



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

DOUBLE

169762

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2003

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N° 188



THESE
pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale
Par

Sébastien CORNU

le 18 Décembre 2003

LES CONVULSIONS INFANTILES FAMILIALES BENIGNES

À propos de 7 observations

Examineurs de la thèse :

M. P. MONIN
M. M. PIERSON
M. F. MARCHAL
M. F. CAPRON

Professeur
Professeur
Professeur
Docteur

Président
Juge
Juge
Directeur





UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2003

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N°

THESE
pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale
Par

Sébastien CORNU

le 18 Décembre 2003

LES CONVULSIONS INFANTILES FAMILIALES BENIGNES

A propos de 7 observations

Examineurs de la thèse :

M. P. MONIN
M. M. PIERSON
M. F. MARCHAL
M. F. CAPRON

Professeur
Professeur
Professeur
Docteur

Président
Juge
Juge
Directeur

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Asseseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT
Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU
Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT – Michel WEBER – Gérard FIEVE

=====
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT - Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie cellulaire)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIIEWSKI

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loic MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BÉNETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique))

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT
Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Gilbert THIBAUT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

A notre maître et président de thèse,

*Monsieur le Professeur P. MONIN,
Professeur de Pédiatrie*

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse et nous vous en remercions.

Nous tenons à vous exprimer notre gratitude pour votre enseignement et vos précieux conseils.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

A notre maître et juge,

*Monsieur le Professeur M. PIERSON,
Professeur émérite de Génétique,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier dans l'ordre des Palmes Académiques,*

*Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger notre travail. Nous avons pu
apprécier la qualité de votre enseignement.*

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

A notre maître et juge,

*Monsieur le Professeur F. MARCHAL,
Professeur de Physiologie(option biologique)*

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger notre travail.

Nous avons souvent pu apprécier la richesse de votre enseignement.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

A notre maître et juge,

Monsieur le Docteur F. CAPRON,

Pédiatre

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de nous diriger pour la réalisation de ce travail.

Nous vous sommes particulièrement reconnaissant de la disponibilité dont vous nous avez fait preuve et pour vos conseils éclairés.

Vos grandes compétences et votre humilité représentent pour nous un modèle.

Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous témoigner toute notre gratitude et notre profond respect.

A tous ceux qui nous ont enseigné,

*A ma mère, à mon père,
Pour les chances qu'ils m'ont données. Que ce travail soit le témoignage de
tout l'amour que je leur porte.*

*A Nathalie, à Baptiste, à Patrick,
Qu'ils trouvent ici l'expression de tous les sentiments que j'éprouve pour
eux.*

*A mes grand-parents,
Pour la douceur des années tendres. Ils auraient été heureux et fiers de
leurs petit-enfants.*

*A Vincent,
Pour les 95 % de bons moments et les 5 % de mauvais où tu as toujours été
là.*

*A Lapin,
Et, ni plus ni moins.*

*A Laurence,
Avec toute mon affection.*

*A Maud,
Pour toutes ces années partagées.*

*A Michèle et Patrick,
Pour tout ce que vous avez fait pour moi dans la période la plus difficile de
ma vie.*

*A Billy, Jérôme, Pierre-Etienne, Trimboule,
Avec toute mon amitié. Vive Djerba !*

*A Monsieur le Docteur Jean-Pierre SAULNIER,
En témoignage du grand respect que vous m'inspiriez. Les excellents
moments passés en votre compagnie resteront gravés à tout jamais dans
ma mémoire.*

*A JT,
L'as du volant et du reste...*

*A Stéphanie,
Si nous sommes tous réunis aujourd'hui, c'est quelque part, un peu grâce à
toi...*

*A Roum's,
Pour ton amitié.*

*A Karine et Philippe,
Votre gentillesse et vos témoignages d'affection m'ont été d'un grand
secours. Que ce travail soit le témoignage de mon amitié sincère.*

*A Claire,
Pour ton aide dactylographique.*

*A Œuf,
Pour que vive la légende...*

A Ben, Brice, Chaussette, Gallibe, Louisa, Séb... et à tous les autres.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

	Pages
LISTE DES ABREVIATIONS	18
1. INTRODUCTION	19
2. SERIE PERSONNELLE	21
2-1 METHODE	21
2-2 OBSERVATIONS	22
2-2-1 Observation n°1 : Manon D.	22
2-2-2 Observation n°2 : Léa R.	25
2-2-3 Observation n°3 : Emilie S.	33
2-2-4 Observation n°4 : Tanguy S.	36
2-2-5 Observation n°5 : Arnaud B.	41
2-2-6 Observation n°6 : Steven C.	48
2-2-7 Observation n°7 : Alexis D.	50
2-3 SYNTHESE GLOBALE DES OBSERVATIONS	53
2-4 TABLEAU DE SYNTHESE DES OBSERVATIONS	56
3. ANALYSE DE LA LITTERATURE	57
3-1 DE LA PHYSIOLOGIE DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL A LA PHYSIOPATHOLOGIE DES EPILEPSIES	57
3-1-1 Physiologie du système nerveux central	57
3-1-1-1 La transmission excitatrice	58
3-1-1-2 La transmission inhibitrice	60
3-1-1-3 Implications thérapeutiques des mécanismes physiologiques	62
3-1-2 Physiopathologie des épilepsies	62
3-1-2-1 Mécanismes des épilepsies partielles	62
3-1-2-2 Mécanismes des épilepsies généralisées	70
3-2 HISTORIQUE	74
3-3 EPIDEMIOLOGIE	77
3-4 RAPPELS SUR LA CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES EPILEPSIES	78
3-4-1 Les épilepsies focales ou partielles	79
3-4-1-1 Les épilepsies partielles idiopathiques	79
3-4-1-2 Les épilepsies partielles symptomatiques et cryptogénétiques	80
3-4-2 Les épilepsies généralisées	81
3-4-2-1 Les épilepsies généralisées idiopathiques	81
3-4-2-2 Les épilepsies généralisées symptomatiques et cryptogénétiques	82

3-5	DE LA DESCRIPTION DES CRISES AU CONCEPT DE SYNDROMES	82
3-5-1	Le syndrome des CIFB isolées	82
3-5-2	CIFB et dyskinésies choréothétosiques paroxystiques	84
3-5-3	Syndrome des CIFB et gastro-entérites aiguës virales	85
3-6	CARACTERISTIQUES EEG DES CIFB	86
3-6-1	CIFB isolées	86
3-6-2	CIFB et dyskinésies choréo-athétosiques paroxystiques	87
3-6-3	CIFB et gastro-entérites aiguës virales	87
3-7	HYPOTHESES GENETIQUES DES CIFB	87
3-7-1	CIFB "isolée"	88
3-7-2	CIFB et dyskinésies choréo-athétosiques paroxystiques	90
3-7-3	CIFB et gastro-entériques aiguës virales	91
3-8	EVOLUTION	92
3-9	DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	92
3-9-1	Les étiologies infectieuses	93
3-9-2	Les processus intracrâniens	96
3-9-3	Les causes métaboliques	96
3-9-4	Les causes toxiques	97
3-9-5	Convulsions dans le cadre d'une épilepsie du nourrisson et du petit enfant	98
4.	DISCUSSION	103
5.	CONCLUSION	118
	BIBLIOGRAPHIE	121



LISTE DES ABREVIATIONS



AMPA	Acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole Propionique
BFNC	Convulsions Néonatales Familiales Bénignes
CA	Corne d'Ammon
CIB	Convulsions Infantiles Bénignes
CIFB	Convulsions Infantiles Familiales Bénignes
DCAP	Dyskinésies Choréo-Athétosiques Paroxystiques
EEG	Electro-Encéphalogramme
EPCT	Epilepsie Partielle bénigne à pointes Centro-Temporales
EPO	Epilepsie bénigne de l'enfance aux Paroxysmes Occipitaux
EPR	Epilepsie à paroxysmes rolandiques
GABA	Acide Gamma-Aminobutyrique
GEFS+	Epilepsie Généralisée avec crises fébriles +
GEA	Gastro-Entérite Aiguë
ICCA	Syndrome des Convulsions Infantiles et Choréoathétose
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
KA	Kaïnate
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
NFS	Numération Formule Sanguine
NMDA	Acide N-Méthyl D-Aspartique
SLI	Stimulation Lumineuse Intermittente
t-ACPD	Trans-Amino-Cyclopentyl-1-3 Décarboxylate
TDM	Tomo-Densito-Métrie

1) INTRODUCTION

Les crises d'épilepsie sont des manifestations cliniques paroxystiques (motrices, sensitives, sensorielles ou psychiques) accompagnées ou non d'une perte de connaissance, liées à une décharge excessive des neurones du cortex cérébral ¹.

La maladie épileptique est définie par la répétition, chez un même sujet, de crises épileptiques spontanées. Elle est trop souvent considérée comme grave et de mauvais pronostic, surtout lorsqu'elle survient dans la petite enfance ².

Depuis quelques années, voire quelques dizaines d'années, une entité se fait jour et pourrait bientôt entrer dans la classification des épilepsies : le syndrome des convulsions infantiles familiales bénignes (CIFB) ou Benign Infantile Familial Convulsions ³⁻⁴ qui, dans certains cas, paraît ne pas être familial et semble toujours d'excellent pronostic.

On pourrait s'interroger sur le fait qu'il s'agit bien là de convulsions ou d'une épilepsie au sens large du terme.

On définit comme étant des convulsions, les mouvements anormaux et rythmiques des membres et/ou de la face, que ce soit occasionnel ou chronique (lésions vasculaires, tumorales, dégénératives...).

On parle d'épilepsie quand les convulsions se répètent et laissent penser que l'évolution va se faire vers la chronicité. Cependant, un certain nombre de convulsions occasionnelles, même répétées, comme les convulsions fébriles bénignes (qui touchent 1 enfant sur 30) ne sont pas qualifiées d'épilepsies en raison de leur excellent pronostic. D'autre part, les crises répétées de l'épilepsie à paroxysmes rolandiques (EPR) sont appelées "épilepsie" alors que leur pronostic est excellent puisqu'elles disparaissent après l'adolescence.

Il nous paraît qu'il est effectivement plus légitime de qualifier les CIFB de "convulsions bénignes" plutôt que d'épilepsie bénigne, quoique le terme puisse, stricto sensu, s'appliquer en raison du bon pronostic de cette pathologie.

En pratique, les termes ne sont pas équivalents, "convulsion" reste descriptif d'un symptôme clinique qui s'intègre ou non dans le cadre d'une épilepsie maladie déjà conceptualisée.

Nous vivons actuellement une révolution dans la compréhension de la physiologie et de la physiopathologie du système nerveux central, même si un grand nombre des mécanismes épileptogènes n'est pas encore compris. On sait que l'histoire naturelle d'une maladie épileptique ou de convulsions est bien souvent génétiquement programmée.

Quoiqu'il en soit, connaître ce cadre syndromique permet de repérer certains patients dont la maladie sera bénigne et de pouvoir donner un bon pronostic aux parents. On sait que le vécu psychologique est très différent selon la perception qu'en a l'entourage d'un enfant. L'angoisse, l'inquiétude, la surprotection peuvent à elles seules, compromettre les acquisitions et le comportement d'un enfant normal.

A la lumière de la littérature, plusieurs observations de convulsions bénignes colligées au sein des hôpitaux de BRIEY et de THIONVILLE, méritaient d'être discutées.

2) SERIE PERSONNELLE

2-1) METHODE

Etude longitudinale rétrospective, menée chez des patients ayant présenté des convulsions bénignes du nourrisson et suivis dans les hôpitaux de THIONVILLE et de BRIEY.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- absence d'antécédent neurologique,
- survenue de crises d'épilepsie en climat non fébrile et à l'exclusion des convulsions néo-natales (âge > 1 mois),
- au moment de l'épisode aigu, a été réalisé un bilan biologique comportant : NFS, ionogramme et bilan inflammatoire n'expliquant pas la symptomatologie.
- imagerie cérébrale comportant TDM et/ou IRM.
- plusieurs EEG été enregistrés.
- développement psychomoteur normal, après un recul depuis la première crise, supérieur à un an.

Sept observations d'enfants dont la crise inaugurale est survenue entre l'âge de 4 et 29 mois, chez qui le bilan étiologique n'a pas retrouvé de pathologie sous-jacente sont colligées. Tous les patients inclus dans notre étude ont eu, par la suite, un développement psycho-moteur normal. On a retrouvé chez cinq de ces sept patients, des antécédents familiaux de convulsions non fébriles dans l'enfance.

2-2) OBSERVATIONS

Manon D., née le 29/09/1997

2-2-1-1) Antécédents personnels et familiaux :

- Pas d'antécédent, à l'exception d'une convulsion froide chez le père (né en 1970) vers l'âge de 3 ans, sans lendemain, mais qui a justifié un traitement par phénobarbital.
- Grossesse normale et accouchement eutocique.

2-2-1-2) Histoire clinique :

Vers 14h30, le 25/02/2000, l'enfant est retrouvée par sa maman, pâle, hypotonique, tête déviée sur un côté et rupture du contact. Manon a présenté une nouvelle crise à l'arrivée des Pompiers, vers 15h00 environ, avec mouvements cloniques des quatre membres, hypotonie, perte de contact et morsure de langue. La durée de la crise était de 2 minutes.

A l'arrivée au Service d'Accueil des Urgences de l'Hôpital de BRIEY, Manon est apyrétique (température à 36°C) et il persiste un déficit moteur hémicorporel gauche avec fixité du regard qui s'atténuera lentement dans la soirée du 25/02/2000. Le 26/02/2000, l'examen neurologique est redevenu normal.

Manon restera hospitalisée du 25/02/2000 au 01/03/2000. Elle restera apyrétique pendant son séjour (la température variant entre 36 et 37,5°C),

le traitement sera instauré le 28/02/2000 (après l'EEG) puis arrêté en septembre 2002. A ce jour, aucune autre crise d'épilepsie n'a été constatée.

2-2-1-3) EEG :

- Le 28/02/2000 : activités lentes thêta et delta irrégulières, qui prédominent au niveau de l'hémisphère droit. En conclusion, on retrouve une focalisation lente hémisphérique droite.
- Le 14/03/2000 : Persistance d'une discrète prédominance droite de l'activité lente.
- Le 24/10/2000 : Activité EEG normale.
- Le 20/11/2001 : EEG sans particularité avec activité normale.

2-2-1-4) Imagerie :

- Le 25/02/2000, la TDM cérébrale est normale.
- Le 08/03/2000, l'IRM cérébrale retrouve un kyste temporal gauche banal.

2-2-1-5) Traitement :

Valproate de sodium instauré le 28/02/2000 pour arriver à 26,7 mg/kg/jour et arrêté en septembre 2002.

2-2-1-6) Evolution psychomotrice :

Evolution psychomotrice sans particularité.

2-2-1-7) Synthèse de l'observation :

Les deux crises de Manon sont survenues à l'âge de 29 mois, elles sont restées sans lendemain, sous traitement anti-épileptique par valproate de sodium.

Ces deux crises furent d'allure tonico-clonique généralisée avec déficit hémicorporel gauche lentement régressif et récupération lente, en dehors de tout climat fébrile.

Le tracé électro-encéphalographique post-critique (à J+3) a mis en évidence une focalisation lente hémisphérique droite et les EEG faits à distance se sont révélés normaux.

La TDM et l'IRM n'ont pas montré de pathologie cérébrale sous-jacente pouvant expliquer la symptomatologie.

Le développement psychomoteur de Manon est normal.

Léa R., née le 02/11/1994

2-2-2-1) Antécédents personnels et familiaux :

- Pas d'antécédent, sauf de l'eczéma.
- Pas d'antécédent familial.
- Grossesse et accouchement normaux.

2-2-2-2) Histoire clinique :

Le 13/10/1995, vers 9h15, Léa a présenté un malaise bref (inférieur à deux minutes) avec clonies des membres supérieurs, révulsion oculaire, perte de contact et hypotonie. L'examen neurologique réalisé une heure après la crise (à l'entrée dans le service), ne retrouve pas de déficit post-critique, l'enfant est apyrétique et aucun foyer infectieux n'est mis en évidence.

Le 13/10/1995 à 13h30, pendant l'EEG, Léa fait une crise généralisée avec clonies des quatre membres, pendant environ deux minutes, phase post-critique brève et examen neurologique post-critique normal.

Le 13/10/1995 à 18 heures, troisième crise de la journée, généralisée, sans déficit post-critique.

Léa restera hospitalisée du 13/10/1995 au 20/10/1995. Elle restera apyrétique durant son séjour (température variant de 36,4°C à 37,6°C).

Le traitement par valproate de sodium sera instauré dès le 13/10/1995 au soir et à ce jour, aucune autre crise d'épilepsie n'a été constatée.

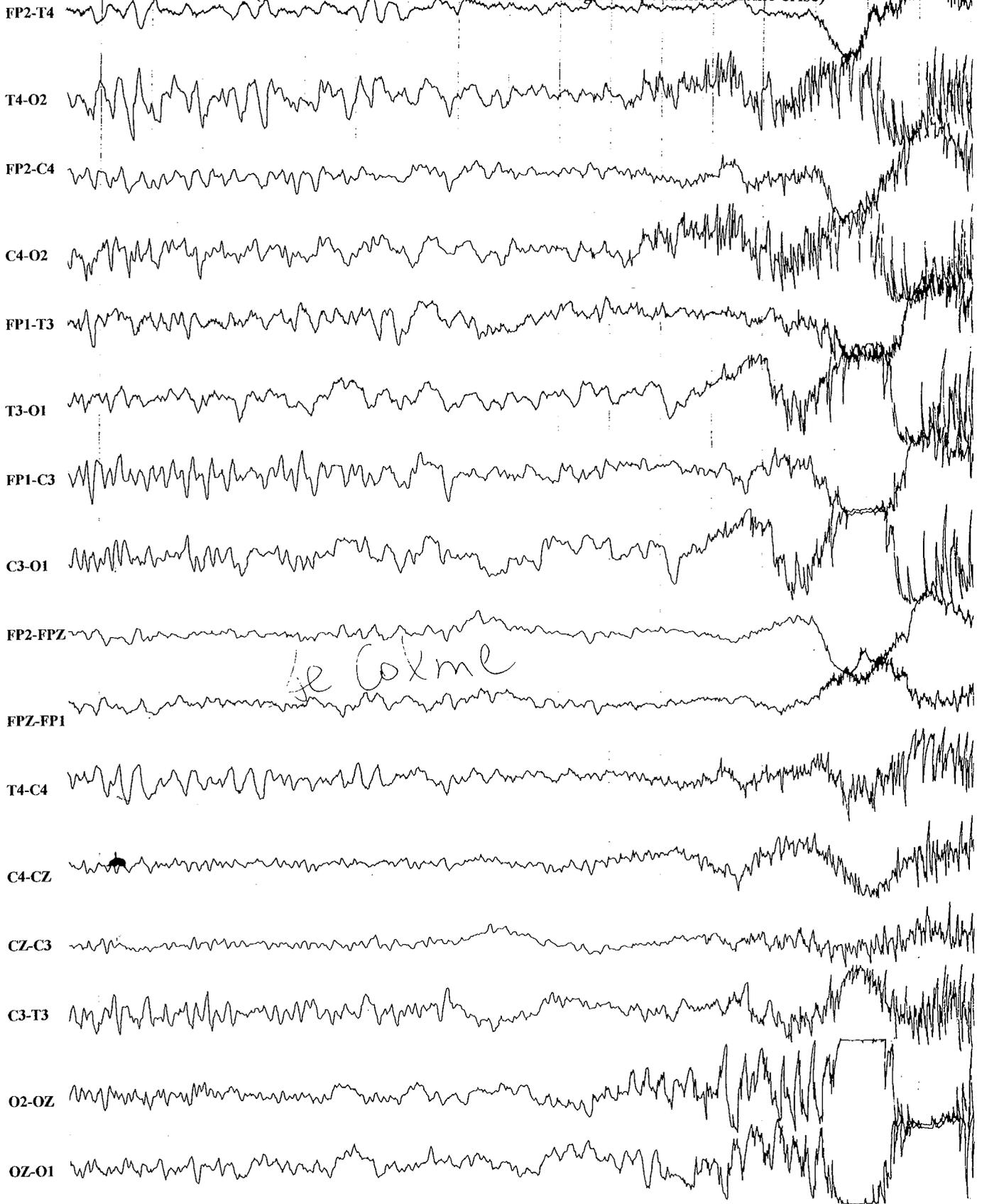
2-2-2-3) EEG :

- Le 13/10/1995 : Crise électrique à point de départ postérieur droit, se généralisant rapidement et ralentissement post-critique caractéristique.

