et du calcium, mais l'effet de ce dernier semblait 1,4 fois plus fort que celui du magnésium. De plus, ils ont remarqué que la réduction du magnésium du milieu extracellulaire avec 2 mM de calcium entraînait des crises dans 67% des préparations. Par ailleurs, la réduction de la concentration de calcium à 1 mM déclenchait une activité épileptiforme récurrente dans toutes les préparations (100%) avec une latence et une période inter-ictale bien moindres. Ceci souligne un rôle majeur de l'hypocalcémie dans la sévérité des crises avec l'hypomagnésémie comme cofacteur aggravant. Cette observation confirme les observations faites chez les patients de notre étude, notamment les Cas 2 et 3. L'effet épileptogène des basses concentrations de magnésium et de calcium ainsi observé serait en rapport avec une facilitation de l'expression des récepteurs NMDA (effet lié au magnésium) et des perturbations de la polarité membranaire liée aux canaux voltage-dépendants. Concernant ce dernier point, le calcium et le magnésium extracellulaires favoriseraient une plus grande susceptibilité d'ouverture des canaux sodiques voltage-dépendants.

Toutefois, l'influence du magnésium sur l'excitabilité membranaire dans son intensité (peu ou très épileptogène) comme dans son orientation (hyper ou hypoexcitabilité membranaire) semble être fortement sujette à des variations dans le temps en raison des phénomènes de plasticité, de potentialisation à long terme (LTP) et des phénomènes d'adaptations homéostatiques [26]. Ceci expliquerait le rôle relatif variable affiché du magnésium d'un cas à un autre et d'un moment à un autre de l'évolution de la maladie dans la famille N. et pour d'autres cas

rapportés dans la littérature.

Enfin, la persistance d'une activité irritative corticale partielle infraclinique chez le Cas 3 suggère le rôle de lésions épileptogènes. Cette patiente présente en effet à l'IRM plusieurs lésions susceptibles de générer une irritation corticale. Il s'agit notamment de l'atrophie hippocampique et de l'atrophie corticale. Cependant, l'hypomagnésémie profonde persistante chez cette patiente (Cas 3) pourrait avoir un rôle dans la genèse de cette activité épileptique infraclinique. Le faible pouvoir épileptogène du magnésium évoqué plus haut expliquerait alors le caractère asymptomatique des décharges corticales.

2.5.4. Déterminisme de la déficience cognitive

Ici, il s'agit d'établir le lien entre la déficience cognitive et ses déterminants possibles: les crises épileptiques et/ou autres aspects physiopathologiques, notamment la déplétion en magnésium et/ou ses conséquences sur le métabolisme phosphocalcique.

- **Substratum anatomo-histopathologique**

L'importante atrophie cortico-sous-corticale notée chez les Cas 1 et 3 de même que les séquelles d'ischémie chez le Cas 3 de notre étude témoignent d'une importante perte neuronale. Deux lésions requièrent une attention toute particulière : l'atrophie de l'hippocampe chez le Cas 3 et la constance des lésions cérébelleuses chez les Cas 2 et 3. Ce dernier point renvoie à la question de la place du cervelet dans les acquisitions psychomotrices et surtout dans la cognition. Le rôle du cervelet est en effet bien connu dans l'acquisition du langage, activité cognitive déficitaire chez nos patients. En dehors de ces lésions, le scanner cérébral a montré une calcification des noyaux gris centraux chez le Cas 1, noyaux dont les rôles déterminants dans l'apprentissage et la cognition ont été formellement identifiés. Ces lésions cérébrales sont rapportées de façon variable dans d'autres cas d'évolution défavorable de troubles du métabolisme phosphocalcique. Ceci suggère un mécanisme apoptotique (+++) et/ou nécrotique responsable de la perte neuronale ainsi notée et pourrait expliquer les perturbations des acquisitions psychomotrices chez les Cas 1 et 3 de notre étude. Ces processus peuvent être incriminés même chez le Cas 2, malgré les lésions moins patentes à l'IRM. Ce dernier avait d'ailleurs présenté de façon manifeste une perte des modestes acquisitions phonémiques après la rupture thérapeutique qui avait décompensé sa maladie. Un point requiert tout de même une attention particulière: ce Cas 2 de notre étude ne présente pas de lésions notables à l'IRM. Pourtant, il présente d'importants troubles comportementaux. Ceci suggère deux hypothèses: soit les propriétés du cerveau jeune masquent les lésions qui sont survenues au cours de

l'évolution, soit les lésions existantes sont infraradiologiques. La première hypothèse nous ramène aux théories qui présentent les propriétés d'adaptation du cerveau immature à certaines lésions susceptibles de l'affecter (à la faveur d'une excitotoxicité par exemple) [18, 46, 47, 48, 93]. Ces propriétés minimiseraient les lésions qui de fait pourraient échapper à l'imagerie morphologique classique. Il y a tout de même une controverse sur le sujet [108]. La deuxième hypothèse suggère une réorganisation synaptique en rapport avec les phénomènes de plasticité [9], phénomènes très actifs dans le cerveau immature. De plus, cette plasticité est majorée en cas de perturbations homéostatiques du magnésium [25], favorisant ainsi davantage la néosynaptogenèse pathologique (surtout limbique), celle-ci pouvant être la base de perturbations des fonctions psychiques.

Toutefois, les pertes de fonctions déjà acquises ne sont pas les seuls événements en cause dans la déficience cognitive notée en cas d'HSH : il existe également un retard d'acquisition (Cas 1 par exemple) impliquant ainsi des perturbations du développement du système nerveux plutôt que la seule régression d'acquisitions préexistantes. Plusieurs travaux fondamentaux illustrent ce dernier point. Nous en présenterons ici un. Les travaux de Roxanne Y. Walder et al. (2009) [105] montrent en effet les graves répercussions d'une mutation du gène TRPM6 sur le développement du système nerveux. Ils ont révélé des défauts de fermeture du tube neural chez les souris hétérozygotes alors que les homozygotes mouraient in utero. Aucun de nos patients n'a présenté une malformation du névraxe et il n'a non plus été rapporté aucun cas de mort fœtale in utero chez la mère. Mais, même si l'HSH ne semble se manifester dans l'espèce humaine que chez les homozygotes [107], il est fort probable que l'apport maternel soit assez suffisant pour assurer une magnésémie correcte au fœtus humain afin d'éviter la mort in utero; dans le cas des souris, les gestations multiples pourraient être responsables d'une incapacité de compensation de la magnésémie par transfert materno-fœtal. Mais, comment les mutations du gène TRPM6 peuvent-elles aboutir à une dégradation ou à un défaut d'acquisition des fonctions cognitives ? Le défaut d'expression de TRPM6 affecte-il directement la survie neuronale au niveau des neurones, ou, son action est-elle indirecte par le biais des désordres homéostatiques (électrolytiques) engendrés ?

- Les perturbations électrolytiques

La relation étroite entre la correction de la magnésémie, les lésions cérébrales et le développement psychomoteur chez nos patients montre qu'une magnésémie anormale constitue un facteur d'induction de la déficience cognitive. Le Cas 3 qui a une magnésémie très basse par rapport au Cas 2 présente de plus importantes lésions à l'IRM. De même, l'efficacité de

l'administration parentérale de magnésium ou de très fortes doses orales (pour des cas retrouvés dans la littérature) [1, 4, 64] suggère l'absence d'anomalies du transfert du magnésium aux différents niveaux entre le secteur capillaire sanguin et les neurones. L'hypomagnésémie apparaît donc comme l'élément déterminant dans l'induction des perturbations. La problématique qui en découle est: existe-t-il un mécanisme intracellulaire de perturbation directe de la survie cellulaire par les troubles de l'homéostasie du magnésium et/ou du calcium, ou s'agit-il simplement d'une perturbation indirecte par le biais de modifications de l'activité électrique membranaire?

Le rôle très important du magnésium dans le métabolisme cellulaire notamment la respiration cellulaire et la production d'énergie, le rend indispensable dans le bon fonctionnement des différentes machineries cellulaires. Si les cellules à faible activité sont capables de tolérer une déplétion en magnésium du fait de leur faible niveau métabolique, les cellules nerveuses (+++) et cardiaques qui elles, ont une hyperactivité relative, semblent logiquement beaucoup plus sensibles. Le déficit en magnésium (intracellulaire) affecterait ainsi la survie cellulaire par perturbation de différentes activités cellulaires. Le rôle très probable de la disponibilité réduite du magnésium dans la genèse du déficit cognitif étant identifié, il est important de discuter le rôle propre éventuel de la perturbation de l'homéostasie du calcium induite.