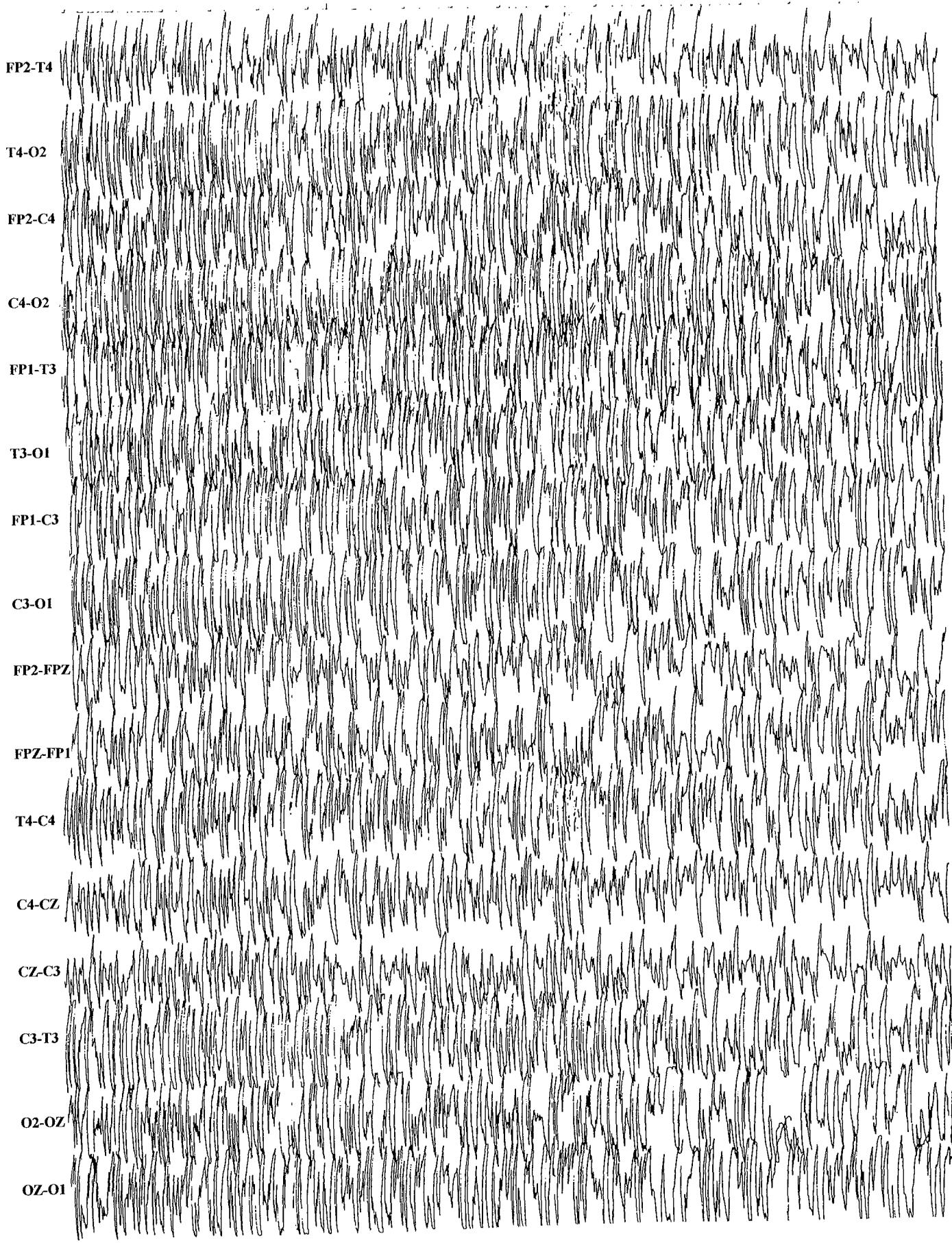
- Le 17/10/1995 : Tracé de veille et de sommeil d'allure normale.

- Le 27/11/1995 : Tracé de veille et de sommeil sans anomalie.

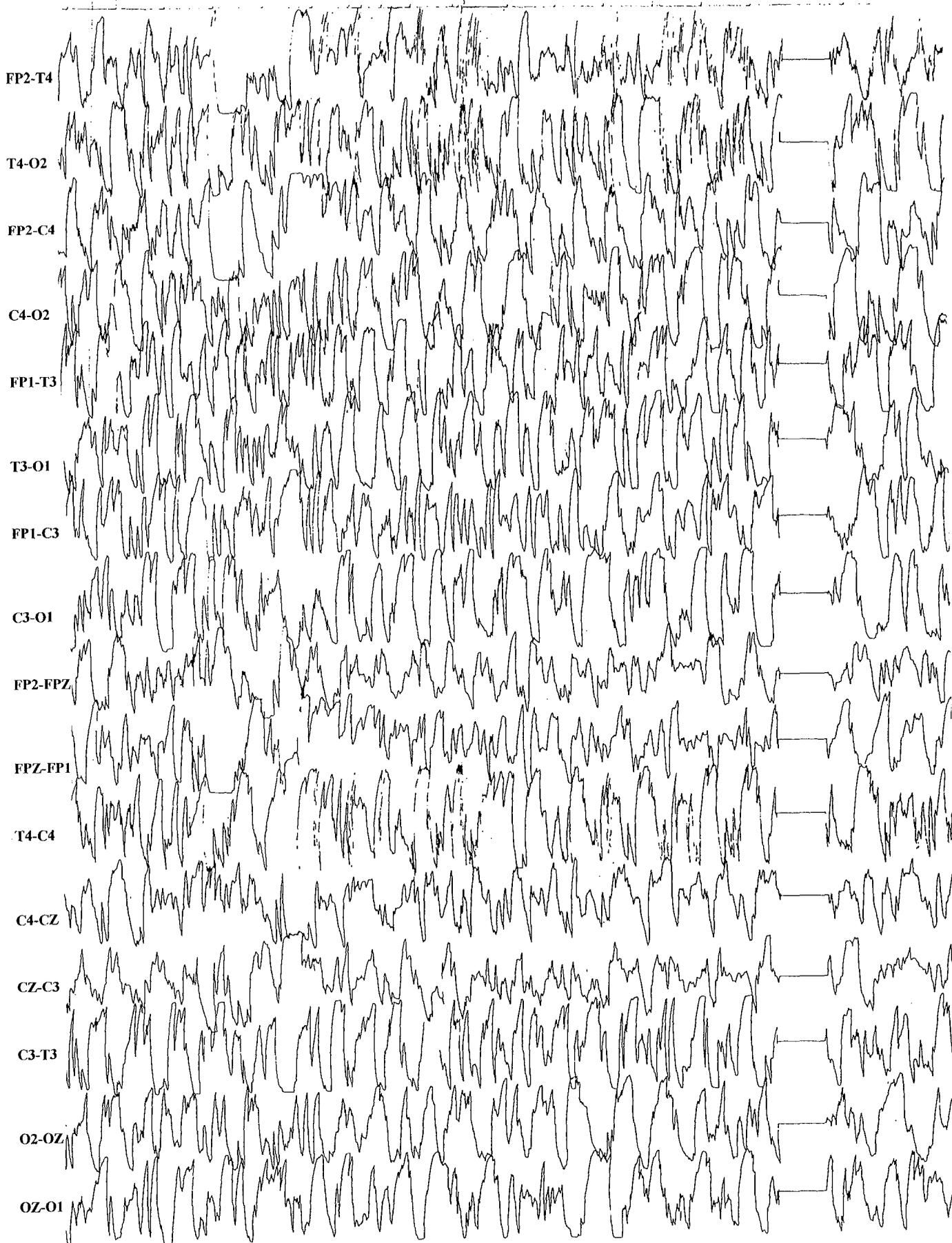
EEG du 13/10/1995 (tous les tracés EEG suivants ont été enregistrés pendant la même crise)



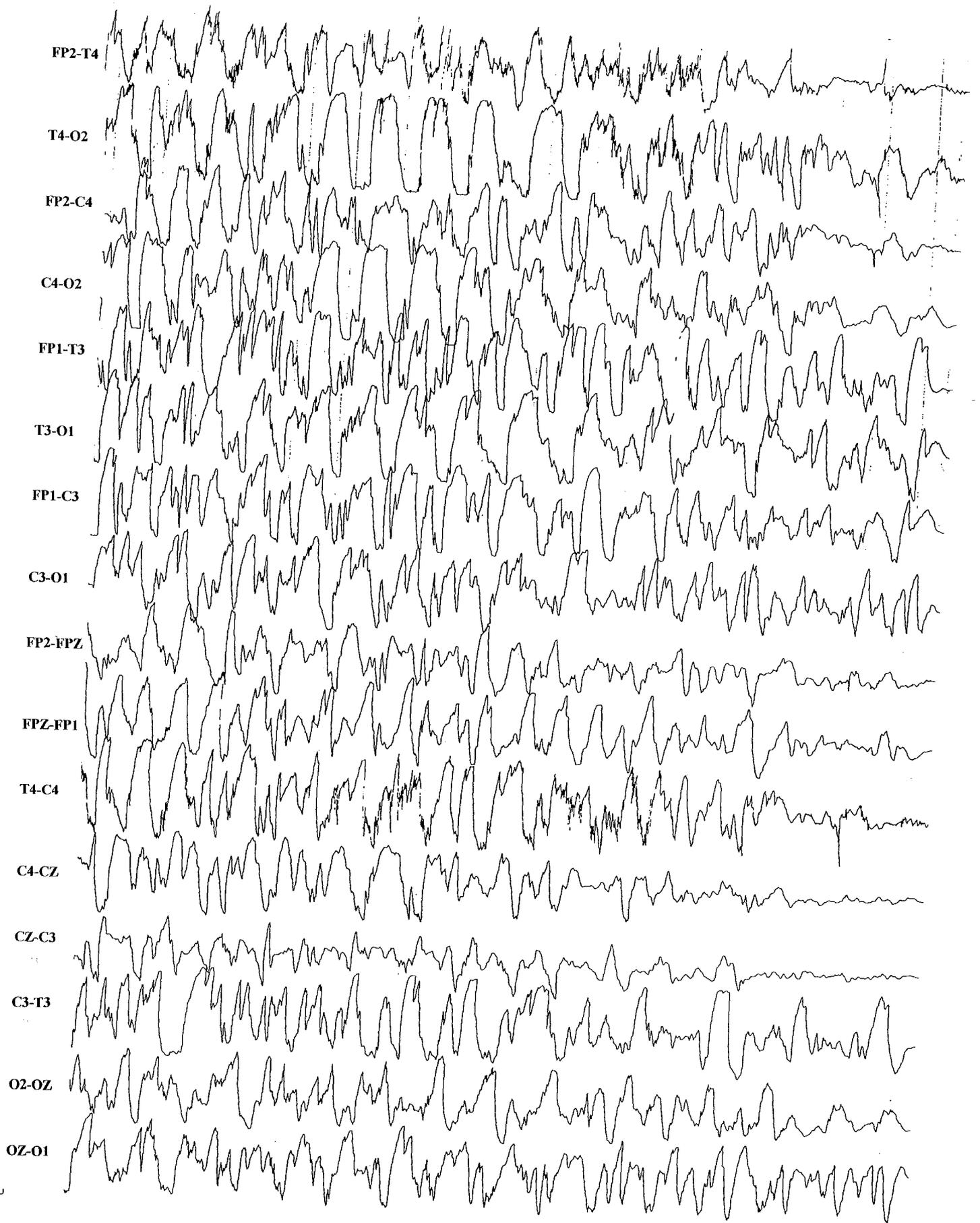
Crise à début postérieur droit diffusant rapidement au bout de 3 secondes à toutes les dérivations



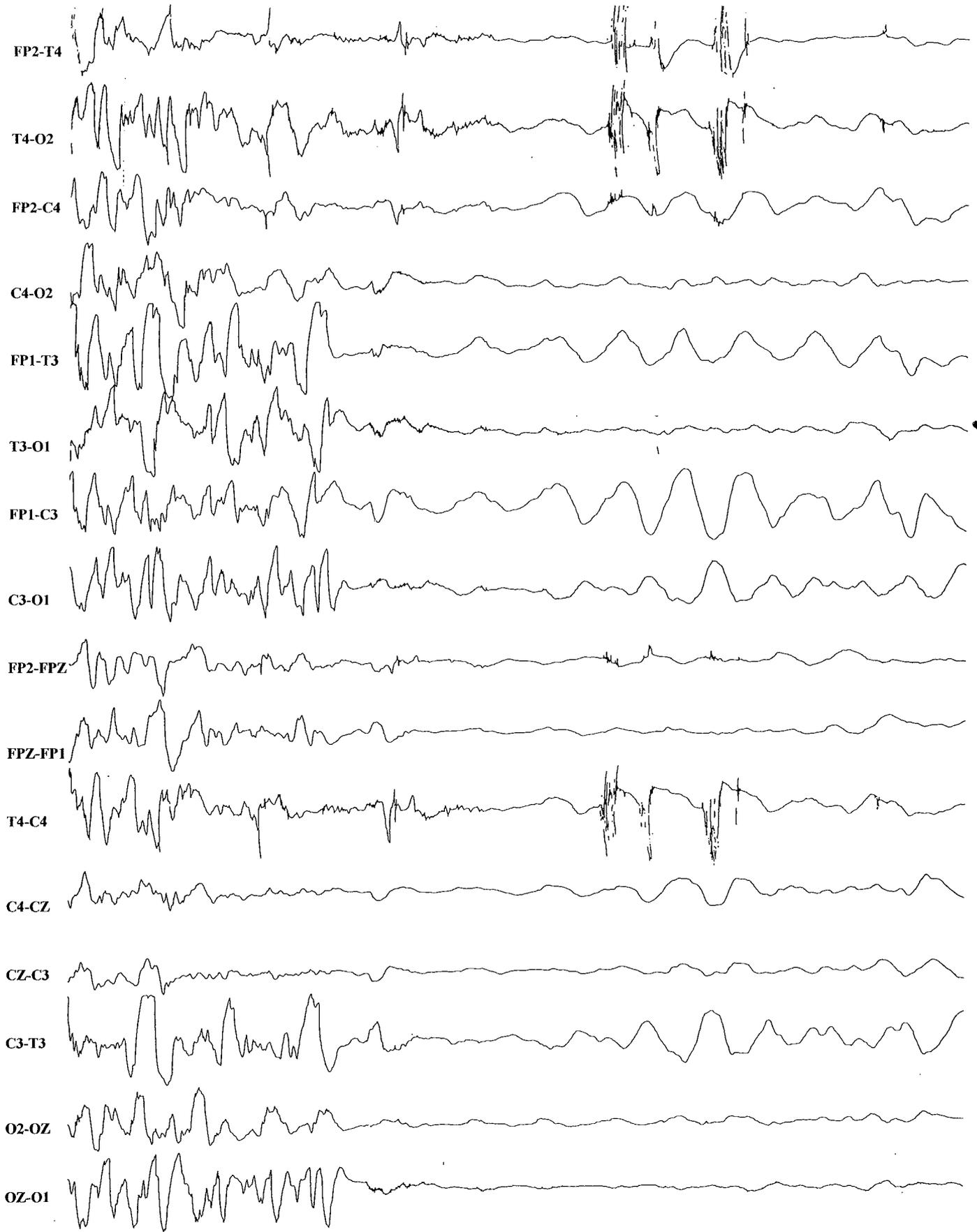
Pointes-ondes rythmiques pendant 1 minute



Pointes-ondes rythmiques se ralentissant progressivement en 1 minute



Aplatissement post-critique



Reprise de l'activité sous forme d'ondes lentes sans focalisation

2-2-2-4) Imagerie :

- TDM le 19/10/1995 : Elargissement de la vallée sylvienne gauche.

2-2-2-5) Traitement :

Valproate de sodium instauré le 13/10/1995 au soir pour atteindre progressivement 30 mg/kg/jour. Le traitement sera arrêté en Novembre 1997.

2-2-2-6) Evolution psychomotrice :

Développement psychomoteur sans particularité.

2-2-2-7) Synthèse de l'observation :

Léa a présenté trois crises d'épilepsie dans la même journée à l'âge de 11 mois, sans récurrence sous traitement par valproate de sodium.

Ces trois crises furent cliniquement généralisées, sans déficit post-critique, en dehors de tout climat fébrile.

Le tracé EEG per-critique montrait une crise électrique généralisée à point de départ postérieur et les EEG post-critiques étaient normaux.

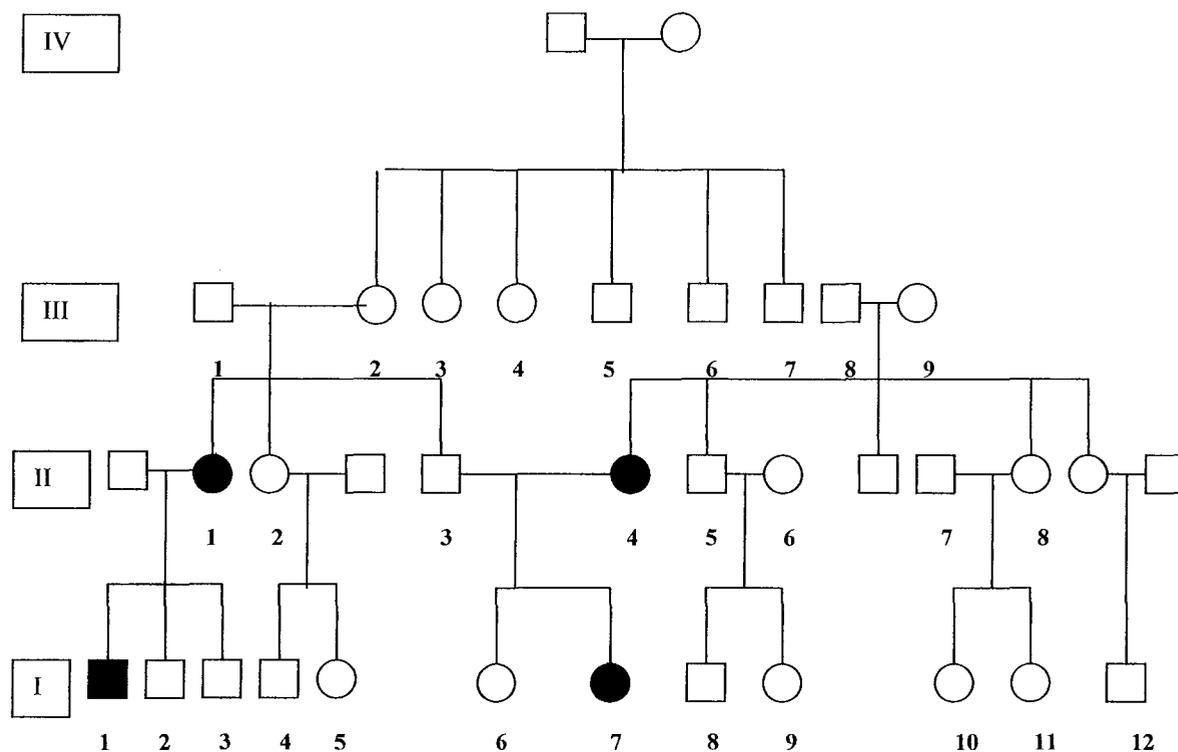
La TDM a révélé un élargissement de la vallée sylvienne gauche, sans autre anomalie.

Emilie S. née le 07/08/1992

2-2-3-1) Antécédents personnels et familiaux (+ arbre généalogique) :

- Pas d'antécédent personnel.
- La mère de l'enfant a fait des convulsions dites fébriles dans l'enfance.
- La sœur du père et le fils de cette sœur ont fait vers l'âge d'un an, plusieurs crises sans fièvre.

Arbre généalogique



I7 : Emilie S.

II1 : Sœur du père d'Emilie, plusieurs crises convulsives sans fièvre vers 1 an.

I1 : Cousin germain d'Emilie, fils de la sœur du père (II1) : plusieurs crises sans fièvre vers 1 an.

II4 : Mère d'Emilie, convulsions à priori fébriles.

I6 : Sœur de 4 ans, pas d'antécédent de convulsion.

2-2-3-2) Histoire clinique :

Le 03/10/1993, Emilie est amenée par le SAMU pour convulsions sans fièvre se manifestant par une révulsion oculaire brutale, puis une hypertonie généralisée à laquelle succède une hypotonie, puis des mouvements désordonnés de la tête, en phase résolutive, sans perte d'urine et d'une durée de cinq minutes.

Emilie refera trois crises identiques en moins de 24 heures, sans récurrence ultérieure sous traitement par valproate de sodium et sera hospitalisée du 03 au 09/10/1993 où elle restera apyrétique, excepté le 06/10/1993 où l'on constatera un pic sub-fébrile à 38°C.

2-2-3-3) EEG :

L'EEG réalisé le 04/10/1993 en post-critique, retrouvera un aspect globalement ralenti, sans foyer, ni activité épileptique.

Les tracés EEG réalisés les 19/10/1993, 21/04/1994, 21/11/1994, 16/05/1995, 29/08/1995, et 08/03/1996, ne retrouveront pas de foyer, de latéralisation, ni d'activité épileptique.

2-2-3-4) Imagerie :

La TDM réalisée le 07/10/1993 sera normale.

2-2-3-5) Traitement :

Valproate de sodium instauré à dose progressive le 04/10/1993, arrêtée sur trois mois en août 1995.

2-2-3-6) Evolution psychomotrice :

Développement psychomoteur normal.

2-2-3-7) Synthèse de l'observation :

Emilie a présenté à l'âge de 14 mois, quatre crises toniques généralisées en 24 heures, sans déficit post-critique, sans récurrence sous traitement par valproate de sodium qui a permis après un recul de 22 mois, l'arrêt de ce dernier.

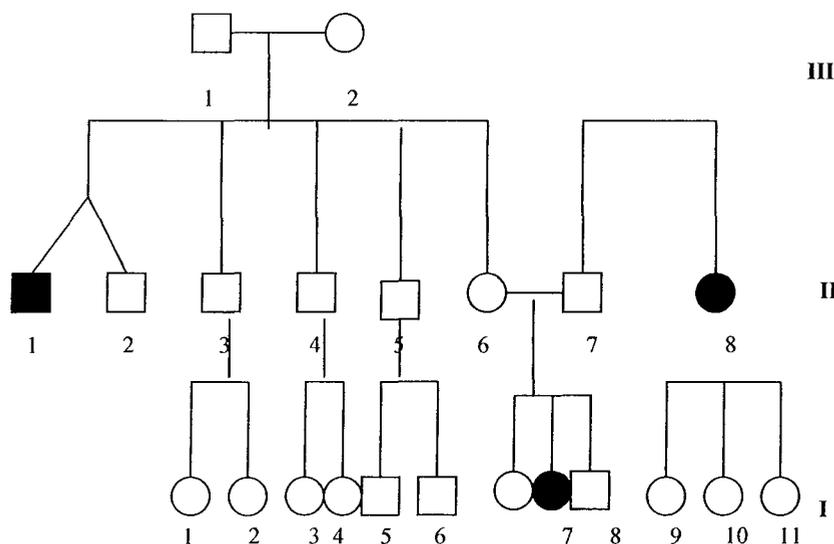
Les tracés EEG post-critiques étaient normaux, ainsi que la TDM.

Tanguy S., né le 05/04/1999

2-2-4-1) Antécédents personnels et familiaux (+ arbre généalogique) :

- Grossesse normale, accouchement à 36,5 semaines d'aménorrhée.
- Une sœur aînée a fait à l'âge de deux ans, une convulsion fébrile.
- La tante paternelle a fait, dans l'enfance, trois convulsions froides entre 12 et 20 mois, traitées par phénobarbital.

Arbre généalogique



I7 : Convulsion fébrile.

I8 : Tanguy S.

III1 : Convulsion fébrile.

III8 : Plusieurs convulsions fébriles.

2-2-4-2) Histoire clinique :

Le 08/06/2000, pendant le repas de midi, brusquement, arrêt de l'activité, perte de contact d'environ cinq minutes, sans perte de connaissance, cyanose des lèvres et des extrémités, discrète hypertonie, puis trémulations de la tête pendant quelques secondes et retour à un état normal. L'enfant était apyrétique, sans déficit post-critique.

Le 08/06/2000 à 16h15, hémiconvulsion gauche prolongée, froide, avec déviation de la tête et des yeux vers la droite, cédant à 10 mg de diazépam intra-rectal (crise d'environ 15 minutes) avec hémiplégie gauche post-critique. Un traitement par aciclovir et clonazépam est instauré, puis

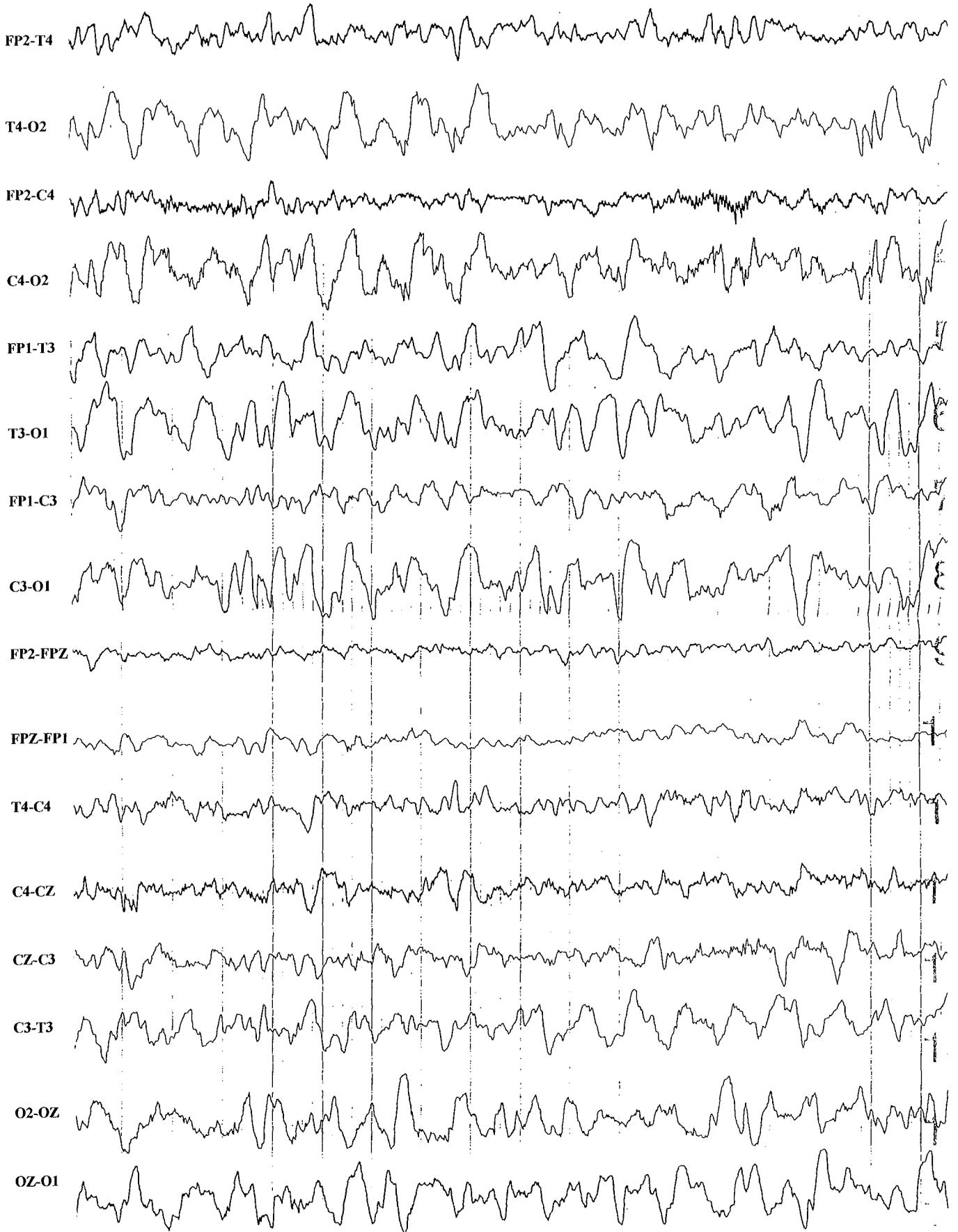
rapidement arrêté devant la normalité du scanner, de la ponction lombaire et de la biologie. Un traitement par phénobarbital sera initié.

Le 09/06/2000, persistance d'une hémiparésie gauche qui disparaîtra le lendemain.

Le 11/07/2000, au cours d'un état fébrile, perte de contact pendant une minute, clonies de l'hémicorps droit, puis de l'hémicorps gauche pendant 3 à 4 minutes, phase post-critique. On ne retrouvera pas de déficit post-critique.

2-2-4-3) EEG :

- Le 08/06/2000 (avant la 2^{ème} crise) : large foyer lent hémisphérique gauche disparaissant dans le sommeil.
- Le 10/06/2000 : EEG normal.
- Le 11/07/2000 : Large foyer lent hémisphérique gauche (post-critique).
- Le 30/08/2000 : EEG normal.



EEG du 08/06/2000 : tracé globalement ralenti, plus marqué à gauche

2-2-4-4) Imagerie :

- TDM le 06/06/2000 : Doute sur des images pétéchiales temporales gauches.
- IRM le 17/06/2000 : Petite zone en hyper signal péri-ventriculaire et sous-corticale, de signification douteuse, pouvant être compatible avec un retard de maturation.

2-2-4-5) Traitement :

Phénobarbital instauré le 08/06/2000, puis substitué par valproate de sodium en septembre 2000 et arrêté en avril 2003.

2-2-4-6) Evolution psychomotrice :

Développement psychomoteur normal pour l'âge.

2-2-4-7) Synthèse de l'observation :

Tanguy S., présentera à l'âge de 14 mois, dans la même journée, deux crises, à priori de séméiologies différentes, la première de type clonique généralisée à domicile ; la seconde étant une hémiconvulsion gauche généralisée avec hémiplégie gauche post-critique et récupération lente (supérieure à 24 heures).

Tanguy récidivera un mois plus tard, sous traitement par phénobarbital, en climat fébrile, sous forme d'hémiconvulsions droites puis gauches, sans déficit post-critique.

L'EEG inter-critique du 08/06/2000 révélera paradoxalement un large foyer lent hémisphérique gauche.

L'EEG post-critique immédiat du 11/07/2000 révélera un large foyer lent hémisphérique gauche.

Le traitement par valproate de sodium se substituera au phénobarbital en septembre 2000, sans récurrence à ce jour.

Le bilan biologique, la TDM et l'IRM seront sans particularité pouvant expliquer ces épisodes convulsifs.

Arnaud B., né le 31/10/1992

2-2-5-1) Antécédents personnels et familiaux :

- Enfant unique.
- Grossesse et accouchement normaux.
- Pas d'antécédents familiaux notables.

2-2-5-2) Histoire clinique :

A l'âge de 24 mois $\frac{1}{3}$, le 11/11/1994, vers 15 heures, Arnaud présente une crise convulsive généralisée avec révulsion oculaire,

mouvements cloniques des quatre membres, hypotonie et somnolence post-critiques cédant après administration de 5 mg de diazépam intra-rectal.

Arnaud est hospitalisé le jour même à l'Hôpital de FREYMING-MERLEBACH ; à 17 heures, l'enfant reste somnolent, les réflexes ostéo-tendineux sont vifs aux quatre membres et la température est mesurée à 38,2°C. Le reste de l'examen clinique est sans particularité, excepté un tympan congestif à gauche.

Le 12/11/1994 au matin, Arnaud présente deux crises convulsives généralisées d'environ deux minutes dans un contexte d'apyrexie qui ont motivé l'instauration immédiate de phénobarbital (dose de charge), puis devant une récurrence de convulsions "froides", dès le 12/11/1994 au soir, le traitement par phénobarbital est interrompu au profit de la phénytoïne (dose de charge i.v.).

Sur le plan clinique, on ne notait pas de déficit moteur ou d'anomalie du tonus.

Le 12/11/1994, une ponction lombaire est effectuée, retrouvant 6 Globules Blancs/mm³, 130 Globules Rouges/mm³, glycorachie à 0,42 g/L, protéinorachie à 0,10 g/L, chlore à 121 meq/L ; la numération formule sanguine retrouvait 8 500 Globules Blancs/mm³ dont 40 % de Polynucléaires Neutrophiles et 55 % de Lymphocytes ; la PCR était à 5 mg/L et la fibrine à 3,1 g/L ; le ionogramme était normal. La recherche d'interféron dans le liquide céphalo-rachidien était négative, de même que les sérologies herpès, rougeole, coksackie, CMV, oreillons, varicelle et zona. La ponction lombaire de contrôle du 14/11/1994 était normale.

Le traitement par phénytoïne à 60 mg/j (enfant de 12 kg pour une taille de 89 cm) a été arrêté le jour de la sortie de l'Hôpital, le 22/11/1994.

Le 15/03/1995, Arnaud a présenté trois crises sérielles généralisées tonico-cloniques, à domicile, dans un contexte d'hyperthermie à 39°C ayant nécessité, à deux reprises, l'administration de 5 mg de diazépam intra-rectal ainsi qu'une administration de 170 mg de paracétamol. L'enfant fut hospitalisé le jour même à l'Hôpital Bel Air de THIONVILLE ; l'examen neurologique à l'entrée était sans particularité et l'examen ORL retrouvait une rhino-pharyngite, ainsi qu'une importante congestion tympanique gauche.

Un traitement par clonazépam i.v. à la dose de 0,1 mg/kg/8 heures sera immédiatement instauré ainsi qu'un traitement par amoxicilline.

Le 16/03/1995 au matin, dans un contexte d'apyrexie, Arnaud a présenté de nouveau deux crises sérielles, qui ont motivé la substitution du clonazépam par du phénobarbital intra-veineux qui fut suivi par un traitement par valproate de sodium intra-veineux en continu à la dose de 1 mg/kg/heure et fut relayé par valproate de sodium oral à 150 mg matin et soir.

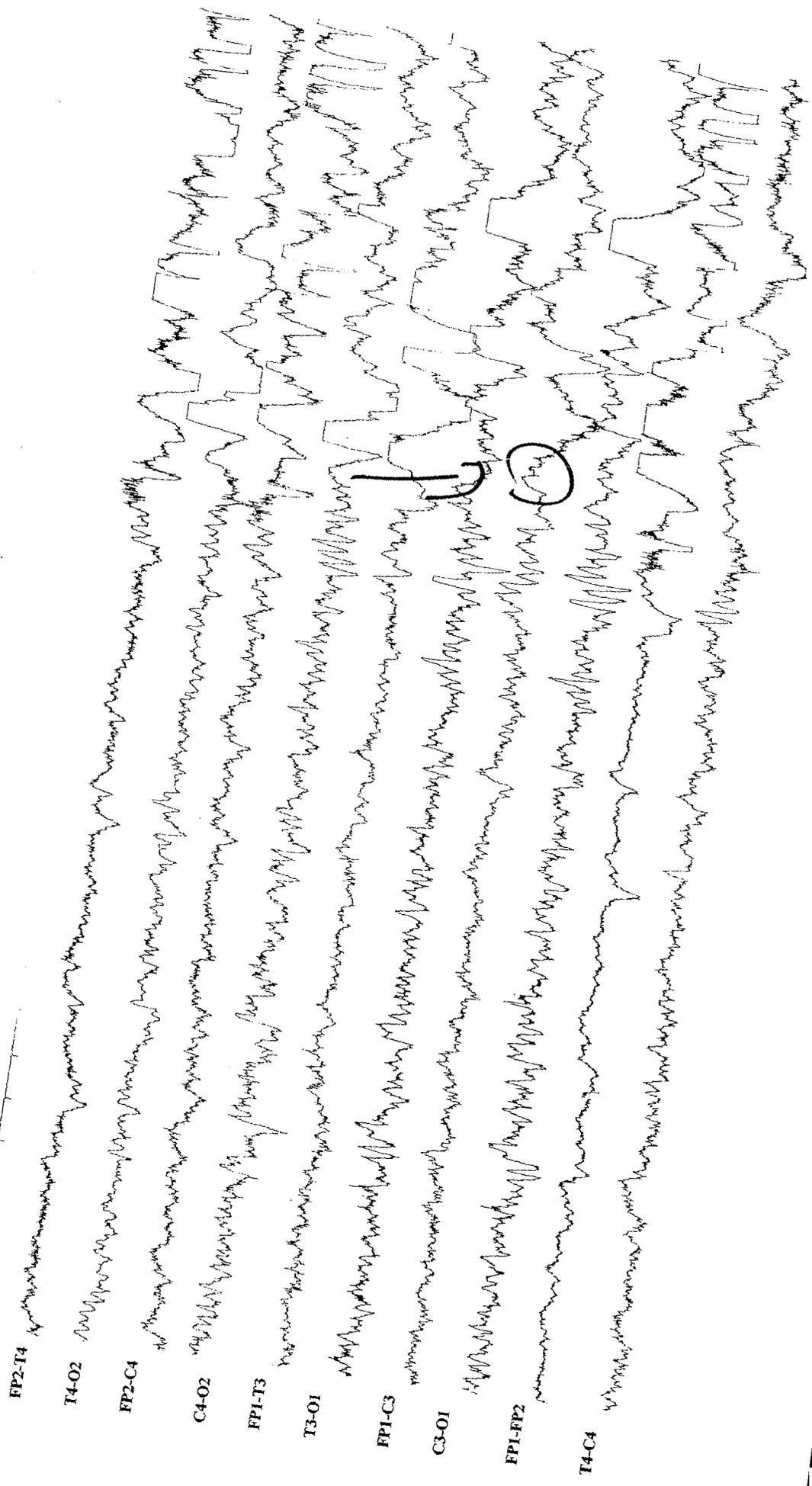
Le bilan biologique à l'entrée montrait une hyperleucocytose neutrophile à $12\ 930/\text{mm}^3$ associée à une PCR à 27 mg/L ; le ionogramme, l'acide lactique, l'ammoniémie et le pH sanguin étaient normaux.

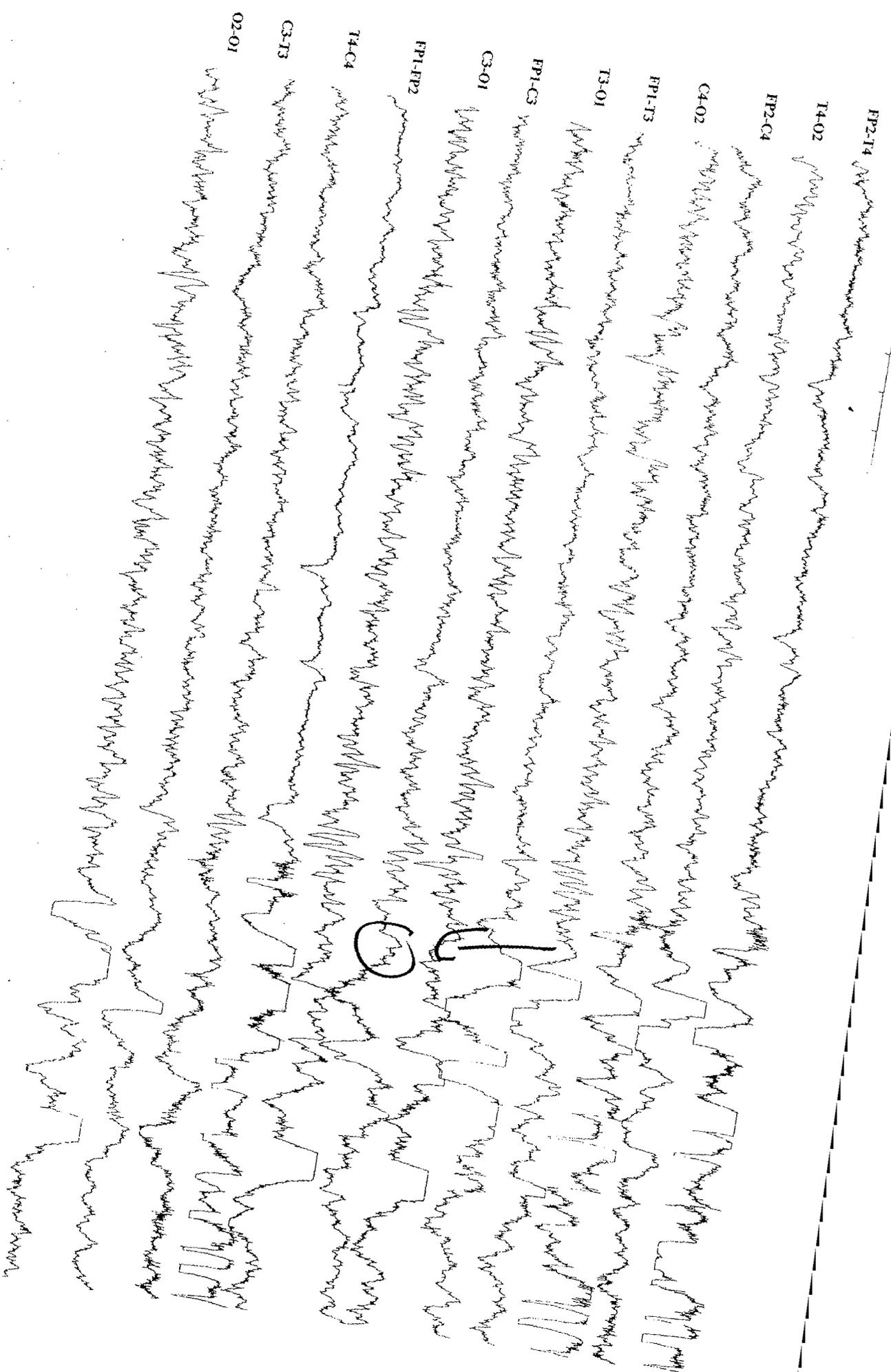
Arnaud a pu regagner son domicile le 20/03/1995 et à ce jour, aucun autre épisode convulsif n'a été constaté.