N. F. NDOYE (2006) [71], rapporte les observations d'une fratrie atteinte d'une hypoparathyroïdie familiale. La biochimie des enfants malades de cette famille révèle une hypocalcémie avec une concentration sérique normale de magnésium. Cependant, une déficience cognitive (quoique modérée) a été notée de façon constante. Ceci révèle la capacité propre d'une dyscalcémie à induire une déficience cognitive. Plusieurs autres cas de déficience cognitive liée à une dyscalcémie ont été rapportés dans la littérature [19]. Chez nos patients, l'accumulation intracellulaire de calcium contrastant avec l'hypocalcémie pourrait être la base de cette déficience cognitive. En effet, comme nous l'avons montré plus haut, dans l'HSH, si le calcium sérique est bas, il n'en est pas de même pour le calcium intracellulaire : la baisse du calcium sérique est surtout en rapport avec un transfert intracellulaire de cet ion. La conséquence directe de l'augmentation de la concentration intracellulaire de calcium est l'activation de cascades parfois létales de réactions enzymatiques (lipolytiques, protéolytiques, nucléolytiques) et de gènes dont ceux de l'apoptose. Cette cascade d'événements serait à même d'induire une importante perte cellulaire. A côté de ce mécanisme, l'une des conséquences néfastes de l'excès de calcium dans le cytosol est l'ouverture des pores membranaires mitochondriaux de type PMT lorsque cet organite absorbe trop de calcium. Cette ouverture provoque le rejet par la mitochondrie, de protéines pouvant mener à l'apoptose, sa turgescence et l'excrétion de plus

de calcium encore. De plus, la production d'adénosine triphosphate (ATP) peut s'arrêter et l'enzyme ATP synthase peut se mettre à hydrolyser l'ATP au lieu de la synthétiser [99].

- **Mécanismes toxiques (excitotoxiques et non excitotoxiques)**

En ce qui concerne l'excitotoxicité, le rôle de la comitialité est central. Ainsi, le Cas 1 de notre étude a présenté un long passé (pendant plusieurs semaines) de crises épileptiques avant sa prise en charge hospitalière. Et, même après consultation médicale, il a présenté une récurrence des crises pendant 6 mois environ. L'imagerie cérébrale réalisée après plusieurs mois d'évolution chez cet enfant a alors révélé une importante atrophie cortico-sous-corticale. Ceci pourrait être corrélé à son mauvais développement psychomoteur. En effet, la déficience cognitive est une modalité évolutive rapportée dans l'évolution de nombreuses pathologies impliquant des crises épileptiques. La récurrence des crises et la survenue intermittente d'états de mal épileptiques sont mises en cause dans de telles situations. Ici, du fait de l'excitotoxicité (fig. 7) liée à l'hyperactivité neuronale et aux flux pathologiques intracellulaires de calcium qui en découlent, il y a une détérioration progressive de l'activité de certaines zones corticales avec comme conséquence possible une déficience cognitive d'aggravation progressive au fil du temps à la faveur de la récurrence des crises. Toutefois, le mécanisme biologique moléculaire d'entrée du calcium n'est pas le seul évoqué dans l'apoptose induite par l'excitotoxicité. En effet, la déplétion en magnésium semble constituer un terrain de majoration du stress oxydatif lié au métabolisme du glucose. C'est ainsi que Qu J. et al. (2011) [84] ont prouvé l'effet protecteur du LAB (acide salvianolique ou lithospermate de magnésium) dans les cellules soumises à un stress oxydatif intense. L'implication du magnésium dans cet effet protecteur pour les tissus soumis à un important stress oxydatif (comme par exemple en cas d'ischémie myocardique) a été également mise en évidence par Bazargan M. et son équipe (2007) [8] et même plus tôt déjà [5]. Leurs travaux suggéraient que le canal K^+ ATPase (canal potassique sensible au potassium) aurait un rôle important dans l'effet cytoprotecteur du magnésium comme élément de prédisposition. Tous ces derniers points présentent la déplétion en magnésium comme un terrain de déficience des mécanismes cytoprotecteurs contre l'apoptose alors qu'elle est également épileptogène, et donc inductrice de facteurs de stress oxydatif cellulaire responsable de cette apoptose. Seulement, les théories de l'excitotoxicité post-critique ne sont pas à même d'apporter tous les éléments de réponse en ce qui concerne le déficit cognitif sur terrain d'hypomagnésémie avec hypocalcémie.

En effet, dans la fratrie de notre étude, les cas 1 et 2 ont certes présenté une longue histoire de récurrence de crises épileptiques et d'états de mal épileptiques, ce qui pourrait expliquer au

moins en partie, le défaut d'acquisitions psychomotrices chez le Cas 1 et la déficience cognitive observée chez le Cas 2. Cependant, la plus jeune de la fratrie (Cas 3), en dépit de la maîtrise précoce des crises et ce, de façon stable, a présenté elle aussi un défaut d'acquisitions psychomotrices. Ceci suggère donc l'éventualité d'une évolution indépendante des crises et de la déficience cognitive. Nombre d'observations cliniques et fondamentales tirées de la littérature vont étayer cette hypothèse.

L'évolution déficitaire des capacités cognitives indépendamment des crises apparaît dans plusieurs cas cliniques d'HSH. Par exemple, Visudhipan H. et al. (2005) [102] rapportent les observations de deux patientes avec le diagnostic d'HSH. Ces patientes, malgré un long passé de crises généralisées et d'états de mal (contrairement au Cas 3 de notre étude qui n'a présenté qu'un seul épisode de crises), ont présenté un développement psychomoteur normal. Cette évolution semble renforcer l'indépendance possible des crises et du développement d'une déficience cognitive. Comment donc expliquer la survenue d'un retard mental chez le Cas 2 et surtout le Cas 3 de notre étude? La première hypothèse implique le seul facteur non maîtrisé : l'hypomagnésémie. Il est important de se rappeler d'abord que la déficience cognitive n'est pas une évolution inévitable de la maladie [102]. En effet, une maîtrise précoce et stable de la magnésémie préviendrait cette évolution irréversible [92]. Ainsi, tous les cas d'HSH retrouvés dans la littérature et ayant bénéficié d'une correction précoce de la magnésémie avant l'installation de signes cognitifs déficitaires, ont par la suite présenté un développement cognitif normal ou tout au moins acceptable [1, 64, 92, 102]. De fait, la correction de la magnésémie semble être un élément indispensable pour un développement psychomoteur normal. Mais, comment l'hypomagnésémie affecte-t-elle directement à l'échelle cellulaire les acquisitions psychomotrices des patients ?

Récemment [41], il a été remarqué que l'activation des récepteurs *extrasynaptiques* au NMDA (dont l'expression est stimulée par l'hypomagnésémie) déclenchée par l'exposition au glutamate ou par des conditions d'ischémie ou d'hypoxie (toutes conditions réalisables en cas d'hypomagnésémie), inactive le facteur transcriptionnel CREB (Cyclic adenosine monophosphate response element binding protein) qui à son tour provoque la suppression du potentiel de membrane de la mitochondrie et l'apoptose [75, 112]. A l'opposé, l'activation des récepteurs *synaptiques* au NMDA telle que réalisée pendant les crises n'active que la voie *métabolique* du CREB qui active à son tour le BDNF (brain-derived neurotrophic factor) sans déclencher d'apoptose. Ceci confirme, en ce qui concerne la perte neuronale, le faible pouvoir de l'hyperactivité synaptique excitatrice relativement par rapport aux autres mécanismes extrasynaptiques sus-décrits, mécanismes pouvant potentiellement être amplifiés par

l'hypomagnésémie en dehors d'activités épileptiques neuronales. L'on comprend mieux l'importante atrophie corticale notée chez le Cas 3 alors qu'elle a présenté moins de crises que son frère aîné, le Cas 2. Sa magnésémie restée relativement très basse semble avoir été déterminante.

- Mécanismes vasculaires

Le Cas 2 et surtout le Cas 3 de notre étude ont présenté à l'IRM, des séquelles d'ischémie cérébelleuse. D'autres signes d'allure vasculaire, notamment la démyélinisation périventriculaire chez le Cas 2 et les lacunes observées chez les deux enfants orientent vers des perturbations vasculaires encéphaliques récurrentes en l'absence d'hypertension artérielle systémique. De même, l'imagerie vasculaire ne révèle pas de signes de malformations vasculaires. Ainsi, à côté des mécanismes apoptotiques précédemment évoqués, des perturbations vasomotrices pourraient être impliquées dans la genèse des troubles, tant l'effet du magnésium sur le muscle lisse vasculaire est reconnu. En effet, des épisodes de cyanose périodique ont été décrits dans des cas d'hypomagnésémie : en cause, des troubles vasomoteurs [87] liés aux effets spasmodiques de l'hypomagnésémie et de l'hypocalcémie sur la musculature lisse. Ces manifestations vasomotrices périphériques liées à la dysmagnésémie amènent à s'interroger sur la possibilité d'événements vasculaires semblables au niveau du système nerveux central. Les vasospasmes auraient alors pour conséquences des épisodes d'ischémie pouvant être transitoires, facilitant comme nous l'avons montré plus haut, une apoptose précoce dans la population neuronale considérée (la déplétion en magnésium majeure en effet l'apoptose dans les populations cellulaires soumises à l'hypoxie). Ceci suggère une participation vasculaire à la pathogénie de l'atrophie cortico-sous-corticale notée surtout chez les Cas 1 et 3. Par ailleurs, les épisodes d'ischémie peuvent être prolongés, entraînant de façon récurrente, des infarctus dans différentes régions du système nerveux central. Ce dernier point expliquerait les séquelles d'ischémie notées à l'IRM chez nos patients.

2.5.5. Aspects thérapeutiques

L'évolution variable de l'HSH selon les cas pose la problématique de la définition d'une stratégie optimale bien orientée tant dans son délai de mise en jeu que dans ses axes et sa durée. Les buts cliniques immédiats classiques du traitement sont le contrôle des crises et le traitement des facteurs étiologiques. Cependant, la conduite à tenir la mieux adaptée requiert une analyse particulière pour l'HSH car il est important de tenir compte des aspects pharmacodynamiques des moyens. En effet, une prise en charge de type classique

pourrait s'avérer inefficace voire délétère. Le Cas 1 de notre étude a présenté des troubles neurologiques sévères en dépit du traitement avec un décès dans l'évolution de son tableau. Les Cas 2 et 3 ont présenté quant à eux un déficit cognitif notable malgré le contrôle des crises; naît alors une interrogation: quels sont les moyens réellement valables dans la prise en charge de l'HSH en termes d'innocuité et de pertinence ?

- **Supplémentation ionique**

Dans les crises symptomatiques néonatales, le traitement étiologique devrait être débuté aussi tôt que possible [68]. Il a été initié précocement chez les Cas 2 et 3, 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 2 et Cas 3) comparativement au Cas 1.

Dans ce registre, la supplémentation en magnésium est un point essentiel dans la prise en charge des déplétions en magnésium. Tous nos patients ont ainsi bénéficié d'une supplémentation en magnésium et en calcium. Cependant, seule la calcémie a été corrigée chez les Cas 2 et 3, la magnésémie étant restée très basse (2-3 mg/L). Il apparaît que l'absorption intestinale de calcium n'étant pas affectée par l'HSH, un apport per os de calcium dépassant les pertes excrétoires de calcium peut permettre de corriger la calcémie. Le problème concerne l'apport de magnésium. En effet, l'absorption intestinale de magnésium étant défaillante dans l'HSH, la voie parentérale se révèle être une solution de substitution. Toutefois, des injections quotidiennes chez des nouveau-nés sont peu pratiques. Chez nos patients (Cas 2 et 3 surtout), 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 2011). Ce surdosage a permis une ascension sensible de la magnésémie même si l'hypomagnésémie a persisté pour les 3 cas. Dans des cas de littérature, certains praticiens ont donc eu recours à des doses très élevées de magnésium per os pouvant même excéder 10g/jour [1, 4, 64] (soit l'équivalent de cent ampoules de magnésium sous les présentations pharmaceutiques classiques). A ces doses élevées de magnésium, une évolution favorable des crises et des capacités cognitives a pu être obtenue. L'efficacité d'une telle thérapie radicale peut être attribuée à deux éléments : la stimulation de l'expression de TRPM6 [38] et/ou de TRPM7, mais aussi la majoration des transferts via les transporteurs TRPM7. La stimulation de l'expression de TRPM6 serait favorisée par l'apport massif de magnésium. Une interrogation subsiste : si l'HSH relève d'une homo-

zygotie telle que normalement réalisée dans les cas humains [107], comment un processus peut-il être capable de stimuler l'expression de TRPM6 ? Les autres canaux de transfert du magnésium semblent alors être la clé de cette facilitation.

Ainsi, la supplémentation en magnésium se révèle être indispensable à la prise en charge de l'HSH. Par contre, la pertinence de la supplémentation calcique est plus discutable. Certes, chez nos patients, les Cas 2 et 3 qui ont pu avoir une normalisation de la calcémie ont également présenté un arrêt des crises apparemment corrélé. Cependant, l'intérêt absolu de l'apport de calcium n'est pas tranché. En effet, l'hypocalcémie retrouvée dans l'HSH ne relevant pas d'une déplétion en calcium (comme nous l'avons montré plus haut), un apport de calcium peut paraître sans intérêt et même délétère car, l'apport de calcium renforcerait le pool intracellulaire de calcium séquestré en raison de l'hypomagnésémie. Ce fait contribuerait ainsi à renforcer les pertes cellulaires nerveuses liées à l'accumulation intracellulaire de calcium. De plus, une restauration de l'homéostasie du magnésium (si réalisée) est à même de suspendre la séquestration calcique et donc de corriger la calcémie. Un cas de la littérature illustre bien ce point. P. Meyer et M. B. Boettger (2001) [64] rapportent les observations de deux patients atteints d'HSH. Avant le diagnostic d'HSH chez le premier patient, la supplémentation calcique quoique que parentérale, n'assurait pas une élévation conséquente de la calcémie. Cependant, après le diagnostic d'HSH, malgré l'arrêt du calcium oral, l'addition de magnésium et de vitamine D a assuré une correction de la calcémie jusqu'à provoquer une hypercalcémie, ce qui a motivé un arrêt de la vitaminothérapie. Par la suite, seule la supplémentation en magnésium a été maintenue, et ce, efficacement car une correction stable des troubles électrolytiques de même qu'une évolution favorable du tableau neurologique ont pu être assurées. La supplémentation en calcium semble ainsi inutile voire nuisible dans la prise en charge à long terme. Toutefois, l'effet anticonvulsivant d'un apport de calcium (cet effet a été confirmé en expérimentation [25]) souligne qu'en amont de la déplétion en magnésium, il peut être important d'assurer un apport calcique. Plusieurs points des observations de nos Cas d'études confirment cette opinion. Par exemple, la supplémentation calcique, en l'absence de la correction de la magnésémie, a assuré la normalisation de la calcémie chez les Cas 2 et 3 et a permis un arrêt stable des crises. De même, l'arrêt de la prise de calcium per os pour le Cas 2 s'est automatiquement sanctionné d'une reprise des crises épileptiques, soulignant ainsi le rôle anticonvulsivant important de la supplémentation calcique en dépit de la persistance de l'hypomagnésémie.

- 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 la comorbidité) [68]. Ainsi, la sévérité des crises inaugurales chez les Cas 1 et 2 de notre étude pourrait justifier pleinement le traitement anticonvulsivant. Seulement, 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 par exemple. Cependant, dans les cas où un support lésionnel cérébral semble s'être constitué à partir du simple trouble métabolique initial, comme chez le Cas 1, l'institution d'emblée du traitement étiologique et du traitement antiépileptique semble justifiée pour le contrôle des crises.

Chez le Cas 3 par contre, la pertinence du traitement anticonvulsivant paraît discutable au début de sa prise en charge. En effet, en cas de crises trop brèves, peu fréquentes, ou trop limitées, le bénéfice de l'initiation du traitement anticonvulsivant est controversé [68]. 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 [68], 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, les crises hypocalcémiques et/ou hypomagnésémiques semblent pouvoir être maîtrisées simplement par correction des désordres [102], ce qui suggère qu'un tel traitement à visée étiologique aurait suffi chez le Cas 3. Ainsi, dans plusieurs cas d'HSR, le recours au traitement anticonvulsivant n'a pas été fait et ce, avec succès. Toutefois, il est probable que chez cette patiente (Cas 3), le traitement anticonvulsivant ait présenté le bénéfice d'un contrôle plus aisé des crises dès sa première journée d'admission à l'hôpital. L'interrogation qui subsiste concerne la durée du traitement anticonvulsivant.