2-2-5-3) EEG :

- Le 13/11/1994 : Grandes ondes lentes très voltées.
- Le 16/11/1994 : Persistance d'une activité lente delta diffuse.
- Le 21/11/1994 : Tracé normal.
- Le 15/03/1995 : Tracé d'aspect irrégulier, ralenti avec des figures à 5 c/seconde, symétriquement réparties, sans foyer ni latéralisation.
- Le 08/01/1996 : Tracé irrégulier, avec un alpha postérieur à 8-9 Hz, coupé de nombreux ralentissements prolongés. Hyperpnée et SLI n'ont pas d'effet.
- Le 02/09/1996 : Activité de fond continue à 9 c/sec, bien modulée, symétriquement répartie avec des figures plus lentes à 4-5 c/sec. Il n'y a pas de foyer, ni de latéralisation. La SLI reste inactive.
- Le 08/12/1997 : Activité de fond continue à 8-9 c/sec, associée à des éléments plus lents à 4-5 c/sec, sans foyer.
- Le 09/03/1998 : Activité de fond continue à 8-9 c/sec, associée à des éléments plus lents à 4-5 c/sec, sans foyer.

Tracé
globalement
ralenti avec
une surcharge
en rythme rapide





2-2-5-4) Imagerie :

- Le 12/11/1994 : TDM cérébrale normale.
- Décembre 1994 : IRM cérébrale normale.

2-2-5-5) Traitement :

Le valproate de sodium a été instauré le 16/03/1995 et arrêté en mars 1998, sans récurrence pendant et après traitement.

2-2-5-6) Evolution psychomotrice :

Développement psychomoteur normal.

2-2-5-7) Synthèse de l'observation :

Arnaud a présenté, à l'âge de 24 mois 1/3, quatre crises tonico-cloniques généralisées dont une dans un contexte fébrile et une sous traitement par phénobarbital.

Arnaud récidiva avec trois crises sérielles généralisées tonico-cloniques à domicile à l'âge de 28 mois ½ dans un contexte d'hyperthermie à 39°C suivies de deux crises sérielles, en apyrexie et sous traitement par phénobarbital, en hospitalisation.

Arnaud ne présentera pas ultérieurement, de nouvel épisode convulsif sous valproate de sodium et le traitement sera interrompu après un recul sans crise de 3 ans, sans récurrence à ce jour.

Les EEG post-critiques et à distance, étaient dans les limites de la normale.

La TDM, l'IRM ainsi que le bilan biologique et métabolique n'ont pas retrouvé d'anomalie pouvant expliquer la symptomatologie.

Steven C., né le 02/11/2000

2-2-6-1) Antécédents personnels et familiaux :

- Grossesse et accouchement normaux.
- La mère de Steven a fait des convulsions entre l'âge de un et trois ans ; certaines fébriles et d'autres en apyrexie. Il s'agissait dans le souvenir de son entourage, de crises "tonico-cloniques".
- Une tante maternelle a aussi fait des crises, mais sur un période plus courte.

2-2-6-2) Histoire clinique :

A l'âge de 18 mois, le 14/05/2002, vers 5 heures, Steven fait une crise d'épilepsie. Cette crise débuta par une hypertonie puis clonies des membres et de la face, mâchonnements, yeux révulsés, puis hypotonie généralisée et retour progressif à un état normal après un réveil en pleurs.

Steven sera hospitalisé et récidivera à 6 heures et 6h30 le même jour. Les deux autres crises observées seront identiques à la première.

Steven bénéficia d'un traitement par diazépam intra-rectal qui sera relayé par un traitement par valproate de sodium.

La ponction lombaire était normale.

Steven a regagné son domicile avec une prescription de valproate de sodium qui ne sera pas administré par ses parents (Dépakinémie à zéro le 25/06/2002), sans récurrence à ce jour.

2-2-6-3) EEG :

- EEG de veille et de sommeil le 15/05/2002 : irrégulier, sans figure spécifique, ni focalisation.
- Le 25/06/2002 : EEG normal.

2-2-6-4) Imagerie :

Le 15/05/2002 : TDM normale.

2-2-6-5) Traitement :

Valproate de sodium instauré après l'EEG, non administré par les parents.

2-2-6-6) Evolution psychomotrice :

Développement psychomoteur normal.

2-2-6-7) Synthèse de l'observation :

Steven, à l'âge de 18 mois, a eu trois crises d'épilepsie sérielles en moins de deux heures, en climat apyrétique.

Les EEG post-critiques étaient normaux.

Le bilan biologique, la ponction lombaire, ainsi que la TDM étaient également normaux.

Alexy D., né le 28/02/2003

Ce patient ne remplit pas tous les critères d'inclusion de notre étude (car le recul sans crise est inférieur à 1 an). Toutefois, nous avons décidé de l'intégrer dans notre groupe compte tenu de la forte présomption du diagnostic de convulsions bénignes du nourrisson.

2-2-7-1) Antécédents personnels et familiaux :

- Pas d'antécédents familiaux. Enfant "unique".
- Fin de grossesse ressentie comme "difficile" (contractions et RCIU). Enfant né à 41 semaines d'aménorrhée ; poids de naissance de 2 730 g, taille à la naissance de 47 cm et périmètre crânien de 32 cm. Apgar à 9/10.

2-2-7-2) Histoire clinique :

Le 05/07/2003, peu après le réveil et avant le premier repas, Alexy est atteint d'une crise convulsive avec révulsion oculaire, puis regard fixe et phase tonique à laquelle succèdent des secousses rythmiques rapides des bras et des jambes, poings fermés. La durée de la crise était d'environ 1 minute avec un retour progressif à un état normal en une dizaine de minutes.

L'enfant sera hospitalisé le même jour à l'Hôpital Bel Air.

Le 13/07/2003, Alexy refera une crise sur le même mode sans autre récurrence à ce jour. Ces deux crises sont survenues alors qu'Alexy était apyrétique.

2-2-7-3) EEG :

EEG normaux le 07/07/2003 et le 11/09/2003.

2-2-7-4) Imagerie :

TDM normale le 16/09/03.

2-2-7-5) Traitement :

Aucun traitement n'a été initié à ce jour.

2-2-7-6) Evolution psychomotrice :

Normale pour l'âge, acquisitions correctes le 02/09/2003.

2-2-7-7) Synthèse de l'observation :

Les deux crises d'Alexy sont survenues au réveil, sans hyperthermie associée, respectivement à l'âge de 4 mois 1 semaine et 4 mois ½.

Ces deux crises furent généralisées, tonico-cloniques sans lendemain, sans traitement anti-épileptique.

Les tracés EEG (à J+2 de la première crise et à distance) étaient normaux.

Le développement psychomoteur d'Alexy est normal. Nous émettons toutefois une certaine réserve par rapport à ce critère car le recul sans crise n'est pas suffisant pour affirmer la bonne évolution psychomotrice ultérieure de cet enfant.

2-3) SYNTHESE GLOBALE DES OBSERVATIONS

2-3-1) Antécédents :

Aucun de ces sept enfants ne présentait d'antécédent personnel notable.

Quatre patients avaient des antécédents convulsifs familiaux avec une à trois personnes atteintes. On retrouve un antécédent chez le père ou la mère pour trois patients, un oncle ou une tante chez trois patients, un cousin chez trois patients et un antécédent de convulsion fébrile dans la fratrie.

2-3-2) Histoire clinique :

L'âge de survenue se situe entre 4 et 29 mois avec une moyenne de 16,25 mois.

Chez cinq de nos sept patients, les crises duraient entre deux et cinq minutes. Pour un patient, la durée des crises n'est pas précisée.

La "série" de crises inaugurales était de une à quatre en un jour et en climat apyrétique. Deux de ces sept enfants vont récidiver par des crises d'épilepsie en climat fébrile.

On a retrouvé un déficit moteur hémicorporel au décours d'une crise chez deux patients. La durée de ce déficit était de 10 heures pour l'un et supérieure à 24 heures pour l'autre.

Quatre enfants sur sept ont présenté des crises uniquement généralisées et les trois autres, des crises partielles puis généralisées.

2-3-3) EEG :

Nous n'avons, chez aucun de ces patients, retrouvé de pointes ondes. Un seul EEG per-critique a été enregistré et a montré une crise à départ postérieur droit avec généralisation secondaire. Les EEG post-critiques étaient normaux chez quatre patients sur sept et ralentis puis normaux, chez les trois autres.

2-3-4) Imagerie :

Tous nos patients ont bénéficié d'une TDM et trois patients d'une TDM et d'une IRM. Aucun d'entre eux ne présentait d'anomalie pouvant expliquer la symptomatologie convulsive.

2-3-5) Traitement :

Deux patients n'ont pas reçu de traitement avec un recul sans crise de 19 mois pour l'un et 5 mois pour l'autre. Les cinq autres ont été traités par valproate de sodium avec un recul sans crise allant de trois à dix ans (moyenne de 7 ans). La durée moyenne du traitement était de 30 mois chez ces cinq patients.

A ce jour, tous les enfants retenus dans notre série ne bénéficient plus de traitement anti-convulsivant.

2-3-6) Evolution psychomotrice :

Elle est normale chez tous nos patients.

2-3-7) Synthèse :

Le groupe de patients isolé dans notre travail peut éventuellement entrer dans le cadre syndromique des BIFC.

Effectivement, même si l'on ne retrouve pas de notion d'antécédents familiaux avec une transmission autosomique dominante évidente, quatre de ces enfants ont des antécédents convulsifs familiaux.

L'âge de survenue, la durée, le climat apyrétique des crises et l'aspect sériel sont en faveur de ce diagnostic, excepté deux cas dont l'âge de survenue semble tardif.

La normalité de l'imagerie, la bonne évolution psychomotrice ainsi que la normalité des EEG post-critiques sont également des arguments en faveur de ce diagnostic.

2-4) TABLEAU DE SYNTHÈSE DES OBSERVATIONS

Patients	Manon D.	Léa R.	Emilie S.	Tanguy S.	Arnaud B.	Steven C.	Alexy D.
Antécédents - Personnels	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON
- Familiaux	1 convulsion froide chez le père	NON	Mère : convulsions fébriles Tante et cousin : convulsions "froides"	Une convulsion fébrile chez sa sœur. Trois convulsions froides chez une tante entre 12 et 20 mois	NON	Mère : convulsions fébriles et froides entre 1 et 3 ans.	NON
Age de la crise inaugurale	29 mois	11 mois	14 mois	14 mois	24 mois	18 mois	4 mois
Age de la dernière crise	29 mois	11 mois	14 mois	14 mois	28 mois ½ (crises en climat fébrile)	18 mois	4 mois ½
Nbre de crises	2 crises en 1h	3 crises dans la même journée	4 crises en 24h	2 crises dans une journée puis récidive par une convulsion fébrile	4 crises en 24h dont 1 fébrile	3 crises en 2h	2 crises avec un intervalle d'1 semaine
Recul sans crise	46 mois	8 ans + 2 mois	10 ans + 1 mois	3 ans + 5 mois	8 ans + 9 mois	1 an + 7 mois	5 mois
Clinique	Généralisées	Généralisées	Généralisées	Hémiconvulsions gauches	Généralisées	Généralisées	Généralisées
EEG critique	NON	Crise à départ postérieur droit et généralisation rapide	NON	NON	NON	NON	NON
EEG intercritique	Figures lentes à droite, puis normalisation	Normaux	Globalement ralenti, puis normaux	Foyer lent hémisphérique gauche, puis normal	Tracés lents puis normaux	Normaux	Normaux
Développement psychomoteur	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal avec un faible recul
Durée du traitement et molécule	Valproate de sodium pendant 33 mois	Valproate de sodium pendant 25 mois	Valproate de sodium pendant 22 mois	Phénobarbital pendant 3 mois puis valproate de sodium pendant 31 mois	Phénitoïne pendant 4 mois puis Valproate de sodium pendant 36 mois	Valproate de sodium prescrit. Non observance du traitement	Pas de traitement

3) ANALYSE DE LA LITTERATURE

3-1) DE LA PHYSIOLOGIE DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL A LA PHYSIOPATHOLOGIE DES EPILEPSIES

3-1-1) Physiologie du système nerveux central :

On peut considérer que l'influx nerveux est un phénomène électrique associé à un phénomène chimique sous-tendu par un réseau de neurones.

La décharge épileptique, qui se traduit sur l'EEG par les figures dites épileptiformes, pointes, pointes ondes, polypointes ondes, notamment, suppose la synchronisation des décharges élémentaires de nombreux neurones, sur un mode rythmique, localisée ou pouvant progresser selon une propagation définie dans le cerveau et/ou se généraliser.

Un certain nombre de modèles a été développé, dont le plus utilisé et le plus fécond, est celui de l'épilepsie temporale du rat.

Il est possible que les résultats obtenus chez le rat ne soient pas entièrement transposables à l'homme, mais on a de bonnes raisons de penser que les mécanismes décrits chez l'animal sont comparables à ceux qui interviennent chez l'homme.

Le but est de comprendre pourquoi les neurones déchargent. Soit, la transmission excitatrice est favorisée, soit la transmission inhibitrice est diminuée, ces deux hypothèses n'étant pas exclusives.

Une des manières de concevoir le phénomène épileptique est de postuler qu'il résulte d'un déséquilibre entre systèmes excitateurs et inhibiteurs et qu'il se produit une hypersynchronie ⁵, définie comme étant la propriété d'un groupe de neurones à générer de façon synchrone des trains de potentiels.

3-1-1-1) La transmission excitatrice ⁶ :

Elle est médiée par les acides aminés excitateurs que sont les aspartates et les glutamates ; ils sont dits glutaminiques.

Il existe trois types de récepteurs glutaminiques :

- **Les récepteurs du kaïnate (KA) et AMPA** (acide alpha-amino-3-hydroxy 5-méthyl 4 isoxazole propionique) : on les trouve en particulier au niveau de l'aire CA3 de l'hippocampe et ailleurs à un moindre degré. Ils comportent un canal ionique à action rapide. Ils permettent au niveau post-synaptique, l'entrée d'ions Na^+ , la sortie d'ions K^+ et pour $\frac{1}{4}$ d'entre eux, l'entrée d'ions Ca^{2+} . Ces flux induisent une transmission excitatrice rapide, de courte durée. Il existe des récepteurs présynaptiques qui sont pour la plupart de type KA et favorisent la libération pré-synaptique de glutamate.

- **Les récepteurs ionotropiques NMDA** (acide N-méthyl D-aspartique : ils se situent en particulier dans le cortex et l'hippocampe au niveau du gyrus dentelé et de l'aire CA 1). Le récepteur NMDA ne peut être activé que si le canal obturé par un bouchon de Mg^{2+} est libre. Ce récepteur est donc inactif quand le potentiel de membrane est au repos. Il faut donc

qu'une excitation préalable, mettant en jeu d'autres récepteurs au glutamate soit intervenue et provoque une dépolarisation suffisante pour entraîner la levée du bouchon de Mg^{2+} qui va faciliter la conductance des ions Na^+ , Ca^{2+} (entrants) et K^+ (sortant). Le Ca^{2+} va alors intervenir comme deuxième messager dans la cellule et si son flux est massif, il provoquera une excitation importante et prolongée.

➤ **Les récepteurs métabotropiques t-ACPD** (trans-amino-cyclopentyl-1-3-décarboxylate) : on les trouve surtout dans le cervelet et l'hippocampe. Le neurotransmetteur se fixe sur ces récepteurs pour activer les protéines sous-membranaires, augmentant ainsi la synthèse du second messager dans la cellule et l'excitabilité de cette dernière.

➤ **La libération pré-synaptique :**

Une chaîne d'évènements peut expliquer la constitution d'une lésion éventuellement épileptogène. Le glutamate va d'abord activer les récepteurs au kaïnate/AMPA et provoquer une dépolarisation pré- ou post-synaptique rapide. La transmission synaptique excitatrice est dite normale lorsque la libération de glutamate est faible : il se produit alors un potentiel post-synaptique excitateur rapide. Par contre, quand la libération du glutamate est massive, la dépolarisation des récepteurs KA/AMPA est plus importante, ce qui entraîne :

- L'activation des récepteurs NMDA par désobturation du bouchon de Mg^{2+} et donc une entrée massive d'ions Ca^{2+} et un potentiel post-synaptique excitateur lent.

- La levée du rétro-contrôle inhibiteur exercé par le récepteur NMDA sur le récepteur métabotropique qui se trouve ainsi activé.

L'augmentation du calcium libre intra-cellulaire provoque une cascade d'activations enzymatiques responsables de la synthèse de messagers intracellulaires (tels que le monoxyde d'azote) qui augmentent l'efficacité de la synapse excitatrice et la libération du neurotransmetteur. L'augmentation du Ca^{2+} intra-cellulaire peut provoquer la mort du neurone post-synaptique, ce phénomène est appelé excito-toxicité.

3-1-1-2) La transmission inhibitrice⁶ :

Elle passe par le GABA (acide gamma-aminobutyrique) qui est le plus important neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central.

Il existe deux principaux type de récepteurs GABAergiques :

- **Les récepteurs GABA A ionotropiques** qui sont activés par l'entrée d'ions Cl^- qui provoquent l'hyperpolarisation et l'inhibition.

- **Les récepteurs GABA B métabotropiques** qui sont couplés à une protéine G membranaire qui module les canaux ioniques au K^+ et au Ca^{2+} . L'activation de la protéine G provoque l'ouverture du canal ionique et la sortie d'ions K^+ induisant l'hyperpolarisation et l'inhibition.

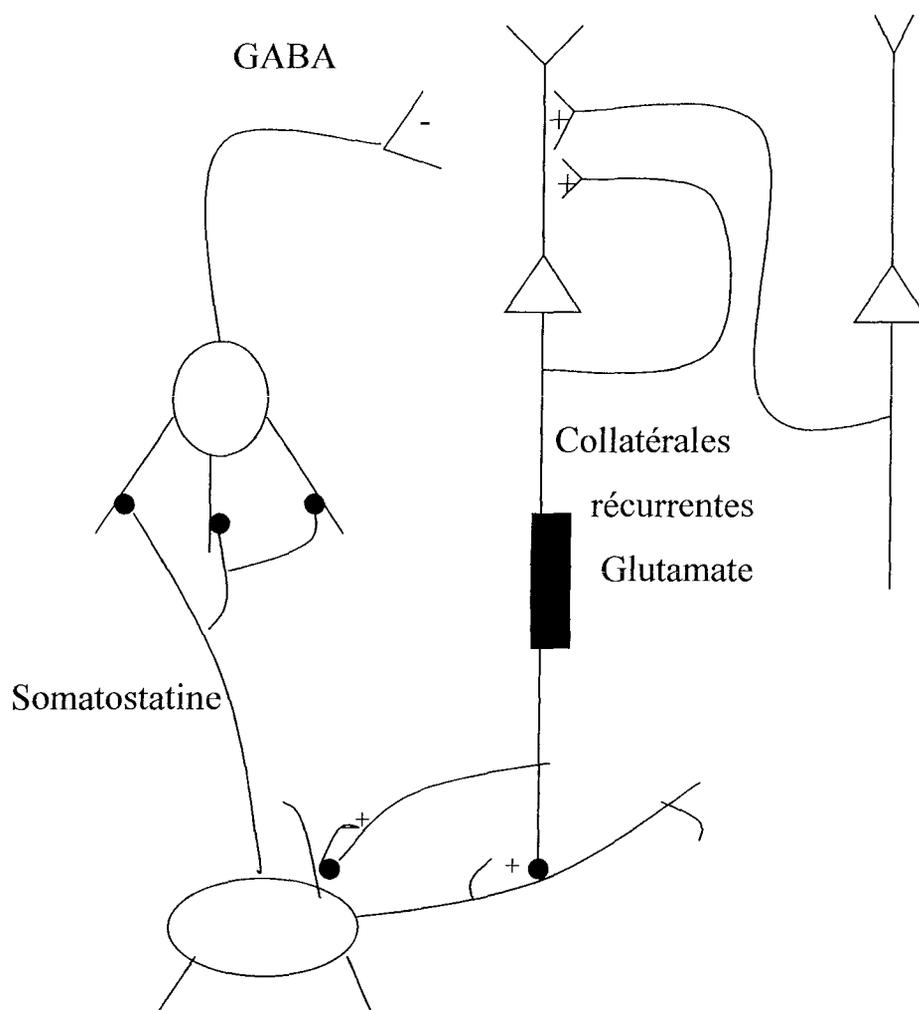
Toute diminution de la transmission GABAergique provoque une hyperexcitabilité cérébrale.

Normalement, la libération de GABA bloque toutes les collatérales récurrentes excitatrices et empêche la synchronisation des cellules

pyramidales entre elles. Lors des crises épileptiques, il se produit une réduction de l'inhibition GABAergique. Les neurones GABAergiques restent intacts, mais les neurones qui libèrent la somatostatine et activent normalement les cellules GABAergiques sont moins fonctionnels, voire en voie de disparition. Ces neurones sont plus fragiles et résistent mal à une hyperactivité soutenue liée au glutamate qui s'avère neurotoxique dans cette situation. De ce fait, les neurones GABAergiques seraient en quelque sorte présents, fonctionnels mais non sollicités.

Cette réduction de l'inhibition ne semble pas être la cause directe des activités paroxystiques, mais la conséquence de leur installation. Il se produit d'abord une majoration de l'excitation, puis une diminution de l'inhibition.

Schématisation de la transmission GABAergique



3-1-1-3) Implications thérapeutiques des mécanismes physiologiques :

Les concepts physiologiques et physiopathologiques impliquant ces deux types de transmission (excitatrice et inhibitrice) ouvrent la voie à trois orientations thérapeutiques :

- Le renforcement de l'inhibition GABAergique.
- La réduction de la neurotransmission glutamatergique.
- La réduction de l'excitabilité membranaire par le blocage des canaux sodium voltage-dépendants.

3-1-2) Physiopathologie des épilepsies :

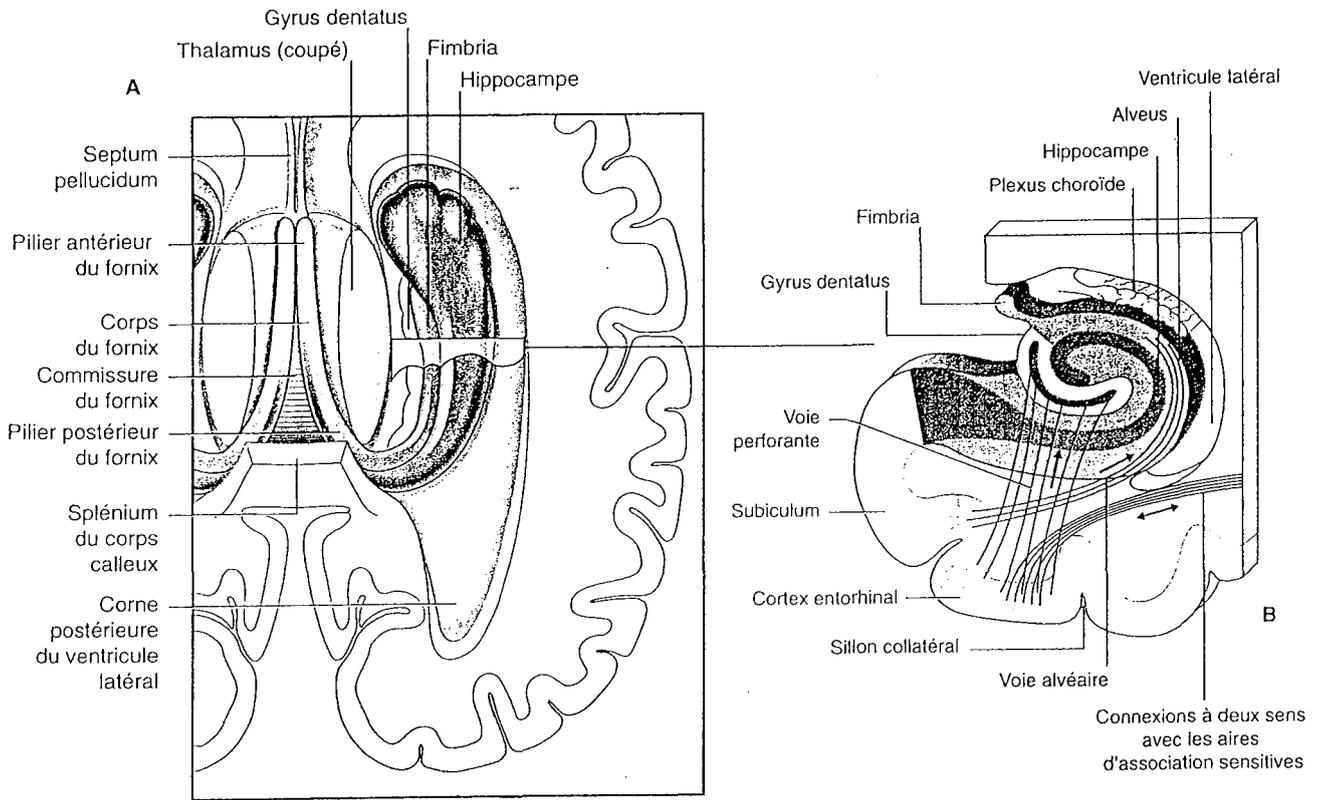
3-1-2-1) Mécanismes des épilepsies partielles :

- L'épilepsie mésiotemporale ou hippocampique

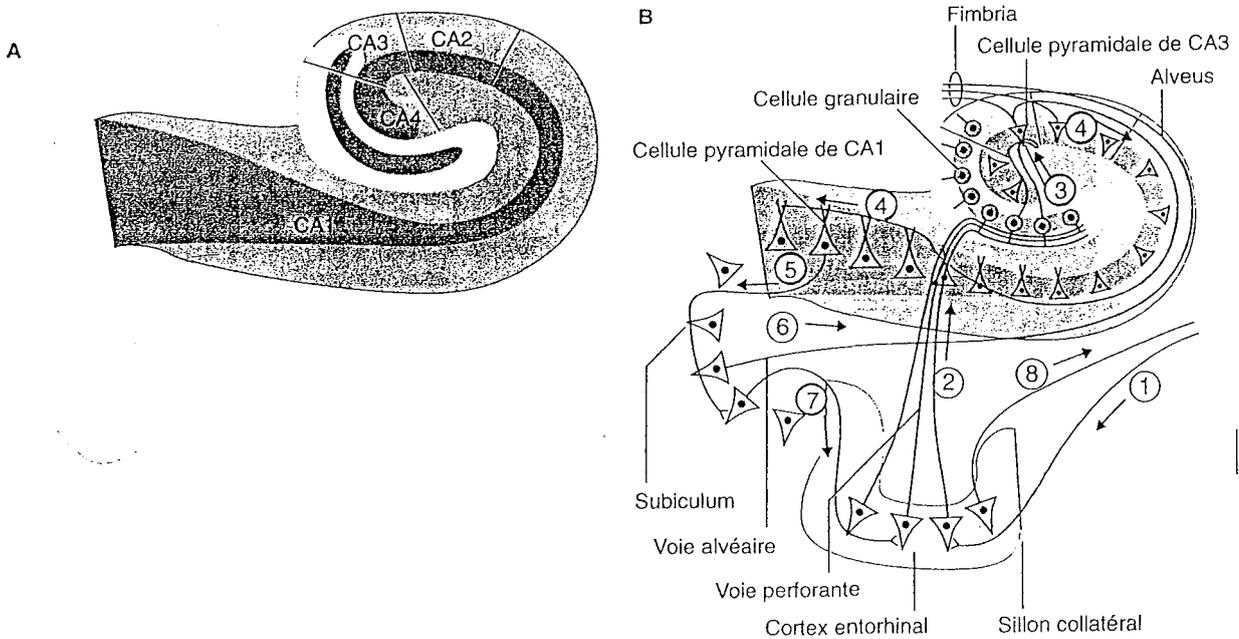
La formation hippocampique comprend le subiculum, l'hippocampe proprement dit et le gyrus denté. Tous trois sont faits d'allocortex du lobe temporal, qui s'est plissé en "S" le long du plancher du ventricule latéral. La fimbria est l'origine en forme de bande du fornix, venant du subiculum et de l'hippocampe qui est autrement appelé "corne d'Ammon" (CA). On a scindé l'hippocampe en quatre secteurs que sont CA1, CA2, CA3, CA4. Les cellules pyramidales sont les principales cellules du subiculum et de l'hippocampe ; les cellules granulaires sont celles du gyrus denté. La formation hippocampique est riche en interneurones GABAergiques.

La plus importante connexion afférente de l'hippocampe est la voie perforante qui se projette depuis le cortex entorhinal sur les dendrites des cellules granulaires du gyrus denté. Les axones des cellules granulaires sont appelés fibres moussues et ont des synapses avec les cellules pyramidales dans le secteur CA3. Les axones des cellules pyramidales de CA3 se projettent sur la fimbria et émettent des collatérales qui ont un trajet récurrent de CA3 à CA1. CA1 se projette sur le cortex entorhinal.

L'hippocampe reçoit également de façon diffuse des fibres de différentes sources qui passent par le fornix : cholinergiques, noradrénergiques, sérotoninergiques et dopaminergiques.



Formation hippocampique. (A) Vue par au-dessus. (B) Grossissement de A, montrant le cortex entorhinal et les trois parties composant la formation hippocampique.



(A) Les quatre secteurs de la corne d'Ammon. (B) Connexions afférentes – efférentes de la formation hippocampique.

- 1 Afférent venant du cortex d'association sensoriel.
- 2 Cortex entorhinal projetant des fibres de la voie perforante sur le gyrus dentatus.
- 3 Cellule granulaire du gyrus dentatus se projetant sur CA3.
- 4 Neurone principal de CA3 se projetant dans la fimbria et CA1.
- 5 Cellule principale de CA1 se projetant sur le subiculum.
- 6 Cellule principale subculaire se projetant dans la fimbria.
- 7 Cellule principale subculaire se projetant dans le cortex entorhinal.
- 8 Cellule pyramidale entorhinale se projetant sur le cortex d'association sensoriel.

Dans ce modèle d'épilepsie, on retrouve une perte neuronale massive au sein de l'hippocampe. Les mécanismes en sont probablement multiples, conjuguant excito-toxicité et aussi probablement une mort cellulaire programmée.

Il existe un important débat à propos de la sclérose de l'hippocampe est-ce une cause ou l'effet des crises ⁷ ? On a en effet constaté l'existence d'une sclérose mésio-temporale dans d'autres syndromes épileptiques ⁸.

Les mécanismes actuellement connus, dans ce type d'épilepsie, comme participant à l'épileptogénèse sont :

- La neurogenèse dont trois modèles ont été particulièrement étudiés, à savoir, par la stimulation électrique répétitive avec embrasement, par injection de kaïnate et par injection de pilocarpine.
- Le bourgeonnement ou "sprouting".
- L'apoptose et l'excito-toxicité.
- La neurotransmission et les remaniements post-synaptiques.

On a longtemps cru que le "pool" de neurones était déterminé à la naissance et ne faisait que diminuer avec le temps. On sait aujourd'hui qu'il en est autrement et qu'il peut exister aussi bien chez l'homme que chez l'animal, une neurogenèse à l'âge adulte. La neurogenèse est décrite comme étant la persistance, au sein du système nerveux central mature, du processus de division et de différenciation cellulaire aboutissant à

l'apparition de nouveaux neurones à partir d'un contingent de cellules souches totipotentes.

Ces cellules souches se regroupent dans deux régions spécifiques : la région sous-ventriculaire et la couche sous-granulaire du gyrus denté (qui se trouve entre les cellules en grains du hile et le champ C4 de la corne d'Ammon). Il est intéressant de noter que l'on retrouve la même proportion de cellules néoformées dans l'hippocampe du rat et de l'homme. La question qui reste encore en suspens est de savoir si la neurogenèse est un élément favorisant l'épileptogenèse ou alors concourt à la prévention des crises.

On peut penser que la néoformation neuronale peut participer au développement de réseaux neuronaux aberrants pouvant contribuer à l'épileptogenèse et que, par ailleurs, ces neurones immatures possèdent des propriétés intrinsèques altérées. A contrario, on peut penser que ces neurones en voie de maturation contribuent à compenser et réparer les lésions induites par les crises convulsives.

Quoiqu'il en soit, cette question est importante car de la connaissance plus précise de ce mécanisme, dépendra l'orientation thérapeutique ultérieure (prévention ou facilitation de la neurogenèse ?) ^{5,9,10}.

La survenue d'une épilepsie est associée à de nombreux changements (induits par les processus critiques) impliquant les neurones dans leur développement, leur naissance ou le développement de circuits synaptiques.

Une meilleure compréhension de l'induction des phénomènes sous-tendant la neuroplasticité, tels que la neurogenèse, l'altération des récepteurs, la prolifération ("sprouting") axonale, est essentielle pour mieux aborder l'épileptogenèse et déterminer les cibles thérapeutiques.

Le cerveau immature est davantage susceptible de générer des crises d'épilepsie, que ce soit chez l'homme ou l'animal. On suppose que cette susceptibilité du cerveau immature est due à deux phénomènes : le retard de maturation des circuits inhibiteurs, la maturation précoce et accélérée des circuits excitateurs ¹¹.

Dans le modèle de l'épilepsie expérimentale induite par le kainate, le bourgeonnement ou "sprouting" est en fait, un bourgeonnement des fibres moussues émanant des cellules en grains du gyrus denté et correspond le plus souvent à des prolongements axonaux venant faire synapse sur les dendrites apicaux de cellules granulaires adjacentes, par le biais d'un contact exciteur glutamatergique. Les cellules en grains du gyrus denté se trouvent donc en position ectopique par rapport à un hippocampe normal. Le réseau neuronal ainsi remanié apparaît donc bien hyperexcitable et susceptible de participer au phénomène épileptique proprement dit ¹⁰. Les fibres moussues du gyrus denté ne sont pas les seules affectées par le "sprouting" au sein de la formation hippocampique. En effet, un processus équivalent affecte le champ CA1 de la corne d'Ammon et plus particulièrement la couche de cellules pyramidales ¹². Le bourgeonnement anormal de fibres axonales, en réponse à une lésion cérébrale de nature excito-toxique ou épileptique, met en jeu des processus de chémo-attraction et de chémo-répulsion assurant le guidage dans l'espace des prolongements axonaux.

Il a été largement démontré dans les modèles expérimentaux d'épilepsie, que la majoration de la mort cellulaire apparaît corrélée à la fréquence des crises. Il y a donc bien une augmentation de la mort cellulaire en réponse au processus épileptique.

Depuis plusieurs années, une des hypothèses prévalentes dans l'épileptogénèse des modèles temporo-lobiques, est celle des remaniements des sous-unités du récepteur GABA¹³. Cette hypothèse postule l'existence d'une diminution sélective de la sous-unité $\alpha 1$ du récepteur GABA (la moins sensible au zinc), au profit d'autres sous-unités sur lesquelles le zinc exerce une action délétère en réduisant les courants post-synaptiques inhibiteurs secondaires à l'activation du récepteur GABA et ainsi, il se produit une limitation de l'hyperpolarisation cellulaire, qui finalement, va limiter l'action inhibitrice du système GABA.

Les altérations des acides aminés excitateurs sont superposables à celles décrites pour le GABA. Cependant, certaines de ces anomalies sont inverses par rapport à celles décrites pour le système GABAergique, il peut y avoir une réponse accrue de certains récepteurs en présence de zinc ou augmentation d'un des transporteurs au glutamate.

Bien que les études sur l'épilepsie du lobe méso-temporal aient apporté un grand nombre d'informations, il existe d'autres mécanismes plausibles de l'épileptogénèse des syndromes partiels qui n'ont pas été révélés par ce modèle d'épilepsie. Par exemple, certains syndromes épileptiques ou convulsifs au sens large sont génétiquement programmés. On a découvert pour l'épilepsie frontale nocturne, une mutation monogénique se traduisant par une anomalie canalaire affectant les récepteurs nicotiques à l'acétylcholine qui servent de ligand aux canaux sodiques. Il paraît

toutefois étonnant qu'une telle anomalie se traduise par une épilepsie partielle alors que ces récepteurs sont présents dans la totalité du cerveau ¹⁴.

Certaines épilepsies partielles génétiquement programmées telles que l'épilepsie à paroxysmes rolandiques ou encore les CIFB sont des pathologies âge-dépendantes, ce qui suggère l'importance de l'immaturité cérébrale et des conséquences du développement du système nerveux central. Cependant les mécanismes physiopathologiques de ces épilepsies ne sont pas encore élucidés.

- Les nouvelles aires de recherche ¹⁴

Elles s'orientent tout d'abord vers les malformations corticales et le rôle des cellules gliales.

Dans le modèle des malformations corticales, il se produit des anomalies dans le développement du cortex cérébral. Ces anomalies peuvent aller de la dysplasie microscopique à la lissencéphalie et peuvent être classifiées comme des désordres de la prolifération neuronale, de la migration neuronale ou de l'organisation corticale ¹⁵.

Nombre de ces malformations entraînent des épilepsies réfractaires, classées comme cryptogénétiques.

Ces anomalies corticales ont pu être identifiées par IRM de haute résolution chez des patients où aucune autre étiologie d'épilepsie n'a été retrouvée.

Quoiqu'il en soit, les travaux de recherche dans ce domaine ne font que commencer et bien des mécanismes épileptogènes ne sont pas découverts.

Il apparaît clair, à l'heure actuelle, que les cellules gliales ont un rôle important au niveau du système nerveux central et ne sont pas que les supports des neurones. La glie permet, entre autre, le maintien du potassium et du glutamate dans le milieu extra-cellulaire des neurones. En théorie, une dysfonction dans ces mécanismes pourrait entraîner une hyperexcitabilité neuronale, par l'augmentation du potassium extra-cellulaire qui créerait une diminution du seuil d'excitation neuronal et une augmentation de la concentration de glutamate pourrait favoriser l'activation neuronale.

3-1-2-2) Mécanismes des épilepsies généralisées :

Dans ce type d'épilepsie, deux modèles ont été principalement étudiés : l'épilepsie-absence de l'enfance et les épilepsies généralisées, associées à des mutations des canaux ioniques.

L'épilepsie-absence de l'enfance ¹⁶ est un syndrome épileptique généralisé qui débute entre 4 et 8 ans. Pendant l'absence, ils cessent toute activité pendant quelques secondes et reprennent une activité normale avec une amnésie des faits. Il peut aussi se produire des crises tonico-cloniques. Certaines expérimentations ont supposé que le mécanisme des crises provenait du thalamus et d'autres, du cortex lui-même. Le mécanisme générant les crises de type absence paraît actuellement connu et implique

une altération dans la "circuiterie" thalamo-corticale. Beaucoup ont travaillé sur des enregistrements électrophysiologiques in vivo et in vitro du modèle animal de l'épilepsie-absence, tous ont conclu qu'elles étaient génétiquement déterminées ¹⁴.

Des travaux relativement récents ¹⁷ ont démontré que l'activation frontale semble précéder celle du thalamus d'environ 40 ms. Cette précession ne signifie pas nécessairement que l'anomalie responsable des crises est primitivement corticale, et que l'implication secondaire des structures sous-corticales relève d'une simple propagation. On peut envisager que la mise en évidence initiale des pointes-ondes corticales ne soit que le reflet d'une plus grande sensibilité du cortex par rapport aux autres structures concernées d'une anomalie s'exprimant de manière quasi-simultanée.

De nombreuses études ont montré que le thalamus gouverne le rythme de l'excitation corticale et sous-tend des mécanismes physiologiques tels que ceux qui surviennent pendant le sommeil ¹⁴. Ainsi, on retrouve chez l'enfant une association entre la survenue des décharges de pointes-ondes et les fluctuations de l'état de vigilance ¹⁸. Sur ces constatations, on a été amené à envisager qu'une partie du mécanisme impliqué dans la genèse des décharges de pointes-ondes relève d'un dysfonctionnement des mécanismes physiologiques impliqués dans les stades de sommeil léger.

Dans l'expérimentation animale, on observe au niveau cortical, des décharges de pointes-ondes correspondant à une dépolarisation paroxystique calée sur les pointes EEG. Cependant, la forme des pointes-ondes lors des crises de type absence est différente de celle rencontrée dans les modèles d'épilepsie convulsive. Les dépolarisations observées s'élaborent sur une enveloppe d'hyperpolarisation dont l'origine est

inconnue. Le rôle d'une hyperactivité NMDA ou d'une hypo-activité des courants GABA présents dans le cortex a été envisagé pour expliquer l'hyperexcitabilité corticale observée.

Au niveau du noyau réticulé thalamique, on observe une hyperpolarisation suivie de potentiels calciques à bas seuil, médiée par les courants de type T. A cela s'associe une décharge de potentiels d'action de haute fréquence contemporaine des pointes EEG. Sans exclure le rôle potentiel d'un dysfonctionnement GABAergique au niveau du neurone du noyau réticulé thalamique (une étude a d'ailleurs montré l'évidence de l'altération de la fonction des récepteurs GABA¹⁹), on suspecte que l'augmentation des courants calciques de type T puisse jouer un rôle prévalant^{20,21}. Un autre concept consiste à dire que c'est la dysfonction d'un circuit neuronal (qui crée un état physiologique d'activation rythmique corticale : le sommeil) qui, en créant en phase d'éveil des épisodes d'activation rythmique corticale, entraînerait des crises de type absence¹⁴.