- 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 [14, 61] même si Painter *et al.* (1994, 1999) [79, 80, 81] ont montré un taux d'échec de 40% environ dans les essais de contrôle des crises néona-

tales 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 dans ce cas. Toutefois, la coexistence d'autres facteurs d'échec du traitement (persistance de l'hypomagnésémie) 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. L'efficacité relative de l'acide valproïque chez les Cas 2 et 3 malgré la persistance de l'hypomagnésémie nous amène tout de même à penser que cette molécule pourrait relativement avoir par rapport au PB, une meilleure efficacité sur les crises observées chez nos patients. Comment pourrait s'expliquer cette observation ?

L'action du phénobarbital sur les crises a largement été étudiée. En plus de son effet gabaergique connu, il agirait sur les récepteurs glutamatergiques de type NMDA en réduisant leur expression [52, 69]. Seulement, la réduction des signaux de survie cellulaire pouvant être corrélée à cette action (sur les récepteurs GABA et NMDA) avait déjà été incriminée dans les effets délétères des substances à activité gaba-mimétique [53, 60, 76]. Certaines données expérimentales suggèrent en effet la survenue de certaines modifications de la croissance cellulaire et de l'utilisation des substrats énergétiques avec ces MAE [11, 24, 73, 74] et pourraient, du moins en partie, expliquer l'atrophie cortico-sous-corticale notée chez le Cas 1. Ainsi en 2002, Ikonomidou et son équipe [76] 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 [24, 73] (utilisé initialement pendant six mois chez le Cas 1), l'acide valproïque [33] (utilisé chez le Cas 1 en remplacement du PB et d'emblée chez les Cas 2 et 3), la phénytoïne [73] et 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 liée au 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 antiépileptiques par des médiateurs exogènes (MAE), peut troubler les signaux facilitant la survie. Ceci pourrait alors créer dans le cerveau en développement, comme c'est le cas chez nos patients, un déséquilibre entre les mécanismes cérébraux neuroprotec-

teurs et neurodestructeurs et favoriser 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. L'intérêt de cet argument est renforcé par la coexistence d'autres facteurs de pertes neuronales (déplétion en magnésium et troubles calciques associés). 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 [37]. Ainsi donc, ajouté à la réduction du métabolisme cellulaire lié à la déplétion en magnésium, le phénobarbital pourrait majorer les pertes neuronales, constituant ainsi un facteur surajouté de déficience cognitive mais également d'induction de lésions potentiellement épileptogènes. Ainsi, si l'évolution défavorable avec l'utilisation du phénobarbital chez le Cas 1 pourrait être en faveur de l'implication de sa toxicité, la meilleure évolution chez le Cas 2 et le Cas 3 suggère une meilleure tolérance de l'acide valproïque. La toxicité de cette dernière molécule sur terrain d'HSR reste à évaluer avec plus de précision.

Par ailleurs, l'effet du phénobarbital semble également se traduire à travers les différences entre les chiffres de la calcémie et de la magnésémie des Cas 1 et 2. En effet, sous supplémentations identiques (125 mg/jour de calcium et 200mg/jour de magnésium), l'on pouvait s'attendre à une calcémie pour le Cas 1 supérieure par rapport à celle du Cas 2. La magnésémie initiale du Cas 1 était en effet à 10mg/L contre 6mg/L pour le Cas 2. Cependant, le Cas 1 avait présenté une calcémie moindre (57mg/L) comparée à celle du Cas 2 (71mg/L). Le phénobarbital, seul traitement surajouté chez le Cas 1 comparativement au Cas 2 pourrait être ainsi incriminé dans la réduction de l'efficacité du complément calcique oral. Cet effet du phénobarbital avait déjà été évoqué dans des travaux [62] avec suspicion d'une interférence avec le métabolisme du calcium. En effet, certains médicaments antiépileptiques tels que la phénytoïne qui altère l'absorption intestinale de calcium, le phénobarbital qui accélère le métabolisme de la vitamine D et les corticoïdes, aggravent l'hypocalcémie, pouvant même ainsi perturber la maîtrise des crises épileptiques.

- Interruption du traitement

Pour tous nos patients, le traitement antiépileptique a été poursuivi sans interruption. Classiquement, la durée du maintien des antiépileptiques préconisée varie d'une (1) semaine à douze (12) voire vingt-quatre (24) mois après la dernière crise. 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 électro-clinique" [12], 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 étaient 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, notamment de la magnésémie chez nos patients) peut démotiver l'arrêt du traitement. De plus, il n'y a pas de facteurs prédictifs spécifiques cliniques ou EEG de récurrence des crises après l'arrêt des antiépileptiques [15, 34] 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 quant à la pertinence de l'arrêt du traitement anticonvulsivant alors que l'hypomagnésémie persistait chez les trois enfants.

2.5.6. Facteurs évolutifs et pronostiques

De façon générale, 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 49,6-55,2% de perturbations psychomotrices [16, 67, 78] dans l'évolution des crises néonatales. Ici par contre, dans notre étude, les troubles du développement psychomoteur sont constants, probablement beaucoup plus corrélés chez les Cas 2 et 3 à la persistance de l'hypomagnésémie qu'aux crises elles-mêmes. Toutefois, les séquelles neuropsychiques ont été mineures et d'évolution plus lente chez les Cas 2 et 3, contrairement au Cas 1 qui a présenté un important retard psychomoteur d'installation relativement rapide avant son décès. Le Cas 2 a cependant 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, toujours en considérant de façon générale les crises néonatales, la sévérité, la fréquence [48] et la durée d'évolution [49] des crises seraient déterminantes pour les éventuelles conséquences sur le parenchyme cérébral (Lado F.A., 2000 [56]) [48]. 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) [56], l'évolution de sa maladie est moins critique. 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 relativisant les conséquences des crises sur un cerveau immature contrairement au cerveau mature, suscitent des réserves [18, 46, 93, 108]. 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 pourrait avoir un rôle non négligeable, l'implication d'autres facteurs de dégradation cérébrale est à prendre en considération : il s'agit du traitement et des perturbations homéostatiques ioniques.

De même, il y a des données récentes en faveur de l'absence de lésions immédiates du SNC après des crises survenant sur un cerveau immature [95], même si ces crises pourraient augmenter le risque de lésions en cas de crises ultérieures [51, 50, 54]. L'évolution du Cas 1 semble indiquer cependant que de sévères lésions cérébrales peuvent s'installer même chez le nouveau-né. Le rôle délétère du terrain hypomagnésémique semble une fois de plus en cause.

Il y a aussi des travaux 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 présentées [47, 98]. Le Cas 2 de notre étude présente des troubles du comportement avec hyperactivité, troubles attentionnels et hétéro-agressivité. Cependant, là encore, la responsabilité des crises ne saurait être clairement établie en raison de l'hypomagnésémie persistante.

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 [109]. Ainsi, d'après Mizrahi et Kelleway (1987), 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 système nerveux central. En dépit du caractère subintrant

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 est en faveur des caractères évolutifs suggérés par les travaux suscités. Plus 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 comme par exemple le retard de prise en charge 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 a 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 manifestations (crises épileptiques) et la première consultation. L'enfant a été reçu en état de mal épileptique, 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. Ceci pourrait expliquer la meilleure évolution chez ces deux enfants (Cas 2 et 3).

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 [31, 90, 17, 45, 67, 16, 22]. 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 5 ans et 3 ans d'évolution. Plus récemment Da Silva *et al.* (2004) [22], 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) devrait augurer 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

L'hypomagnésémie est une entité nosologique complexe aux conséquences plurielles. Elle entraîne des troubles du métabolisme phosphocalcique rebelles à la thérapeutique classique. Si une prise en charge précoce et adaptée n'est pas initiée, une évolution défavorable impliquant des troubles neuropsychiques très invalidants peut se profiler. Il s'agit surtout d'une véritable épilepsie et/ou d'importantes séquelles sur le développement psychomoteur. Cependant, le diagnostic précis de l'hypomagnésémie est parfois laborieux à établir, retardant ainsi la prise en charge ou ne permettant simplement pas une stratégie thérapeutique efficace.

Au nombre des maladies génétiques sources d'hypomagnésémie retrouvées, l'hypomagnésémie digestive primitive avec hypocalcémie secondaire (HSH), encore appelée tétanie hypomagnésémique est une affection héréditaire autosomique récessive liée à une anomalie portant sur le chromosome 9. Il s'agit d'une affection rare (ce qui en rend le diagnostic et la prise en charge adéquate souvent tardifs) souvent révélée par des convulsions néonatales. Ainsi, nous n'avons vu que très peu de rapports de cas 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. Nous n'avons non plus retrouvé **aucune publication traitant de façon synthétique la question du déterminisme** des troubles neuropsychiques liés à une hypomagnésémie avec hypocalcémie secondaire.