Les autres arguments en faveur du rôle prédominant des canaux calciques de type T sont pharmacologiques. En effet, les crises de type absence sont sensibles à l'Ethosuximide dont le mécanisme d'action impliquerait un blocage du courant calcique au niveau des canaux calciques voltage-dépendants de type T.

Le Baclofène, un agoniste des récepteurs GABA_B va augmenter la fréquence des crises, ceci pouvant s'expliquer par le fait que le Baclofène va "stimuler" des récepteurs GABAergiques dont la fonction est altérée.

Toutes les études précitées ont été menées sur des modèles de souris transgéniques qui se distinguent de l'épilepsie-absence de l'enfance

humaine par leurs différences phénotypiques. Quoiqu'il en soit, les travaux réalisés *in vitro* sur des tranches thalamo-corticales ou *in vivo* sur des souris devraient permettre de mieux approcher dans le futur, le rôle spécifique de certains gènes et de certaines mutations dans l'élaboration des décharges de pointes-ondes.

Dans la majorité des cas, les épilepsies ont une hérédité complexe, mais quelques unes ont une hérédité mendélienne avec une unique mutation qui porte bien souvent sur des gènes qui encodent pour des protéines des canaux ioniques ¹⁴.

Ainsi dans les convulsions néonatales familiales bénignes, on a retrouvé une unique mutation génique, de transmission autosomique dominante. Les mutations identifiées portent sur les gènes *KCNQ2* et *KCNQ3* (localisés sur les chromosomes 20q et 8q) qui participent à la formation des canaux potassiques. Les études fonctionnelles ont montré que les canaux mutants autorisaient significativement moins le passage des courants potassiques par rapport aux canaux normaux. Les courants potassiques induits par ces mutations sont attendus comme étant des "prolongateurs" de la dépolarisation, induisant ainsi une hyperexcitabilité neuronale dans tout le cerveau, compte tenu de l'omniprésence de l'expression de ces gènes dans ce dernier.

Dans les GEFS + ¹⁴, on a identifié une mutation du gène codant pour la sous-unité B1 du canal sodium voltage-dépendant (*SCN1B*, localisé sur le chromosome 19q) qui modifie les propriétés d'inactivation et de régulation du canal. La protéine canalaire mutante permettrait une intensification du passage d'un courant sodique qui irait promouvoir la dépolarisation et l'hyperexcitabilité neuronale.

Des mutations similaires de canaux ioniques ont été retrouvées dans des variétés de pathologies que l'on pourrait appeler "canalopathies" qui sont caractérisées par des épisodes de dysfonctionnements neurologiques ou cardiaques. On peut citer parmi ces pathologies, la migraine familiale hémiplégique, l'ataxie épisodique, les paralysies périodiques et le syndrome du QT-long.

Notre compréhension des épilepsies généralisées est loin d'être complète et une meilleure appréhension des circonstances moléculaires et cellulaires qui prédisposent à une crise à un moment particulier pourrait avoir des implications dans la prévention des crises. Bien que la maturation du système nerveux central joue un rôle important dans l'expression clinique des syndromes épileptiques généralisés génétiquement déterminés, on ne sait toujours pas pourquoi autant de syndromes épileptiques sont âge-dépendants et pourquoi certains guérissent spontanément.

3-2) HISTORIQUE :

Les convulsions bénignes du nourrisson et du petit enfant ou Benign Infantile Familial Convulsions (CIFB) est une entité décrite dès 1963 par Fukuyama.

Chevrie et Aircadi ²², en 1978, isolent un sous-groupe de nourrissons dont le pronostic paraît très favorable. Ces derniers ont effectué une étude prospective portant sur 437 enfants âgés de 28 jours à 1 an, hospitalisés pour convulsions non fébriles et ont suivi cette cohorte pendant un an ou plus en étudiant la mortalité ainsi que le pronostic neurologique et intellectuel. Ces sujets ont été divisés en quatre groupes : états de mal

infantiles, "autres" (sujets n'ayant eu ni état de mal, ni spasmes infantiles), généralisés et partiels. Ils ont inclus 334 patients, dont 21 décédés pendant l'étude. La mortalité, les séquelles mentales et neurologiques étaient plus importantes dans les formes symptomatiques que cryptogénétiques. Ils ont constaté que lorsque la première crise avait lieu à six mois ou plus, le pronostic était moins mauvais. Une histoire familiale d'épilepsie ou de convulsions fébriles était plus souvent retrouvée dans le groupe "autres", surtout dans ses formes cryptogénétiques. Ils ont mis en évidence un pronostic plus favorable chez les "autres" ayant une histoire familiale positive que les dans les autres groupes et sous-groupes.

Matsumoto et al ², en 1982, ont effectué une étude prospective chez 304 enfants (164 garçons, 140 filles) atteints de convulsions répétées dans la première année de vie. Les patients ont été divisés en six groupes, en fonction du degré de développement physique et mental ; 43,4 % des patients inclus dans cette étude se sont développés normalement. Parmi ces patients, on retrouvait 80,6 % de convulsions fébriles et 37,6 % de patients épileptiques. Ils ont ainsi suggéré, comme Chevrie et Aircadi ²², qu'un sous-groupe de patients ayant un meilleur pronostic, semble exister parmi les épilepsies de la première année de vie.

Watanabe et al en 1987, puis Vigeveno et al en 1990 ⁴ et 1991 ³ ont décrit une forme particulière d'épilepsie partielle bénigne dont les crises débutent en salves avant l'âge d'un an.

Vigeveno et al ^{3,4} ont décrit les observations de cinq enfants (trois filles, deux garçons) âgés de 4 à 7 mois lors de la première crise. Tous les patients avaient des antécédents familiaux de convulsions identiques, au même âge avec une évolution favorable. Les crises étant partielles avec déviation de

la tête et des yeux, puis généralisation secondaire, en orages. L'EEG critique enregistrait des décharges diffuses issues d'un foyer épileptique centro-occipital avec rapide généralisation secondaire. La biologie, l'imagerie, le développement neurologique et les EEG à distance des crises étaient normaux. Ils décidèrent de les nommer CIFB (Convulsions Infantiles Familiales Bénignes), terme toujours utilisé pour désigner cette entité syndromique.

Garty et al ²³ en 1993, ont suivi un enfant atteint de CIFB à l'âge de cinq mois dont les crises étaient sensibles à la phénytoïne. Le développement psychomoteur, l'EEG, la TDM et le bilan biologique et métabolique étaient normaux. Ils retrouvèrent de nombreux antécédents familiaux dont le mode de transmission semble être autosomique dominant, de pénétrance incomplète.

En 1997, Zrepetowski et al ²⁴ ont démontré qu'il existait un lien génétique entre les convulsions (CIFB en particulier) et des désordres choréothétosiques paroxystiques. Ils ont étudié quatre familles du Nord Ouest de la France, soit 27 personnes incluses. Ils ont pour la première fois démontré le lien entre ces deux pathologies et ont localisé le gène responsable au niveau de la région péri-centrométrique du chromosome 16.

En 1997 ²⁵, un locus responsable des CIFB a été cartographié sur le chromosome 19q, dans une famille de descendance italienne.

En 2001, Malacarne et al ²⁶ ont retrouvé un locus sur le chromosome 2q24 responsable des CIFB.

Les CIFB sont à l'heure actuelle de plus en plus reconnues comme étant une entité syndromique à part entière. L'hétérogénéité génétique de ce syndrome est actuellement évidente et permettra peut-être de mieux comprendre la physiopathologie des mécanismes épileptiques.

3-3) EPIDEMIOLOGIE

L'incidence de l'épilepsie chez l'enfant varie de 40,3²⁷ à 152/100 000 selon les études²⁸ (Forsgren L., Epidemiology...) ; on peut en partie expliquer cette différence par les critères d'inclusion qui peuvent affecter significativement cette évaluation.

La prévalence et l'incidence des CIFB et CIB paraissent ne pas être si faibles que l'on pourrait le penser. L'insuffisance de diagnostic est essentiellement due à deux facteurs principaux :

- d'abord la classification internationale des épilepsies²⁹ suggère qu'il n'y a pas d'épilepsie idiopathique partielle (excepté les épilepsies à paroxysmes rolandiques et paroxysmes occipitaux et l'épilepsie primaire de la lecture) dans l'enfance.
- ensuite, les nourrissons et les enfants en bas âge sont soignés dans des hôpitaux généraux où il n'y a pas souvent d'EEG per-critiques faits afin de préciser le diagnostic³⁰.

3-4) RAPPELS SUR LA CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES EPILEPSIES

La classification internationale des épilepsies de 1970, révisée en 1981 ³¹ pour aboutir à la classification des syndromes épileptiques de 1989 ²⁹ qui permet une meilleure prise en charge des patients épileptiques.

Cette classification que nous allons détailler par la suite, s'oriente autour de deux axes que sont les *épilepsies dites focales ou partielles* et les *épilepsies généralisées* ; à l'intérieur de ces deux grands axes, on distinguera les épilepsies idiopathiques, des épilepsies symptomatiques ou cryptogénétiques. L'âge de survenue est également un déterminant nosologique de cette classification. Certains syndromes épileptiques ne peuvent être classés en syndromes partiels ou généralisés, soit parce que le caractère partiel ou généralisé n'est pas identifié, soit on peut rencontrer ; à la fois des crises généralisées et des crises partielles (syndrome de Landau-Kleffner, épilepsie myoclonique du nourrisson, convulsions néo-natales et syndrome des pointes ondes continues du sommeil lent), soit on ne dispose pas d'argument clinique ou électroencéphalographique pour le déterminer.

Les convulsions fébriles, ainsi que les crises précipitées par un facteur toxique ou métabolique n'entrent pas à part entière dans cette classification, car elles doivent être distinguées de l'épilepsie, qui elle, est caractérisée par des crises non fébriles récurrentes.

3-4-1) Les épilepsies focales ou partielles :

Les crises épileptiques partielles prennent leur origine dans une zone corticale localisée, et ce qu'il existe ou non une généralisation secondaire.

La séméiologie des crises et/ou les résultats des enregistrements électro-encéphalographiques font la preuve d'une origine focale des crises.

3-4-1-1) Les épilepsies partielles idiopathiques :

On regroupe sous le terme d'épilepsies idiopathiques, les épilepsies n'ayant pas d'autre cause qu'une possible prédisposition héréditaire sous-jacente. Ces épilepsies sont définies par un début lié à l'âge, des caractéristiques cliniques et EEG et une étiologie génétique présumée.

Cette entité nosologique concerne uniquement l'enfant et ne reconnaît actuellement que trois entités :

- L'épilepsie primaire de la lecture ³²,
- L'épilepsie à paroxysmes occipitaux ³³,
- L'épilepsie partielle bénigne à pointes centro-temporales ³⁴.

Si le syndrome des CIFB entre un jour dans cette classification, il pourrait bien être classé dans cette entité.

3-4-1-2) Les épilepsies partielles symptomatiques et cryptogénétiques :

Les épilepsies symptomatiques résultent d'un désordre connu ou suspecté du système nerveux central, alors que les épilepsies cryptogénétiques sont de cause cachée ou occulte. Ces dernières sont présumées être symptomatiques, mais l'étiologie n'est pas clairement identifiée.

Les étiologies des épilepsies partielles symptomatiques sont multiples :

- Traumatisme,
- Tumeur,
- Alcoolisme,
- Infection,
- Accidents vasculaires cérébraux,
- Malformations corticales,
- Malformations vasculaires.

Cette entité nosologique comprend quatre types d'épilepsies :

- Frontales,
- Temporales,
- Pariétales,
- Occipitales.

3-4-2) Les épilepsies généralisées :

D'un point de vue électro-encéphalographique, une crise épileptique généralisée intéresse d'emblée, l'ensemble des dérivations.

Au niveau physio-pathologique, ces crises impliquent une boucle réverbérante entre le cortex cérébral et les structures mésencéphaliques s'il s'agit de crises motrices ³⁵, entre le cortex cérébral et les structures diencéphaliques s'il s'agit d'absences.

3-4-2-1) Les épilepsies généralisées idiopathiques :

On retrouve dans cette entité, trois types de crises : les crises généralisées tonico-cloniques, absences et myoclonies massives, qui peuvent être associées entre elles.

Ces épilepsies généralisées idiopathiques comprennent : les convulsions néonatales bénignes familiales ou non, l'épilepsie myoclonique bénigne de l'enfance, l'épilepsie-absence de l'enfance et de l'adolescence, l'épilepsie myoclonique juvénile, ainsi que l'épilepsie à crises grand mal du réveil.

**3-4-2-2) Les épilepsies généralisées
symptomatiques et
cryptogénétiques :**

Ces crises débutent le plus souvent dans l'enfance. Il s'agit en particulier du syndrome de West, du syndrome de Lennox-Gastaut, de l'épilepsie avec crises myoclonico-astatiques, de l'épilepsie avec absences myocloniques, du syndrome de Ohtahara ; cette liste n'étant pas exhaustive, compte tenu des nombreuses étiologies métaboliques ou dégénératives pouvant entrer dans ce cadre.

**3-5) DE LA DESCRIPTION DES CRISES AU CONCEPT DE
SYNDROMES**

Les CIFB peuvent survenir également sans antécédent familial connu, ainsi dans certaines séries, on retrouve un pourcentage allant de 32 % de cas non familiaux ²⁷ dont les caractéristiques cliniques étaient identiques aux cas familiaux (11 cas sur 34) ²⁷ jusqu'à un rapport supérieur à 50 % sur la série étudiée par Watanabe et al en 1993 (4 cas sur 7) ³⁰.

3-5-1) Le syndrome des CIFB "isolées" :

Les descriptions cliniques qui vont être développées dans ce chapitre sont identiques, qu'il s'agisse de convulsions survenant dans un contexte familial ou non ^{27,30}.

L'âge de survenue des crises se situe classiquement entre trois et douze mois ^{3,23,24,36-39} selon certains auteurs ; pour d'autres, cet âge de survenue serait compris entre trois et vingt mois ^{30,40,41}. Gautier et al ²⁷ en 1999 ont publié une série de cas dont la survenue des CIFB se ferait dès l'âge d'un mois pour certains d'entre eux.

Toutefois, même si l'âge de survenue dans ses limites, ne paraît pas univoque, il n'en est pas de même quant à la moyenne de survenue (six mois), la description des crises et le pronostic de ce syndrome.

Les crises surviennent soit à l'éveil ou au cours du sommeil, en orages, le plus souvent comportant deux à dix crises par jour pendant un à quatre jours.

La séméiologie des crises se décompose de la façon suivante : arrêt des activités, déviation lente de la tête et des yeux d'un côté, hypertonie diffuse, cyanose, des clonies unilatérales des membres qui deviennent bilatérales, synchrones ou non ; il se produit parfois une généralisation secondaire ^{23,30}. A ce type de crises, il s'y associe parfois des apnées ^{27,40} ou des automatismes oraux ^{3,40}. La déviation de la tête et des yeux peut, d'une crise à l'autre, concerner le côté droit ou le côté gauche. La durée des crises varie de 30 secondes à quelques minutes, excepté la première crise qui peut se prolonger jusqu'à 10-15 minutes ³, voire 30 ²⁷.

Il a été décrit chez un même patient, à la fois des crises partielles avec généralisation secondaire et des crises d'emblée généralisées ²³.

3-5-2) CIFB et dyskinésies choréo-athétosiques
paroxystiques :

Certains auteurs ont décrit l'association de CIFB apparemment typiques à une choréo-athétose paroxystique kinésigénique d'apparition plus tardive. Cette découverte soulève bien des questions, notamment en ce qui concerne la physiopathologie des dystonies kinésigéniques, elle oblige également à être prudent quant au pronostic de certaines formes de CIFB.

L'âge de survenue des dyskinésies choréo-athétosiques paroxystiques semble se situer entre 5 et 12 ans ⁴², avec une moyenne de 8,8 ans ⁴² voire 11,5 ans ⁴³ selon les auteurs ; des cas extrêmes de survenue précoce dès l'âge de 2 ans ⁴¹ ou tardive à 19 ans ²⁴ et 23 ans ⁴³ ont été décrits.

Parmi la population atteinte de dyskinésie choréo-athétosique paroxystique (DCAP), on retrouve une association fréquente avec les CIFB dans de nombreuses familles d'ethnies différentes ³⁶ ; cette fréquence allant de 17 % ^{37,42} à 50 % ⁴³ des DCAP.

Une étude portant sur 20 patients taiwanais ⁴⁴ a mis en évidence la possibilité de l'association entre DCAP et convulsions infantiles bénignes sans notion d'antécédents familiaux.

La prévalence des DCAP semble être beaucoup plus importante chez l'homme que chez la femme ^{42,43,45}, allant jusqu'à un rapport de 4 sur 5 ; toutefois, Swoboda et al ⁴³ décrivent un rapport de 1 sur 2 dans le cas précis de l'association entre CIFB et DCAP.

Les DCAP sont favorisées par le stress, l'anxiété ou l'excitation ; leur durée varie de quelques secondes dans la majorité des cas à 5 minutes (rarement) et sont récurrentes chez un même sujet allant de 2 à 40 épisodes par jour ⁴².

3-5-3) Syndrome des CIFB et gastro-entérites aiguës virales:

Il s'agit d'un syndrome qui se manifeste chez des enfants de 4 mois à 3 ans, sans antécédent personnel ou familial d'épilepsie, ayant une gastro-entérite aiguë avec une perte de poids inférieure à 5 %, des résultats biologiques dans la limite de la normale (NFS, chimie, ionogramme), en climat afebrile ou sub-fébrile ⁴⁶⁻⁵² et qui ont bénéficié d'examens d'imagerie (IRM ou TDM) qui n'ont pas révélé d'anomalie en rapport avec leurs symptomatologies neurologiques.

La séméiologie des crises paraît beaucoup moins stéréotypée que pour le syndrome des CIFB isolées, ce sont des crises cliniquement généralisées ^{46,51,52}, partielles secondairement généralisées ^{50,52} ou partielles sans généralisation secondaire, de séméiologie variable d'un patient à l'autre ou chez un même patient ⁵². Il a également été décrit des crises généralisées secondairement partielles ⁵².

Ces crises se manifestent en orages (sauf dans quelques cas où la crise était isolée ⁵²), de 2 à 14 crises ⁵¹ d'une durée de 1^{46,51} à 10 minutes, voire 20 minutes ⁵².

3-6) CARACTERISTIQUES EEG DES CIFB

3-6-1) CIFB isolées :

Les enregistrements électro-encéphalographiques per-critiques identifient un rythme focalisé recrutant dont les décharges sont faites d'ondes rapides hypovoltées ou d'alpha pointu rythmique et répétitif ou d'ondes thêta augmentant rapidement d'amplitude avec diffusion à tout l'hémisphère et à l'ensemble du scalp, puis la crise se termine de façon abrupte, syndrone ou asynchrone ^{3,27,30,40,41,53}.

Les crises peuvent être à point de départ tantôt à droite, tantôt à gauche, chez un même patient ^{3,27,30,40,41,54} (aspect typique d'un cerveau immature).

L'origine de la crise peut être centrale, pariétale, occipitale ou postéro-temporale selon certains auteurs ^{27,30,40,54}. Pour d'autres, elle peut être centrale, temporale, occipitale ⁴¹ ou pariéto-occipitale ³⁹ ou encore uniquement centro-occipitale ^{3,53,55}.

Les EEG inter-critiques effectués pendant la période "orageuse" enregistrent des ondes lentes et des pointes pariéto-occipitales ^{27,53,55} qui disparaissent dès l'arrêt de la salve de crises. Les EEG faits à distance des épisodes convulsifs sont toujours normaux ^{3,23,27,39,41,53,55,56}.

3-6-2) CIFB et dyskinésies choréo-athétosiques paroxystiques :

Les enregistrements EEG de ces patients pendant la période où ils présentaient des convulsions avaient les mêmes caractéristiques que pour les CIFB isolées.

L'EEG pendant les épisodes kinésigéniques était normal dans 94 % des cas d'après Nagamitsu et al ⁴² et dans les 6 autres pour cent, on retrouvait des poly-pointes diffuses, des ondes complexes et une suppression de l'activité alpha.

3-6-3) CIFB et gastro-entérites aiguës virales :

Les caractéristiques des enregistrements EEG effectués lors de convulsions infantiles bénignes survenant dans un contexte de gastro-entérites aiguës ont beaucoup de similitudes avec les CIFB ^{46,55}.

Les crises sont à point de départ occipital ^{46,50} ou pariéto-occipital ⁴⁶ ou pariétal ⁵⁵ avec une rapide généralisation secondaire ^{46,50,55}.

Les EEG à distance des crises sont normaux.