C'est dans cet intérêt que nous avons mené notre étude sur une fratrie issue de parents cousins germains. Dans cette fratrie de cinq enfants, trois cas d'hypomagnésémie associée à des crises épileptiques néonatales ont été répertoriés. Ces patients étaient suivis à la consultation de neuropédiatrie du Centre Hospitalier National d'Enfants Albert Royer (CHNEAR) de Janvier 2005 à Décembre 2011. Notre objectif était d'analyser les aspects fondamentaux des caractères cliniques, paracliniques et évolutifs des troubles neuropsychiques associés à cette hypomagnésémie primitive héréditaire.

Le recueil des données concernant les enfants a reposé sur l'anamnèse, l'examen clinique, les résultats des investigations paracliniques et les aspects thérapeutiques et évolutifs. Dans un souci de meilleure objectivité, nous nous sommes inspirés aussi d'autres cas d'HSH retrouvés dans la littérature.

Dans la fratrie de notre étude, les trois enfants ont présenté des crises inaugurales et n'avaient pas d'antécédents anténataux ni périnataux particuliers.

Le cas index a présenté en Janvier 2005, à J15 de vie, des crises convulsives qui ont motivé une hospitalisation pendant une semaine. Sous phénobarbital à 20 mg/jour, calcium à 125 mg/jour et magnésium à 50 mg/jour, les crises persistent et il ne sera ramené à l'hôpital que cinq mois plus tard. L'enfant présentait alors un important retard psychomoteur et son scanner cérébral révéla une importante atrophie cortico-sous-corticale. L'acide valproïque à 150 mg/jour a été alors introduit dans le traitement avec un renforcement de la supplémentation en magnésium et en calcium, ce qui améliora considérablement sa symptomatologie. Il décéda en Septembre 2005.

Le Cas 2 de notre étude, frère cadet du Cas index a été admis le 28 Août 2006, à J21 de vie pour des convulsions évoluant depuis quatre jours. Les crises cédèrent de façon stable dès le premier jour d'hospitalisation sous traitement. Il a été mis sous acide valproïque à 150 mg/jour, calcium à 125 mg/jour et 200 mg/jour de magnésium per os. Mais, devant la persistance isolée d'une hypomagnésémie sévère lors des dosages de contrôle, la dose quotidienne de magnésium a été augmentée progressivement jusqu'à 600 mg/L. La magnésémie s'est sensiblement améliorée mais demeurait subnormale oscillant entre 10 et 14 mg/L lors des derniers dosages. Au fil de l'évolution, l'enfant a présenté une régression du langage, des troubles du comportement avec hyperactivité, des troubles attentionnels et une hétéro-agressivité. L'IRM retrouve chez lui une atrophie cortico-sous-corticale modérée, une démyélinisation péri-ventriculaire et des séquelles bilatérales d'ischémies cérébelleuses peu étendues. Il bénéficie présentement d'un suivi neuropédiatrique et pédopsychiatrique au CHNEAR.

Le Cas 3 de notre étude, cadette des deux autres, a présenté le 11 Novembre 2008 à J30 de vie des convulsions cloniques généralisées. Hospitalisée le même jour, les crises cédèrent dès le jour d'admission. Le bilan fait à l'occasion révéla une hypomagnésémie, une hypocalcémie et une hypophosphorémie. Sous acide valproïque à 150 mg/jour, calcium à 125 mg/jour et 400 mg/jour de magnésium, elle présente une hypomagnésémie sévère avec rémission stable des crises et un retard d'acquisition du langage. L'IRM révèle une importante atrophie cortico-sous-corticale, une atrophie de l'hippocampe et des séquelles d'ischémie surtout cérébelleuse. Notre étude révèle la complexité des troubles neuropsychiques en rapport avec une hypomagnésémie primitive. Elle suscite, en nous basant sur les données de notre fratrie en étude, sur les cas cliniques de littérature et sur les données expérimentales animales relatives aux dysmagnésémies, plusieurs affirmations et interrogations.

D'abord, il apparait que la mutation du transporteur du magnésium TRPM6 affecte électivement le transfert du magnésium aux niveaux intestinal et rénal. L'hypomagnésémie

qui en découle va être responsable d'une hypocalcémie sans déplétion en calcium mais par transfert intracellulaire accru de calcium. Cette hypocalcémie est induite de façon directe par perturbation des flux transmembranaires de calcium, mais également par le biais d'une hypoparathyroïdie qui est inconstante. De plus, chez nos patients comme pour d'autres cas d'HSH, l'intensité des perturbations homéostatiques semble relativement modérée pour le sexe féminin. Cette différence est apparemment plus liée aux particularités affectant directement le métabolisme phosphocalcique qu'aux effets des hormones sexuelles sur le métabolisme du magnésium comme l'ont retrouvé certains travaux en expérimentation animale.

Ensuite, en ce qui concerne les crises, l'effet épileptogène direct de l'hypomagnésémie semble moindre par rapport à celui induit indirectement par le biais de l'hypocalcémie secondaire. De plus, les concentrations extracellulaires de magnésium et de calcium apparaissent comme étant les facteurs déterminants pour l'induction des crises.

Quant aux troubles cognitifs, ils semblent liés à plusieurs mécanismes pathogéniques: un processus vasculaire lié aux troubles vasomoteurs engendrés par l'hypomagnésémie, un processus dégénératif lié à la fois à la déplétion intracellulaire en magnésium et à la séquestration intracellulaire de calcium, et enfin une réorganisation synaptique aberrante. Le processus vasculaire est responsable de phénomènes d'hypoxie-ischémie; il se traduit par l'atrophie cortico-sous-corticale et surtout les images d'ischémie à l'IRM. Le processus dégénératif est quant à lui, matérialisé par les calcifications des noyaux gris centraux, l'atrophie cortico-sous-corticale, mais également l'atrophie de l'hippocampe. La dégénérescence neuronale ainsi en cause, est liée à une augmentation de l'apoptose et à un défaut de maturation du tissu nerveux. Cette majoration de l'apoptose semble moins liée à l'excitotoxicité (en rapport avec la comitialité) qu'aux effets délétères de la déplétion en magnésium et de ses effets sur la répartition du calcium. Les effets délétères en cause impliqueraient à la fois des perturbations du métabolisme cellulaire et une activation précoce de certains gènes initiant l'apoptose.

Globalement donc, la déplétion intracellulaire de magnésium (+++) et l'augmentation du calcium intracellulaire entraînent les perturbations de la physiologie neuronale en termes de survie cellulaire et de maturation. Par contre, les perturbations extracellulaires (hypomagnésémie, hypocalcémie +++) sont responsables de perturbations électriques à la base d'évènements paroxystiques définissant ainsi la comitialité.

Pour ce qui est du traitement, la supplémentation en magnésium (à très fortes doses) paraît indispensable tandis que la supplémentation en calcium ne semble présenter un inté-

rêt que pour sa valeur anticonvulsivante. Elle semble donc inutile à long terme si la magnésémie est maîtrisée, et pourrait même être délétère en cas de persistance de l'hypomagnésémie car elle augmenterait le pool de calcium séquestré. Cependant son effet anti-comitial laisse un doute : faut-il renoncer à l'effet anticonvulsivant du calcium au profit d'un traitement antiépileptique classique en sachant que l'utilisation de ce dernier n'est pas dénuée de conséquences surtout sur un tel terrain avec des troubles électrolytiques préexistants? D'ailleurs, concernant ce point, nous avons rappelé l'inefficacité relative du phénobarbital dans les crises néonatales; mais aussi, nous avons montré combien cette inefficacité pouvait être majorée en cas d'HSR, et surtout comment cette molécule pouvait négativement influencer la correction des désordres homéostatiques (hypocalcémie +++, hypomagnésémie) et aggraver les pertes neuronales. L'acide valproïque, molécule retenue chez nos patients, semble être mieux toléré certainement parce que n'interférant pas avec le métabolisme phosphocalcique. Cependant, cette molécule pourrait bien être un facteur de majoration de la perte cellulaire en cas d'hypomagnésémie persistante si l'on se réfère aux effets du phénobarbital. De façon plus étendue, c'est la pertinence du traitement antiépileptique qui se révèle discutable. Nous pensons qu'il n'a d'intérêt qu'en cas d'évolution prolongée de la maladie avec des lésions hautement épileptogènes avérées.

Enfin, nous avons identifié conformément aux conclusions d'autres publications, que le long délai de prise en charge, la typologie des crises épileptiques, la fréquence des crises et leur durée d'évolution, constituent des facteurs pronostiques de même orientation que dans les crises néonatales de façon générale. Cependant, le terrain d'hypomagnésémie semble majorer les risques lésionnel et fonctionnel, et ce, davantage en cas de recours à la thérapeutique antiépileptique classique.

Une interrogation finale naît de ce travail : le cerveau immature présente-t-il une meilleure ou une moins bonne prédisposition à supporter les conséquences d'une hypomagnésémie prolongée ? Nous pensons que les propriétés plastiques fonctionnelles du cerveau immature seraient réduites en cas d'hypomagnésémie. En effet, le métabolisme cellulaire étant très perturbé, les capacités de prise en charge des fonctions perdues par les neurones voisins survivants ne devraient s'en trouver que plus limitées. Toutefois, cette théorie pourrait faire l'objet d'études approfondies.

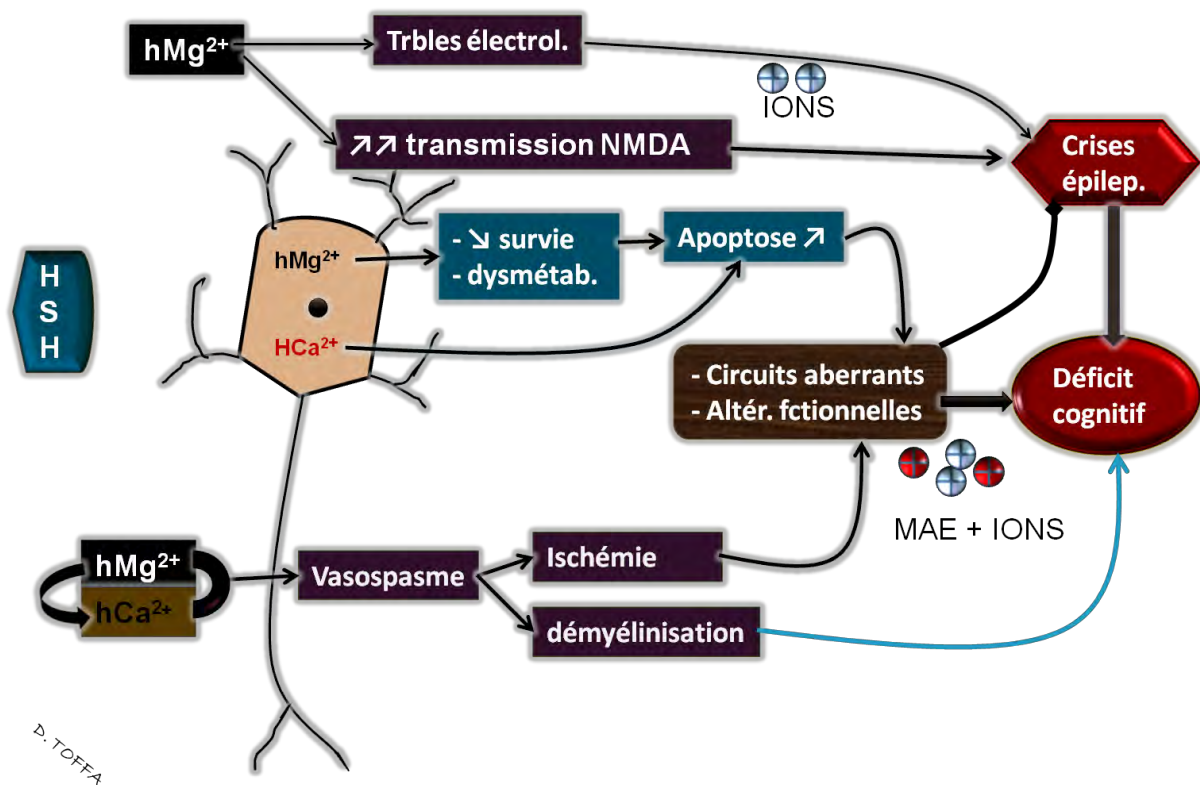


Figure 14: Schéma récapitulatif des conclusions : pathogénie, physiopathologie et applications thérapeutiques des troubles liés à l'HSH

REFERENCES

1. **ABDULRAZZAQ Y M, SMIGURA F C et WETTRELL G.** Primary infantile hypomagnesaemia; report of two cases and review of literature. *Eur J Pediatr*, 1989, 148: 459-61.
2. **AGUS Z S.** Hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10: 1616-22.
3. **AHMED M A, MARTINEZ A, MARIAM S et WHITEHOUSE W.** Chvostek's sign and hypocalcemia in children with seizure. *Seizure*, 2004, 13: 217-22.
4. **APA H, KAYSERILI E, AGIN H, HIZARCIOGLU M, GULEZ P, BERDELI A.** A Case of Hypomagnesemia with Secondary Hypocalcemia Caused by Trpm6 Gene Mutation. *Indian J Pediatr* , 2008 Jun, 75(6): 632-4.
5. **AU-YEUNG K K, ZHU D Y, O K et SIOW Y L.** Inhibition of stress-activated protein kinase in the ischemic/reperfused heart: role of magnesium tanshinoate B in preventing apoptosis. *Biochem Pharmacol*, 2001 Aug 15, 62(4): 483-93.
6. **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.
7. **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.
8. **BAZARGAN M, FAGHIHI M et CHITSAZ M.** Importance of timing of magnesium administration in the isolated ischemic-reperfused rat heart: role of K(ATP) channels. *Physiol Res*, 2008, 57(6): 839-46.
9. **BEN-ARI Y.** Cell death and synaptic reorganizations produced by seizures. *Epilepsia*, 2001, 42: 5-7
10. **BEN-ARI Y.** Excitatory actions of GABA during development: the nature of the nurture. *Nat Rev Neurosci*, 2002, 3: 728-39.
11. **BERGERY G K, SWAIMAN K F, SCHRIER B K, FITZGERALD BERTHIER M et ORIOT D.** L'hyperekplexia : une maladie néonatale qui pourrait contribuer à améliorer la compréhension des neurotransmetteurs inhibiteurs. *Arch Pediatr*, 1995, 2: 205-7.
12. **BIAGIONI E, FERRARI F, BOLDRINI A, ROVERSI MF et CIONI F.** Electroclinical correlation in neonatal seizures. *Europ J Paediatr Neurol*, 1998, 2: 117-25.

13. **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.
14. **BOYLAN G B, RENNIE J M, CHORLEY G, et al.** Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: a video-EEG monitoring study. *Neurology*, 2004, 10: 486.
15. **BROD S A, MENT L R, EHRENKRANZ R A et BRIDGERS S.** Predictors of success for drug discontinuation following neonatal seizures. *Pediatr Neuro*, 1988, 14: 13-17.
16. **BRUNQUELL P L, GLENNON C M, DIMARIO F J. et al.** Prediction of outcome based on clinical seizure type in newborn infants. *J Pediatr*, 2002, 140: 707.
17. **BYE A M E, CUNNINGHAM C A, CHEE K Y et FLANAGAN D.** Outcome of neonates with electrographically identified seizures, or at risk of seizures. *Pediatr Neurol*, 1997, 16: 225-31.
18. **CAMFIELD P R.** Recurrent seizures in the developing brain are not harmful. *Epilepsia*, 1977, 38: 735-37.
19. **CHAABENE A, KAMOUN F, CHARFI N, TRIKI C, ABID M et MHIRI C.** Crises épileptiques hypocalcémiques: étude de 7 cas. *Epilepsies*, 2006, 18 (3): 149-54.
20. **CHUBANOV V, MEDEROS Y S M, WARING J, PLANK A et GUDERMANN T.** Emerging roles of TRPM6/TRPM7 channel kinase signal transduction complexes. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 2005, 371: 334–341.
21. **CHUBANOV V, WALDEGGER S, MEDEROS Y SCHNITZLER M et al.** Disruption of TRPM6/TRPM7 complex formation by a mutation in the TRPM6 gene causes hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2004, 101: 2894–99.
22. **DA SILVA L F G, NUNES M L et DA COSTA J C.** Risk factors for developing epilepsy alter neonatal seizures. *Pediatr Neurol*, 2004, 30: 271.
23. **DELHUMEAU A, GRANRY J C, MONRIGAL J P et COSTEROUSSE F.** Indications du magnésium en anesthésie-réanimation. *Ann Fr Anesth Réanim*, 1995, 14: 406-16.
24. **DIAZ J, SCHAIN R I et BAILEY B G.** Phenobarbital-induced brain growth retardation in artificially reared rat pups. *Biol Neonate*, 1977, 32: 77-82.