3-7) HYPOTHESES GENETIQUES DES CIFB

Un certain nombre de syndromes épileptiques humains reconnaissent une origine génétique. C'est ainsi que trois syndromes épileptiques ont été

3-7-1) CIFB isolée :

De nombreuses études génétiques qui ont été menées depuis plus d'une dizaine d'années permettent de suggérer l'existence d'une hétérogénéité des phénotypes des CIFB en raison de leurs résultats divergents.

En 1997, une étude de cinq familles d'origine italienne a identifié un locus comme gène candidat en position 19q entre les marqueurs D19S49 et D19S45 du chromosome 19²⁵.

Plus récemment Gennaro et al⁵⁷, en étudiant huit familles n'ont retrouvé que chez l'une d'entre elles le marqueur en position 19q. Ce qui suggère une hétérogénéité des phénotypes. Dans cette série, la transmission était dominante avec une pénétrance complète. D'autres séries ont retrouvé une pénétrance incomplète, chiffrée à 0,7.

En 2000, Moulard et al⁵⁸ ont étudié le gène SCN 1B (gène codant pour la sous-unité β 1 du canal sodique voltage dépendant) dans les familles de patients dont le locus des CIFB avait été cartographié sur le chromosome 19. Cette étude n'a pas abouti, ce qui permet d'exclure la responsabilité du gène SCN1B dans la genèse des CIFB.

Dans certaines épilepsies, l'atteinte d'un gène de canal ionique explique certaines épilepsies idiopathiques de transmission autosomique dominante : épilepsie frontale nocturne, BFNC, GEFS+.

Dans ce cas, l'hétérogénéité génétique s'explique par la haute redondance des gènes des canaux ioniques dans le génome humain.

En appliquant cette hypothèse aux CIFB, Malacarne et al²⁶ ont étudié huit familles italiennes. Ils ont identifié un second locus pour les CIFB cartographié sur le chromosome 2q24. L'étude a été menée sur le chromosome 2, car un certain nombre de gènes potentiels pour les CIFB (SCN1A, SCN2A, SCN3A, KCNJ3) est situé sur ce dernier et intervient dans l'expression d'une sous-unité α du canal sodique.

C'est ainsi qu'une analyse structurale monobrin⁵⁹ chez deux familles a identifié une mutation du gène SCN 2A ; de plus, dans une de ces deux familles, certains sujets atteints portent aussi des mutations sur les gènes KCN Q2 et KCN Q3 du canal potassique (gènes liés aux BFNC). Ces faits illustrent les difficultés rencontrées dans l'étude génétique des épilepsies et la définition des syndromes. On peut aussi conclure qu'un même syndrome peut être dû à une mutation différente d'un gène canalaire. Différentes mutations du même gène peuvent s'exprimer selon des phénotypes distincts.

Quoiqu'il en soit, la conséquence de ces mutations est la réduction du taux d'inactivation des ions, conduisant à une majoration du flux ionique dans le canal et à une hyperexcitabilité.

L'identification plus précise des gènes mutés devrait apporter les éléments en faveur du rôle initiateur des gènes neuronaux des canaux ioniques dans l'étiologie des épilepsies idiopathiques. Elle apporterait des éléments nouveaux dans l'identification des mécanismes épileptogènes.

3-7-2) CIFB et dyskinésies choréo-athétosiques paroxystiques :

L'étiologie épileptique des dyskinésies choréo-athétosiques paroxystiques reste très controversée⁶⁰, même si certaines études ont décrit des anomalies EEG au cours d'une dyskinésie choréo-athétosique paroxystique⁶¹.

Szepetowski et al²⁴ en 1996 ont été les premiers à localiser le ou un gène responsable de l'association de ces deux syndromes au niveau de la région péricentrométrique du chromosome 16 chez quatre familles du nord de la France. Selon cette série, la région d'intérêt semble se situer entre D16S401 et D16S517.

Plus récemment, des auteurs^{43,62} ont confirmé le lien au chromosome 16 de ces deux syndromes chez des familles venant de tous les continents pour les premiers auteurs et afro-américaines pour les seconds ; la région suspecte de porter le gène responsable semble être la région péricentrométrique.

Les données de ces différentes études permettent de conclure que l'association de ces deux syndromes ainsi que le lien au chromosome 16 est indépendant de l'origine ethnique des patients.

Il est possible que ces deux pathologies soient causées par deux mutations différentes du même gène ou de deux gènes distincts situés dans la région péricentrométrique du chromosome 16^{37,43,55,62}, ainsi les CIFB "isolées" pourraient être causées par une mutation du chromosome 16³⁹. Cette association semble être autosomique dominante, de pénétrance incomplète

24,37

Chez les sujets atteints par le syndrome des CIFB et par les DCAP, une seule mutation pourrait créer en fonction de l'âge, des phénotypes divers. Ce peut être expliqué par l'expression âge-dépendante de différentes sous-unités ou multi-sous-unités des canaux ioniques. Il est donc possible que les convulsions infantiles soient causées par un gène mutant canalaire qui créerait une hyperexcitabilité corticale dans les premières années de vie, puis la fonction canalaire serait restaurée par suppléance des autres sous-unités au moment de la rémission, avant l'âge de 3 ans. Au niveau du ganglion basal, cette sous-unité pourrait fonctionner de manière plus importante à l'adolescence et recouvrir l'apparence de dyskinésies kinésigéniques paroxystiques chez un même patient ^{55,63}.

En 2002, Roll et al ⁶⁴ ont recherché le lien entre le gène KST1 (qui encode pour une sous-unité du co-transporteur sodium-glucose et a été identifié sur le chromosome 16p12-p11) et les ICCA et CIFB chez quatre familles atteintes par ces syndromes et n'ont pas mis en évidence de mutation pathogène.

3-7-3) CIFB et gastro-entérites aiguës virales :

Actuellement, le mécanisme de survenue de ce type de crises est inconnu ^{46,49,51,55}. Le fait que ces crises surviennent dans la petite enfance, suggère que l'immaturation cérébrale joue un rôle majeur ^{46,51}. Il n'y a pas d'évidence claire que les crises (au cours des gastro-entérites aiguës) soient attribuables à la gastro-entérite aiguë ; il est possible que l'association CIFB et gastro-entérite aiguë soit seulement fortuite, compte tenu de la fréquence des gastro-entérites aiguës dans l'enfance ⁵⁵.

3-8) EVOLUTION

La caractéristique des CIFB est d'être toujours d'excellent pronostic à long terme. Le caractère récidivant des crises nécessite un traitement anti-épileptique généralement maintenu pendant six mois à un an, sans récurrence ultérieure.

L'évolution des DCAP semble être excellente également après traitement et permet d'obtenir une rémission jusqu'à l'âge adulte.

Quant aux CIFB associées aux gastro-entérites aiguës, celles-ci ne semblent pas récidiver après l'épisode infectieux sans traitement anti-épileptique.

3-9) DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

Dans ce chapitre, nous aborderons les étiologies convulsives de bon pronostic dont la tranche d'âge de survenue des crises peut correspondre à celle des CIFB en général et à nos observations en particulier.

Concernant les épilepsies généralisées idiopathiques, le clinicien est bien souvent confronté à une multitude de symptômes qu'il doit analyser avec souplesse, compte tenu de la difficulté d'établir un diagnostic précis ; la classification des syndromes épileptiques n'étant qu'un cadre général d'aide au diagnostic.

3-9-1) Les étiologies infectieuses :

Les convulsions fébriles : "c'est une affection du nourrisson ou de l'enfant qui survient entre trois mois et cinq ans, associée à de la fièvre, sans infection intra-cérébrale apparente ou cause définie" (Consensus Development Panel, 1980). Dans la plupart des publications, on considère qu'il y a de la fièvre lorsque la température centrale est supérieure ou égale à 38°C. Les crises apparaissant rapidement après la survenue de l'hyperthermie, ainsi que celles apparaissant lors d'hyperthermies modérées sont associées à d'importants risques de récurrences ⁶⁵.

Les crises fébriles simples sont brèves et généralisées. Elles cèdent généralement spontanément et n'augmentent que de façon marginale le risque d'épilepsie ultérieure.

Les crises sont dites "complexes" lorsqu'elles sont focales ou prolongées ou répétées sur la même pathologie aiguë. Lorsque deux de ces critères sont réunis, le risque d'épilepsie ultérieure est de 17 à 22 %. Lorsque ces trois critères sont présents, on retrouve 49 % d'épilepsies ultérieures ⁶⁶.

Cette pathologie est fréquente et concerne, dans la population occidentale, 2 à 5 % des enfants âgés de moins de cinq ans. D'après l'étude de Ravnik ⁶⁷ réalisée à partir de 3075 enfants ayant présenté un ou plusieurs "paroxysmes cérébraux", l'étiologie retrouvée était dans 40 % des cas, des convulsions fébriles. Ces dernières représentent plus de 75 % des étiologies convulsives chez le nourrisson ⁶⁸.

Le pronostic de ce type de convulsions est bon, même s'il existe un risque de survenue d'épilepsie ultérieure d'environ 2 %, alors que dans la population générale, il est de 5 %⁶⁷.

Dans notre série, tous les enfants ont eu des crises sans fièvre, même si l'on a pu constater quelques convulsions fébriles.

Les infections cérébro-méningées^{67,69} :

➤ *L'encéphalite primitive* : C'est la deuxième étiologie à laquelle il faut systématiquement penser, après la méningite purulente, devant des convulsions fébriles.

La première étiologie à évoquer est l'encéphalite herpétique, compte tenu du mauvais pronostic de cette affection si elle n'est pas traitée précocement. Le diagnostic est parfois difficile, mais classiquement, l'enfant présente des convulsions itératives focalisées.

A l'EEG, on observe un foyer d'ondes lentes ou des activités de pointes et pointes-ondes asymétriques.

Le scanner cérébral, avec et sans injection met en évidence des signes de nécrose, le plus souvent dans la région temporale ou fronto-temporale, toutefois un scanner cérébral normal ne permet pas d'éliminer une telle étiologie.

L'IRM, si elle est faite précocement, est une grande aide à l'orientation diagnostique en montrant un œdème du parenchyme cérébral de la région fronto-temporale voire une nécrose hémorragique.

L'analyse du LCR montre une pléiocytose à prédominance lymphocytaire avec hyperprotéinorachie modérée. Il convient en cas de suspicion d'encéphalite herpétique, d'étudier les marqueurs viraux dans le sang et le LCR.

➤ *L'encéphalite aiguë post-infectieuse* : Cette pathologie se révèle souvent par des convulsions répétées ou prolongées associées à des fluctuations de conscience durant plusieurs jours.

L'anamnèse peut permettre de retrouver des signes évocateurs d'une virose dans les jours précédents.

L'examen neurologique peut être fluctuant au cours d'une même journée.

L'EEG montre un ralentissement diffus, souvent des ondes lentes de grande amplitude.

Le scanner n'est pas contributif et l'IRM peut montrer des lésions en hyper signal dans la substance blanche.

➤ *La méningite virale* : elle est rarement en cause chez le nourrisson, mais peut facilement y entraîner des convulsions qui sont volontiers prolongées. L'hyperthermie est marquée.

3-9-2) Les processus intracrâniens :

- Malformations vasculaires ou cérébrales et accidents vasculaires cérébraux.
- Tumeurs.
- Hématome sous-dural.

L'épilepsie de l'enfant s'explique très rarement par ce type de pathologies et dans notre série, aucun cas ne s'est présenté.

3-9-3) Les causes métaboliques ⁶⁹ :

Elles sont à rechercher systématiquement car dans ce contexte, le traitement anti-épileptique s'avère inefficace et seul le traitement étiologique permet d'interrompre les convulsions. Ils n'ont pas été retrouvés dans nos observations.

- **L'hypoglycémie** : plus fréquente à la période péri-natale, doit faire rechercher un hyperinsulinisme ou une glycogénose. Donne fréquemment des crises tonico-cloniques ou myocloniques.
- **L'hyperglycémie avec hyperosmolarité** donne fréquemment des crises focales sérielles ou subintrantes.
- **L'hypocalcémie** se rencontre à cet âge de la vie, surtout dans le cadre d'un rachitisme. Les convulsions aboutissent souvent à un état de mal, faussement unilatérales, affectant un hémicorps ou l'autre. L'EEG est normal entre les crises.

- **L'hyponatrémie** s'observe fréquemment lors de réhydratations trop rapides au cours des déshydratations.
- **L'hypernatrémie** s'observe lors de déshydratations.
- **Les carences en vitamines B12⁷⁰, B6 et l'hypomagnésémie.**

3-9-4) Les causes toxiques⁷¹ :

Elles sont plus fréquentes que les précédentes, mais leur diagnostic nécessite un interrogatoire rigoureux car elles sont souvent difficiles à mettre en évidence. Elles peuvent provoquer tous types de convulsions.

Les principaux agents des convulsions toxiques sont les suivants :

- **Les anesthésiques** : Gaz halogéné, kétamine, étomidate, etc.
- **Les anesthésiques locaux** : Bupivacaïne, mépivacaïne, xylocaïne, etc.
- **Les antalgiques** : Aminophénazone, dextropropoxyphène, pyrazolés, salicylés, etc.
- **Les antibiotiques et anti-infectieux** : Bêta-lactamines (pénicillines en surdose, céphalosporines), acide nalidixique, amphotéricine, chloroquine, isoniazide, levamisole, naphthalène, etc.
- **Les anticonvulsivants** : Carbamazépine, phénytoïne, valproate de sodium, etc.
- **Les antidépresseurs tri- et tétracycliques** : Amitryptine, clomipramine, imipramine, maprotiline, etc.
- **Les antidépresseurs autres** : IMAO, amoxapine, etc.
- **Les antihistaminiques** : Alimémazine, dexchlorphéniramine, prométhazine, etc.
- **Les chélateurs** : Déféroxamine, pénicillamine, etc.

- **Dérivés d'hydrocarbures** : Dinitrocrésol, dinitrophénol, etc.
- **Les éléments** : Arsenic, baryum, bismuth, bore, étain, plomb, sélénium, thallium, etc.
- **Les médicaments divers** : Cyclopentolate, ciclosporine, glucagon, quinine, théophylline, etc.
- **Les produits de contraste iodés**
- **Les phénols** : Crésol
- **Les phénothiazines** : Alimémazine, chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, etc.
- **Les produits domestiques, industriels et agricoles divers** : Bromure de méthyle, cyclizine, menthol et terpènes apparentés, méthaldéhyde, organochlorés, oxalates, pentachlorophénol, vapeurs nitreuses, etc.
- **Les psychostimulants** : Aminophylline, amphétamines, caféine, cocaïne, ecstasy, éphédrine, théophylline, etc.
- **Les raticides** : Chloralose, strichnyne, etc.
- **Le syndrome de sevrage** : Alcool, barbituriques, benzodiazépines, pentazocines, etc.
- **Les toxiques illicites** : Cocaïne, ecstasy, amphétamines, etc.

3-9-5) Convulsions dans le cadre d'une épilepsie du nourrisson et du petit enfant :

➤ *Les Convulsions néonatales familiales bénignes*⁷² c'est une affection familiale, autosomique dominante.

Les crises surviennent avec un intervalle libre après la naissance, le plus souvent vers 2 à 5 jours de vie, même si des cas plus tardifs ont été constatés.

Les crises peuvent être généralisées ou partielles, cloniques, tonico-cloniques, uni- ou bilatérales et peuvent survenir en orages de plus de dix crises par jour ⁷³.

Les crises peuvent survenir jusqu'à 8 mois de vie et la rémission spontanée est de règle.

L'examen neurologique inter-critique est normal ; l'évolution est favorable, le développement psychomoteur est normal, il existe par contre, un risque d'épilepsie ultérieure estimé à 11 % ^{73,74} (qui sera facilement contrôlée).

En période critique, on enregistre à l'EEG, des décharges brèves, uni- ou bilatérales, sans caractère particulier. L'EEG inter-critique est le plus souvent normal et peut comporter parfois, des anomalies focales ou multifocales sans caractère inquiétant.

➤ *L'épilepsie myoclonique du nourrisson* ⁷² Il s'agit d'un syndrome rare qui représenterait environ 2 % des épilepsies débutant dans les trois premières années de vie (surviennent de l'âge de 4 mois à 3 ans). Dans près d'un tiers des cas, on retrouve des antécédents personnels de convulsions hyperthermiques ou des antécédents familiaux d'épilepsie.

Ce type d'épilepsie se manifeste par des crises brèves (de 3 à 10 secondes), sans perte de connaissance, ni facteur déclenchant. Les crises se manifestent par des myoclonies généralisées de l'axe du corps et des membres ; il se produit une flexion des membres inférieurs, une élévation-abduction des membres supérieurs, une flexion de la tête et une fermeture des paupières. Parfois, les myoclonies peuvent être de faible intensité et passer plus ou moins inaperçues.

Le développement psychomoteur des enfants atteints par ce type d'épilepsie est normal sous traitement. Si le diagnostic n'est pas fait, la survenue fréquente des crises peut perturber le développement psychomoteur. L'EEG per-critique identifie des décharges de polypointes-ondes ou de pointes-ondes généralisées à trois cycles par seconde. L'EEG inter-critique est normal.

➤ *L'épilepsie bénigne de l'enfance avec paroxysmes occipitaux*⁷²

Ce syndrome tend à être scindé en deux entités de pronostics différents⁷⁵ la forme précoce, d'excellent pronostic qui intéresse le petit enfant à partir de 15 mois (moyenne de 5 ans) que nous allons développer et la forme tardive, de pronostic plus incertain, que nous ne développerons pas, compte tenu de l'âge de survenue qui se situe plutôt aux alentours de 7 à 9 ans. Dans 36 % des cas, on retrouve des antécédents familiaux d'épilepsie.

Les crises comportent une déviation du regard, des vomissements et souvent des manifestations motrices hémicloniques ou tonico-cloniques généralisées.

Le pronostic de ce type d'épilepsie est excellent avec une évolution sur une courte durée (le plus souvent inférieure à 1 an).

Le tracé EEG de fond est normal. A la fermeture des yeux, on enregistre des pointes-ondes diphasiques à maximum de négativité occipitale. Une particularité très évocatrice est la suppression des pointes-ondes à l'ouverture des yeux et leur réapparition rapide après fermeture de ces derniers. L'EEG ictal est aspécifique, il montre des décharges rapides occipitales pouvant se propager secondairement.

➤ *L'épilepsie partielle bénigne à pointes centro-temporales*⁷² :

Il s'agit de la forme la plus fréquente des épilepsies de l'enfant (15 à 20 % des enfants épileptiques).

Le *sex ratio* est en faveur des garçons, à 0,6 %. Il existe des antécédents familiaux d'épilepsie ou de convulsions fébriles dans 30 % des cas. L'âge de début des crises est variable, de 2 à 13 ans, avec une moyenne de 9 ans. Les crises surviennent pendant le sommeil dans 75 % des cas. Les crises sont typiquement partielles (toniques, cloniques ou tonico-cloniques), hémifaciales associées à une dysarthrie, une hypersialorrhée avec gêne à la déglutition. Les crises peuvent s'étendre et devenir fréquemment brachio-faciales, voire hémicorporelles ou généralisées.

La distribution sémiologique des crises semble être dépendante de l'âge ; ainsi les crises hémicorporelles et généralisées prédominent chez les enfants d'âge inférieur à 5 ans et les crises hémifaciales sans extension prédominent chez les enfants plus âgés.

Les crises sont brèves, de fréquence variable. Dans la grande majorité des cas, elles sont relativement rares et ne nécessitent pas de traitement particulier. Dans 20 % des cas, elles peuvent être plus rapprochées, voire pluri-quotidiennes et nécessitent dans ce cas, un traitement anti-épileptique.

L'EEG inter-critique montre un tracé normal, sur lequel s'inscrivent des pointes centro-temporales ou rolandiques. Il s'agit de pointes lentes, diphasiques, de haut voltage. Ce foyer peut être bilatéral ou unilatéral et changer de côté au fil de l'évolution.

A l'EEG critique, il existe un aplatissement localisé, puis selon les cas, des pointes-ondes lors de la phase tonico-clonique ; la crise débute dans la région centro-temporale d'un côté, puis diffuse à l'hémisphère ipsilatéral et ensuite controlatéral.

On a signalé la possibilité d'hémiplégies transitoires post-critiques, voire d'état de mal ; néanmoins, le pronostic est excellent, même dans ces formes, et la guérison de l'épilepsie à l'adolescence est la règle.

4) **DISCUSSION**

Concernant les épilepsies généralisées idiopathiques, la diversité des symptômes que le clinicien doit analyser avec discernement rend compte de la fréquente difficulté d'établir un diagnostic précis.

La classification des syndromes épileptiques n'étant qu'un cadre général d'aide au diagnostic.