25. **DMYTRO I, IVANCHICK G, KHZYV V et al.** Surface Charge Impact in Low-Magnesium Model of Seizure in Rat Hippocampus. *J Neurophysiol*, 2011 Oct 26, 106 (6). doi:10.1152/jn.00574.2011.
26. **DRIBBEN W H, EISENMAN L N et MENNERICK S.** Magnesium induces apoptosis by suppressing excitability. *Cell Death and Disease*, 2010, 1, e63 ; doi:10.1038/cddis.2010.39.
27. **DULEY L, HENDERSON-SMART D J, WALKER G J et CHOU D.** Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010 Dec 8, (12): CD000127.
28. **DZHALA V I, TALOS D M, SDRULLA D A et al.** NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. *Nat Med*, 2005, 11: 1205-13.
29. **ELIN R J.** Determination of serum magnesium concentration by clinical laboratories. *Magn Trace Elem*, 1992, 10: 60-66.
30. **ELIZABETH C, DOOLIN G et 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.
31. **ELLENBERG J H, HIRTZ D G et NELSON K B.** Age at onset of seizures in young children. *Ann Neurol*, 1984, 15: 127-34.
32. **FONFRIA E, MURDOCK P R, CUSDIN F S, BENHAM C D, KELSELL R E et MC NULTY S.** Tissue distribution profiles of the human TRPM cation channel family. *J Recept Signal Transduct Res*, 2006, 26: 159–78.
33. **GAL P, OTIS K, GILMAN J et WEAVER R.** Valproic acid efficacy, toxicity and pharmacokinetics in neonates with intractable seizures. *Neurology*, 1988, 38: 467-71.
34. **GAL P, SHARPLESS M K et BOER H R.** Outcome in neonates with seizures: Are chronic anticonvulsants necessary? *Ann Neurol*, 1984, 15: 610-11.
35. **GEVEN W B, MONNENS L A et WILLEMS J L. et al.** Isolated autosomal recessive renal magnesium loss in two sisters. *Clin Genet*, 1987, 32: 398-402.
36. **GIRARDIN E et PAUNIER L.** Relationship between magnesium, potassium and sodium concentrations in lymphocytes and erythrocytes from normal subjects. *Magnesium*, 1985, 4: 188-89.

37. **GLIER C, DZIETKO M, BITTIGAU P, et al.** Therapeutic doses of topiramate are not toxic to the developing brain. *Exp neuro*, 2004, 1187: 403.
38. **GROENESTEGE W M T, HOENDEROP J G, VAN DEN HEUVEL L, KNOERS N et BINDELS R J.** The epithelial Mg^{2+} channel transient receptor potential melastatin 6 is regulated by dietary Mg^{2+} content and estrogens. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17: 1035–43.
39. **GUÉRIN C, COUSIN C, MIGNOT F, MANCHON M et FOURNIER G.** Serum and erythrocyte magnesium in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 1996, 22: 724-7.
40. **HAILING SU, GIL ALROY, EILON D. KIRSON ET YOEL YAARI.** Extracellular Calcium Modulates Persistent Sodium Current- Dependent Burst-Firing in Hippocampal Pyramidal Neurons. *J of Neurosci*, June 15, 2001, 21(12):4173–4182
41. **HARDINGHAM G E, FUKUNAGA Y et BADING H.** Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways. *Nat Neurosci*, 2002 May, 5(5): 405-14.
42. **HEBERT P, MEHTA N, WANG J, HINDMARSH T, JONES G et CARDINAL P.** Functional magnesium deficiency in critically ill patients identified using a magnesium-loading test. *Crit Care Med*, 1997, 25: 749-55
43. **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
44. **HOLLMANN M W, LIU H T, HOENEMANN C W, LIU W H et DURIEUX M E.** Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium. Part II: interactions with volatile anesthetics. *Anesth Analg*, 2001, 92: 1182-91.
45. **HOLMES G L.** Effects of early seizures on later behavior and epileptogenicity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 2004, 10: 101.
46. **HOLMES G L.** Epilepsy in the developing brain: Lessons from the laboratory and clinic. *Epilepsia*, 1997, 38: 12-30.
47. **HOLMES G L, GAIRSA J L, CHEVASSUS-AU-LOUIS N et BEN-ARI Y.** Consequences of neonatal seizures in the rat: Morphological and behavioral effects. *Ann Neurol*, 1998, 44: 845-57.

48. **HOLMES G L, SARKISIAN M, BEN-ARI Y et CHEVASSUS-AU-LOUIS N.** Effects of recurrent seizures in the developing brain. **In:** NEHLIG A, MOTTE J, MOSHÉ S L, PLOUIN P. Childhood epilepsies and brain development, John Libbey London, 1999: 263-76.
49. **HUANG L, CILIO M R, SILVERIA D C, MCCABE B K, SOGAWA Y, STAFSTROM C E et HOLMES G L.** Long-term effects of neonatal seizures: A behavioral, electrophysiologic and histologic study. *Develop Brain Res*, 1999, 118: 99-107.
50. **JENSEN F E.** Acute and chronic effects of seizures in the developing brain: Experimental models. *Epilepsia*, 1999, 40: 51-58.
51. **JENSEN F E et BARAM T Z.** 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.
52. **JIN L J, SCHLESINGER F, SONG Y P, DENGLER R et KRAMPFL K.** The interaction of the neuroprotective compounds riluzole and phenobarbital with AMPA-type glutamate receptors: a patch-clamp study. *Pharmacology*, 2010, 85: 54–62.
53. **KAINDL A M, KOPPELSTAETTER A, NEBRICH G et al.** Brief alteration of NMDA or GABAA receptor-mediated neurotransmission has long term effects on the developing cerebral cortex. *Mol .Cell .Proteomics*, 2008, 7: 2293–2310.
54. **KOH S, STOREY T W, SANTOS T C, et al.** Early-life seizures in rats increase susceptibility to seizure-induced brain injury in adulthood. *Neurology*, 1999, 53: 915-21.
55. **KONRAD M et WEBER S.** Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14: 249-60.
56. **LADO F A, SANKAR R, LOWENSTEIN D et MOSHE S L.** Age-dependent consequences of seizures: relationship to seizure frequency, brain damage, and circuitry reorganization. *Ment Retard Developmental Disabilities Res Rev*, 2000, 6: 242-52.
57. **LI M, DU J, JIANG J et al.** Molecular determinants of Mg²⁺ and Ca²⁺ permeability and pH sensitivity in TRPM6 and TRPM7. *J Biol Chem*, 2007 Aug 31, 282(35): 25817-30.
58. **LI M, JIANG J et YUE L.** Functional Characterization of Homo- and Heteromeric Channel kinases TRPM6 and TRPM7. *J Gen Physiol*, 2006 May, 127(5): 525-37.

59. **LIU H T, HOLLMANN M W, LIU W H, HOENEMANN C W et DURIEUX M E.** Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium: Part I. *Anesth Analg*, 2001, 92: 1173-81
60. **MACDONALD R L et ROGAWSKI M A.** Cellular effects of antiepileptic drugs. **In:** **ENGELAND J, PEDLEY T A.** *Epilepsy: A Comprehensive Textbook* (2nd Edn). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2007, 1433–1445.
61. **MASSINGALE T W et BUTTROSS S.** Survey of treatment practices for neonatal seizures. *J Perinatol*, 1993, 13: 107-10.
62. **MCFARLANE S, DOTY C, ZEHTABCHI S et CASEY G.** Generalized seizure in a 30-years-old man with presumed intracranial hemorrhage: a case report. *J Emerg Med*, 2000, 19: 135-8.
63. **MEIJ I C, SAAR K, VAN DEN HEUVEL L P et al.** Hereditary isolated renal magnesium loss maps to chromosome 11q23. *Am J Hum Genet*, 1999, 64:180-88.
64. **MEYER P et BOETTGER M B.** Familial hypomagnesaemia with secondary hypocalcaemia: A new case that indicates autosomal recessive inheritance. *J Inherit Metab Dis*, 2001, 24: 875-76.
65. **MIZRAHI E M.** Acute and chronic effects of seizures in the developing brain: Lessons from clinical experience. *Epilepsia*, 1999, 40: 42-50.
66. **MIZRAHI E M et CLANCY R R.** Neonatal seizures: Early-onset seizure syndromes and their consequences for development. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 2000, 6: 229-41.
67. **MIZRAHI E M, CLANCY R R, DUNN J K 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.
68. **MIZRAHI E M et WATANABE K.** Crises néonatales symptomatiques. **In:** **ROGER J. BUREAU M, DRAVET Ch, GENTON P, TASSINARI C A. 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.

69. **NARDOU R, YAMAMOTO S, BHAR A, NASHEV N, BEN-ARI Y et KHALILOV I.** Phenobarbital but not diazepam reduces AMPA/kainite receptor mediated currents and exerts opposite actions on initial seizures in the neonatal rat hippocampus. *Front Cell Neurosci*, 2011, **5**:16.
70. **NARDOU R, YAMAMOTO S, CHAZAL G et al.** Neuronal chloride accumulation and excitatory GABA underlie aggravation of neonatal epileptiform activities by phenobarbital. *Brain*, 2011, **134**: 987–1002.
71. **NDOYE N F.** Epilepsie familiale révélant une Pseudohypoparathyroïdie. *Mémoire DES Neurologie* 2006, n°5, UCAD (Sénégal).
72. **NDIAYE S and CHARBIT Y.** Le mariage consanguin. **In:** La population du Sénégal, Juin 1994, 75-6.
73. **NEALE E A, SHER P K, GRAUBARD B I et al.** Differential toxicity of chronic exposure to phenytoin, Phenobarbital, or carbamazepine in cerebral cortical cell cultures. *Pediatr Neurol*, 1985, **1**: 143-50.
74. **NI H, JIANG Y W, 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.
75. **OKAMOTO S, POULADI M A, TALANTOVA M et al.** Balance between synaptic versus **extrasynaptic NMDA** receptor activity influences inclusions and neurotoxicity of mutant huntingtin. *Nat Med*, 2009 Dec, **15**(12):1407-13.
76. **OLNEY J W, WOZNIAK D F, JEVTOVIC-TODOROVIC V, FARBER N B, BITTIGAU P et IKONOMIDOU C.** Drug-induced apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Brain Pathol*, 2002, **12**: 488–98.
77. **OLSEN R W, CHANG C S, LI G et al.** Fishing for allosteric sites on GABAA receptors. *Biochem Pharmacol*, 2004, **68**: 1675-84.
78. **ORTIBUS E, SUM J et HAHN J.** Predictive value of EEG for outcome and epilepsy following neonatal seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1996, **98**: 175-85.
79. **PAINTER M I, SCHER M S, STEIN A D et al.** Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment neonatal seizures. *N Engl J Med*, 1999, **341**: 485-89.

80. **Painter M J et 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.
81. **PAINTER M J, SCHER M S, PANETH N S et al.** Randomized trial of phenobarbital vs. phenytoin treatment of neonatal seizures. *Pediatr Res*, 1994, 35: 384.
82. **PANOV A et SCARPA A.** Mg²⁺ control of **respiration** in isolated rat liver mitochondria. *Biochemistry*, 1996 Oct 1, 35(39): 12849-56.
83. **PEREZ VELAZQUEZ J L.** Bicarbonate-dependent depolarizing potentials in pyramidal cells and interneurons during epileptiform activity. *Eur J Neurosci*, 2003, 18: 1337-42.
84. **QU J, REN X, HOU R Y et al.** The protective effect of **magnesium** lithospermate B against glucose-induced **intracellular** oxidative damage. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011 Jul 22, 411(1): 32-9.
85. **REINHART R A, BROSTE S K, SPENCER S, MARX J-J J-R, HAAS R G et RAE P.** Relation between magnesium and potassium concentrations in myocardium, skeletal muscle, and mononuclear blood cells. *Clin Chem*, 1992, 38: 2444-8.
86. **RIVERA C, VOIPIO J, PAYNE J A et al.** The K⁺/Cl⁻ co-transporter KCC2 renders GABA hyperpolarizing during neuronal maturation. *Nature*, 1999, 397: 251-55.
87. **ROGERS D T, COLON M, GAMBALA C, WILKINS I et HIBBARD J U.** Effects of **magnesium** on central arterial compliance in **preeclampsia**. *Am J Obstet Gynecol*, 2010 May, 202(5): 448.e1-8.
88. **ROUBERTIE A, SEMPRINO M, CHAZE A M. et al.** Neurological presentation of three patients with 22q11 deletion. *Brain Dev*, 2001, 23: 810-14.
89. **RUDE R K.** Parathyroid function in magnesium deficiency. *Epilepsia*, 1977, 38: 735-37.
90. **SCHER M S, ASO K, BEGGARLY M, HAMID M Y, STEPPE D A et PAINTER M J.** Electrographic seizures in preterm and full-term neonates: Clinical correlates, associated brain lesions, and risk for neurologic sequelae. *Pediatrics*, 1993, 91: 128-34.
91. **SCHLINGMANN K P, WEBER S, PETERS M et al.** Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is caused by mutations in TRPM6, a new member of the TRPM gene family. *Nat Genet*, 2002, 31(2):166-70.

92. **SCHLINGMANN K P, SASSEN M C, WEBER S et al.** Novel TRPM6 mutation in 21 families with primary hypomagnesemia and secondary hypocalcemia. *J Am Soc Nephrol*, Oct 2005, 16 (10): 3061-69.
93. **SCHMID R, TANDON P, STAFSTROM CE et HOLMES GL.** Effects of neonatal seizures on subsequent seizure-induced brain injury. *Neurology*, 1999, 53: 1754-61.
94. **SCHMITZ C, DOROVKOV M V, ZHAO X, DAVENPORT B J, G RYAZANOV A et A L PERRAUD.** The channel kinases TRPM6 and TRPM7 are functionally non-redundant. *J. Biol. Chem.*, 2005, 280: 37763–71.
95. **SCHWARTZKROIN P A.** Plasticity and repair in the immature central nervous system. **In:** SCHWARTZKROIN P A, MOSHÉ S L, NOEBELS J L, SWANN J W. *Brain Development and Epilepsy*. Oxford University Press New York, 1995, 234.
96. **SHELLHAAS R A, BARKS A K et JOSHI S M.** Prevalence and risk factors for **vitamin D** insufficiency among children with epilepsy. *Pediatr Neurol*, 2010 June; 42(6): 422–426.
97. **SIMON DB, LU Y, CHOATE KA et al.** Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg^{2+} resorption. *Science*, 1999, 285:103-6.
98. **STAFSTROM C E, CHRONOPOULOS A, THURBER S, THOMPSON JL et HOLMES GL.** Age-dependent cognitive and behavioral deficits after kainic acid seizures. *Epilepsia*, 1993, 34: 420-32.
99. **STAVROVSKAYA I G et KRISTAL B S.** The powerhouse takes control of the cell: Is the mitochondrial permeability transition a viable therapeutic target against neuronal dysfunction and death? *Free Radical Biology and Medicine*. 2005, 38 (6): 687-97.
100. **SZTARK F et COCHARD J F.** Le magnésium en anesthésie-réanimation. *Conférences d'actualisation*, 1998: 649-63.
101. **UNWIN R J, CAPASSOB G et SHIRLEYA D G.** An overview of divalent cation and citrate handling by the kidney. *Nephron Physiol*, 2004, 98: 15-20.
102. **VISUDIPHAN P, VISUDTIBHAN A, CHIEMCHANYA S et KHONGKHATITHUM C.** Neonatal seizures and familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *Pediatr Neurol*, 2005 Sep, 33 (3): 202-5.
103. **VOLPE J J.** Neonatal Seizures. **In:** *Neurology of the Newborn*, PA: WB Saunders Philadelphia, 2001, chap 5: 175-216.

104. **WACKER W E C.** Magnesium and man. *Cambridge Havard University Press*, 1980.
105. **WALDER R Y, YANG B and JOHN B.** Stokes and al. Mice defective in Trpm6 show embryonic mortality and neural tube defects. *Human Molecular Genetics*, 2009, 18 (22) : 4367–75.
106. **WALDER R Y, LANDAU D, MEYER P, et al.** Mutation of TRPM6 causes familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *Nat Genet*, 2002, 31: 171-4.
107. **WALDER R Y, SHALEV H, BRENNAN T M 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.
108. **WASTERLAIN C G.** Recurrent seizures in the developing brain are harmful. *Epilepsia*, 1997, 38: 728-734.
109. **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.
110. **WHANG R, WHANG D D, RYAN M P.** Refractory potassium repletion. A consequence of magnesium deficiency. *Arch Int Med*, 1992, 152: 40-5.
111. **WITLIN A G, SIBAI B M.** Magnesium sulfate therapy in preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol*, 1998, 92: 883-9.
112. **ZHANG S J, BUCHTHAL B, LAU D et al.** A signaling cascade of nuclear calcium-CREB-ATF3 activated by synaptic NMDA receptors defines a gene repression module that protects against extrasynaptic NMDA receptor-induced neuronal cell death and ischemic brain damage. *J Neurosci*, 2011 Mar 30, 31(13): 4978-90.