Les principaux traits communs des épilepsies généralisées idiopathiques sont les suivants :

- L'EEG montre un rythme de fond normal sur lequel s'inscrivent des décharges épileptiques bilatérales et symétriques (qui ne permettent pas d'exclure l'hypothèse d'une épilepsie partielle secondairement généralisée),
- Un développement psychomoteur normal,
- L'absence ou la quasi-absence de facteurs pathogéniques exogènes,
- La bonne réponse au traitement et la guérison à plus ou moins long terme,
- La fréquence d'antécédents familiaux d'épilepsie.

Le clinicien émettra alors ses hypothèses diagnostiques en distinguant le type de crise, l'aspect électro-encéphalographique et l'âge de survenue de la première crise.

Les épilepsies partielles idiopathiques se caractérisent par :

- Un âge dépendant,
- L'absence de lésion anatomique épileptogène,
- La fréquence d'antécédents familiaux,
- Un développement psychomoteur normal.

- Une bonne réponse au traitement avec rémission spontanée plus ou moins précoce selon les syndromes (a priori au plus tard à l'adolescence).
- L'EEG montre des décharges critiques localisées pouvant selon les cas, se généraliser d'où l'importance de la séméiologie du début des crises.

Tout comme dans les épilepsies généralisées idiopathiques, il convient de tenir compte du type de crise, de l'aspect EEG et de l'âge du début de la maladie afin d'établir un diagnostic.

La présence d'antécédents familiaux de convulsions d'évolution simple, ainsi que les différentes caractéristiques des crises et examens complémentaires, permettent de rassurer les parents dans un premier temps. Toutefois, seule la bonne évolution de la maladie et du développement psychomoteur permettent de façon plus certaine de faire un diagnostic. Un des principaux caractères des BIFC est qu'elles ne présentent pas de "pattern" EEG caractéristique (il n'y a d'ailleurs jamais de pointe aux EEG à distance des crises), en faisant ainsi un syndrome original.

4-1) Manon D.

4-1-1) Discussion des antécédents :

Manon D. a comme seul antécédent familial, une convulsion froide chez son père, vers l'âge de 3 ans, dont on ne connaît pas la nature généralisée ou partielle ; cette dernière a été sans lendemain sous couvert d'un traitement anti-épileptique.

4-1-2) Discussion de l'histoire clinique :

- L'âge de survenue de la première crise, à 29 mois, paraît tardif pour le diagnostic de CIFB car dans la littérature, les premières crises se déclarent avant l'âge de 20 mois.
- Le contexte de stricte apyrexie lors des convulsions élimine les convulsions fébriles et les méningites virales.
- La séméiologie des crises, dont la première semble être partielle avec déviation de la tête et hypotonie et la seconde, généralisée avec mouvements cloniques des quatre membres, perte de contact, hypotonie et morsure de langue, correspond bien à la description séméiologique du syndrome des CIFB. La récurrence rapide de convulsions est un élément supplémentaire en faveur de cette étiologie. Le déficit post-critique n'est pas souvent décrit dans la littérature.

4-1-3) Discussion de l'EEG :

Les EEG ont tous été post-critiques. Le premier, effectué à J3 des épisodes convulsifs retrouvait des activités thêta et delta irrégulières, prédominant au niveau de l'hémisphère droit. Trois semaines plus tard, l'activité était globalement lente à prédominance droite.

Les EEG suivants se révélèrent normaux.

Aucun EEG per-critique n'a été enregistré, ainsi nous ne pouvons identifier la localisation primaire des décharges épileptiques.

L'aspect EEG post-critique, comprenant des activités thêta hémisphériques droites, pourrait être en faveur d'un syndrome des CIFB. Toutefois, cet aspect EEG a été enregistré relativement tard après la crise.

4-1-4) Discussion de l'imagerie :

La TDM est normale. L'IRM ne retrouve pas de processus intra-crânien, excepté un banal kyste temporal gauche n'étant pas à priori, l'étiologie des crises d'épilepsie.

4-1-5) Discussion du traitement :

Les crises de Manon D. ne récidiveront pas sous valproate de sodium. Ce qui est un élément peu spécifique.

4-1-6) Discussion de l'évolution psychomotrice :

Elle sera normale, à l'image des épilepsies idiopathiques...

4-1-7) Discussion de l'observation de Manon D. :

L'ensemble de ces troubles nous permet de retenir le diagnostic de CIFB.

4-2) Léa R.

4-2-1) Discussion des antécédents :

On ne retrouve pas d'antécédent familial en faveur d'une forme familiale de convulsions bénignes.

4-2-2) Discussion de l'histoire clinique :

L'âge de survenue des crises (à 11 mois) correspond parfaitement à celui décrit dans la littérature pour les CIFB. Elles sont survenues en salves de trois crises dans la même journée, en climat apyrétique et furent cliniquement généralisées.

La récurrence rapide des crises en apyrexie est un argument pouvant corroborer en faveur du diagnostic de convulsions bénignes du nourrisson.

La séméiologie des crises (généralisées) est peu spécifique

4-2-3) Discussion de l'EEG :

Le premier EEG enregistré a été per-critique et a révélé une crise focalisée (départ postérieur droit) se généralisant rapidement, ce qui semble être fréquemment le cas dans les CIFB. Cet élément nous paraît particulièrement intéressant car la crise, bien que cliniquement généralisée d'emblée, est en fait du point de vue électrique, une crise focalisée postérieure droite avec une rapide généralisation secondaire.

Les EEG faits à distance sont normaux, ce qui est un argument supplémentaire en faveur du diagnostic de CIFB.

4-2-4) Discussion de l'imagerie :

La TDM révèle un banal élargissement de la vallée sylvienne gauche. La normalité de cette dernière est un argument en faveur d'une épilepsie idiopathique, cependant aucune IRM n'a été réalisée.

4-2-5) Discussion du traitement :

Le traitement de Léa R. (par valproate de sodium) sera maintenu pendant deux ans, puis arrêté il y a maintenant plus de six ans sans récurrence pendant et après le traitement.

4-2-6) Discussion de l'évolution psychomotrice :

Elle sera sans particularité.

4-2-7) Discussion de l'observation de Léa R. :

L'ensemble de ce cas clinique nous semble très fortement évocateur du diagnostic de CIFB.

4-3) Emilie S.

4-3-1) Discussion des antécédents :

La mère de l'enfant a fait des convulsions dites "fébriles" dans l'enfance. On ne connaît pas l'âge de survenue de ces crises et était-ce vraiment dans un contexte d'hyperthermie ?

Sa tante paternelle et le fils de cette dernière ont fait des crises sans fièvre associée vers l'âge de 1 an ; il pourrait peut-être s'agir du syndrome des CIFB.

Il y a donc bien chez cette patiente, une histoire familiale convulsive sans que l'on puisse établir un lien autosomique dominant comme c'est le cas dans les formes familiales des convulsions infantiles bénignes.

4-3-2) Discussion de l'histoire clinique :

L'âge de survenue (à 14 mois), l'orage de quatre crises en moins de 24 heures et le climat apyrétique lors de ces dernières sont autant d'arguments en faveur du diagnostic de CIFB. La séméiologie généralisée est elle, peu spécifique.

4-3-3) Discussion de l'EEG :

Les tracés EEG ont tous été réalisés à distance des crises. Le premier enregistrement, quelques heures après la première crise, montrait globalement un aspect ralenti, sans activité épileptique. Les suivants furent normaux.

Aucun EEG per-critique n'a été fait, toutefois, la normalité des EEG à distance, est en faveur du diagnostic de syndrome des CIFB.

4-3-4) Discussion de l'imagerie :

Emilie bénéficiera d'une TDM qui sera normale, sans IRM associée.

4-3-5) Discussion du traitement :

On décidera de traiter d'emblée cette patiente par valproate de sodium qui sera maintenu à pleine dose pendant 22 mois, puis arrêté. On ne constatera aucune crise, même après l'arrêt du traitement.

4-3-6) Discussion de l'évolution psychomotrice :

Elle sera sans particularité.

4-3-7) Discussion de l'observation de Emilie S. :

L'ensemble des troubles présentés par Emilie nous permet de retenir le diagnostic de syndrome des CIFB.

4-4) Tanguy S.

4-4-1) Discussion des antécédents :

On retrouve un antécédent de convulsions froides chez la tante paternelle de Tanguy, survenues entre 12 et 20 mois de vie.

On note également un antécédent de convulsion fébrile chez sa sœur aînée, à l'âge de 2 ans.

Il existe effectivement une histoire convulsive familiale. Toutefois, la transmission ne semble pas être autosomique dominante comme c'est le cas dans les CIFB.

4-4-2) Discussion de l'histoire clinique :

L'âge de survenue des crises (14 mois) est compris dans la tranche décrite dans la littérature. Les crises furent de séméiologies différentes, la première était généralisée et la seconde s'est traduite par une hémiconvulsion gauche avec déviation de la tête et des yeux vers la droite. La description séméiologique de la deuxième crise s'approche fortement de celle décrite classiquement dans la littérature concernant les CIFB.

Cet enfant reféra, un mois plus tard, un épisode convulsif à type d'hémiclonies droites, puis gauches, dans un contexte d'hyperthermie. Cet épisode nous oblige à émettre certaines hypothèses diagnostiques :

- Il peut s'agir de convulsions d'étiologies différentes, les deux premières seraient effectivement des CIFB et la troisième une convulsion fébrile.
- On peut imaginer que les deux premières sont survenues au cours d'une defervescence thermique.
- Ou encore, de façon beaucoup moins probable, l'association entre hyperthermie et convulsions, dans ce cas, serait purement fortuite.

4-4-3) Discussion de l'EEG :

Les EEG post-critique et per-critique enregistraient un large foyer lent hémisphérique gauche et ceux faits à distance, étaient normaux. Ces aspects EEG sont compatibles avec ceux rencontrés dans les CIFB ainsi que les convulsions fébriles.

4-4-4) Discussion de l'imagerie :

La TDM et l'IRM ne retrouvaient pas de pathologie en faveur de convulsions symptomatiques.

4-4-5) Discussion du traitement :

Les crises ne récidiveront pas sous valproate de sodium ; ce qui est spécifique.

4-4-6) Discussion de l'évolution psychomotrice :

De manière aspécifique également, elle sera normale.

4-4-7) Discussion de l'observation de Tanguy S. :

L'ensemble des troubles de Tanguy S. est évocateur du syndrome des CIFB. Il pourrait s'agir également de convulsions fébriles.

4-5) Arnaud B.

4-5-1) Discussion des antécédents :

Arnaud n'a aucun antécédent familial convulsif.

4-5-2) Discussion de l'histoire clinique :

L'âge de survenue, à 24 mois $\frac{1}{3}$, est un peu tardif pour le syndrome des CIFB. Les crises inaugurales étaient d'emblée généralisées, il y en a eu quatre en 24 heures, dans un contexte tantôt apyrétique, tantôt subfébrile.

Arnaud a récidivé à 28 mois ½, par trois crises fébriles généralisées, puis deux autres dès le lendemain de ces dernières et en climat d'apyrexie.

La description clinique permet d'exclure ces convulsions du cadre des convulsions fébriles bénignes en raison de la durée des crises, de leur répétition sous formes sérielles. Certaines crises sont survenues en apyrexie. L'évolution favorable sur le long terme fait envisager le diagnostic de CIFB, sans que l'on puisse exclure totalement la survenue dans le futur d'un syndrome de type convulsions fébriles + épilepsie généralisée (GEFS+) lié à une pathologie canalaire.

4-5-3) Discussion de l'EEG :

Les EEG ont tous été enregistrés à distance des crises et étaient peu spécifiques, montrant des éléments lents.

4-5-4) Discussion de l'imagerie :

La TDM et l'IRM ne retrouvèrent pas d'anomalie pouvant expliquer la symptomatologie convulsive.

4-5-5) Discussion du traitement :

Le traitement se justifiait devant la répétition des crises ; nous n'avons toutefois aucune certitude sur son utilité.

4-5-6) Discussion de l'évolution psychomotrice :

Tout comme les autres patients inclus dans notre travail, elle était normale.

4-5-7) Discussion de l'observation d'Arnaud B. :

La description de ce cas clinique évoque soit un syndrome des CIFB, soit des convulsions fébriles complexes qui pourraient dans le futur, aboutir au diagnostic de syndrome des GEFS+, sachant que dans l'absolu il pourrait y avoir un lien entre ces deux syndromes.

4-6) Steven C. :

4-6-1) Discussion des antécédents :

La mère de Steven a fait entre l'âge de 1 et 3 ans, des convulsions fébriles et des convulsions froides. La tante maternelle de Steven a également fait des convulsions, mais on ignore de quel type il s'agit et l'âge de survenue. On peut envisager, d'après ces éléments qu'il pourrait s'agir d'une forme familiale de convulsions bénignes du nourrisson.

4-6-2) Discussion de l'histoire clinique :

A 18 mois, Steven a fait trois crises convulsives généralisées en moins de 2 heures et en apyrexie. Il n'a pas eu de récurrence ultérieure.

4-6-3) Discussion de l'EEG :

Les EEG à distance des crises étaient normaux.

4-6-4) Discussion de l'imagerie :

La TDM est normale.

4-6-5) Discussion du traitement :

Malgré l'inobservance du traitement, la série de crises de Steven restera sans lendemain, confirmant ainsi la bénignité de sa pathologie.

4-6-6) Discussion de l'évolution psychomotrice :

Elle sera normale avec comme réserve, l'âge du patient qui est seulement de 34 mois.

4-6-7) Discussion de l'observation de Steven C. :

L'ensemble de l'observation nous permet de retenir le diagnostic de convulsions bénignes du nourrisson. Dans le cas de Steven, il est probable que ces convulsions entrent dans le cadre du syndrome des CIFB dans sa forme familiale.

4-7) Alexy D. :

4-7-1) Discussion des antécédents :

Alexy n'a pas d'antécédent familial convulsif pouvant aller dans le sens du diagnostic de CIFB.

4-7-2) Discussion de l'histoire clinique :

A quatre mois, Alexy a fait, à une semaine d'intervalle, deux crises généralisées en apyrexie. Ce critère isolé n'oriente pas vers le diagnostic de CIFB car typiquement dans ce dernier, les crises inaugurales surviennent en salves. L'âge de survenue et l'apyrexie sont des arguments en faveur des CIFB.

4-7-3) Discussion de l'EEG :

Ils furent réalisés à distance de ces deux crises et normaux.

4-7-4) Discussion de l'imagerie :

Seule une TDM a été effectuée et était normale, ne retrouvant pas de pathologie pouvant provoquer des convulsions.

4-7-5) Discussion du traitement :

Aucun n'a été instauré et jusque là, ces crises sont restées sans lendemain. Ce qui laisse présager la bénignité de la maladie.

4-7-6) Discussion de l'évolution psychomotrice :

Elle est normale, mais avec un recul sans crise très faible (3 mois) chez un nourrisson de 7 mois.

4-7-7) Discussion de l'observation d'Alexy D. :

L'histoire de la maladie de cette enfant, ainsi que la normalité des examens complémentaires évoquent fortement le diagnostic de syndrome des CIFB. Il faut toutefois rester prudent car le recul sans crise est insuffisant chez ce nourrisson de 7 mois et l'on ne peut affirmer qu'il ne développera pas une épilepsie ultérieure et que son développement psychomoteur futur sera normal.

5- CONCLUSION

Notre travail s'est attaché à repérer un groupe de patients suspects de Convulsions Infantiles Familiales Bénignes (CIFB). Cette entité syndromique est encore relativement méconnue, n'étant pas située dans la classification internationale des épilepsies. Un certain nombre de critères peuvent être retenus à partir des données de la littérature et permettent d'individualiser ce syndrome : absence d'antécédent personnel neurologique, crise en « climat » d'apyrexie, caractère sériel des crises, normalité du bilan biologique ainsi que de l'imagerie cérébrale et du développement psychomoteur.

L'histoire naturelle de nombreuses épilepsies de l'enfant est en effet celle d'une rémission, probablement spontanée et souvent définitive des crises avec l'âge. Les épilepsies persistantes ou réfractaires qui concernent environ un tiers de l'ensemble des enfants épileptiques, sont généralement symptomatiques d'encéphalopathies diffuses ou plus rarement de lésions focales très épileptogènes.

Le critère de bénignité d'une épilepsie ne peut être établi avec certitude que de façon rétrospective. Toutefois, il existe certains facteurs généraux de bon pronostic⁷⁶, tels que la normalité de l'examen neurologique, l'histoire familiale de l'épilepsie, crises limitées au sommeil, un seul type de crise, crises généralisées, réponse favorable au traitement. Les CIFB remplissent effectivement un grand nombre de ces critères mais restent toutefois un diagnostic d'exclusion.

L'intérêt d'établir, le plus précocement possible, un diagnostic de CIFB ou de toute autre forme de convulsions bénignes, est de pouvoir prédire à coup

sûr l'évolution favorable d'un cas dès le début de la maladie, ce qui est bien différent de la notion générale que les chances de guérison sont bonnes et que l'enfant pourra probablement vivre normalement malgré l'épilepsie.

De nombreuses questions peuvent alors être anticipées et discutées très tôt dans l'évolution. Pouvoir assurer que les crises n'auront pas d'incidence sur la vie de l'enfant et qu'elles ne justifient aucune restriction particulière, ni contrôles et examens fréquents et compliqués, répond à une grande partie des préoccupations immédiates des parents. Cela permet aussi d'éviter ou de limiter le risque psychologique que les parents voient leur enfant comme soudainement handicapé et changent leur mode de vie et leurs exigences ou, plus profondément, modifient l'image qu'ils ont de lui en imaginant des séquelles à long terme.

Si le médecin peut apporter des arguments relationnels pour atténuer l'impact du diagnostic d'épilepsie sur la famille et l'enfant, il ne doit pas le sous-estimer, car il existe de toute façon pour les parents.

La décision de ne pas traiter les enfants atteints par le syndrome des CIFB est tout à fait justifiée si les crises sont rares ou espacées. Toutefois, cette attitude peut sembler légère ou peu rassurante pour certains parents.

L'histoire naturelle du syndrome des CIFB montre que l'incidence des récurrences est généralement faible pendant et après l'arrêt du traitement. Cette notion nous permet des décisions individuelles nuancées quant à la nécessité d'introduire un traitement et au moment de l'arrêter permettant ainsi un usage plus restrictif des anti-épileptiques et une durée de traitement plus brève.

La faible sévérité des crises, le long intervalle entre les crises ainsi que l'absence de troubles cognitifs ou du comportement peuvent conduire à ne pas introduire de traitement anti-épileptique. Toutefois, l'effet psychologiquement rassurant du traitement est très individuel et doit être apprécié dans le contexte global de l'enfant et de sa famille.





BIBLIOGRAPHIE

1. Thomas P, Genton P. Epilepsies. Paris : Masson, 1992. 1 vol. 139 p.
2. Matsumoto A, Watanabe K, Sugiura M, Negoro T, Takaesu E, Iwase K. Long-term prognosis if convulsive disorders in the first year of life : mental and physical development and seizure persistence. *Epilepsia* 1983 ; 24 : 321-9.
3. Vigeveno F, Sebastianelli R, Fusco L, Di Capua M, Ricci S, Lucchini P, Dordi B, Chindemi A, Duke O, Beck C, Malafosse A. Benign infantile familial convulsions. In : Malafosse A, Genton P, Hirsch E, Marescaux C, Broglin D, Bernasconi R, editors. Idiopathic generalized epilepsies : clinical, experimental and genetic aspects. London : John Libbey ; 1994 : pp 45-49.
4. Vigeveno F, Di Capua M, Fusco L, Ricci S, Sebastianelli R, Lucchini P. Sixth month benign familial convulsions. *Epilepsia* 1990 ; 31 : 613.
5. Thomas P, Arzimanoglu A. Notions élémentaires sur la physiopathologie des épilepsies. *Epilepsies*. 2 ed. Paris : Masson, 2000 : 7-17.
6. Tager M. Mécanismes épileptogènes (II). *Regard* ; N° 26 : 2-3.
7. Jefferys JCR. Hippocampal sclerosis and temporal lobe epilepsy : cause or consequence ? *Brain* 1999 ; 122 : 1007-8.
8. Sutula T, Gascino G et al. Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe. *Ann Neurol*. 1989 ; 26 : 321-30.

9. Parent JM. The role of neurogenesis in seizure – induced brain plasticity. *Epilepsia* 1999 ; vol 40 ; suppl. 7 : 152
10. Ryvlin P. De la neurogenèse à l'épileptogenèse. La lettre du neurologue fév. 2000 ; Hors série : 7-18.
11. Brooks-Kayal AR. Seizure-related neuroplasticity in the developing brain. *Epilepsia* 1999 ; vol.40 ; suppl. 7 : 52.
12. Fitzgerald MJT, Folan-Curran J. Neuro-anatomie clinique et neurosciences complexes. 4^{ème} édition. Paris : Maloine, 2003. 1 vol, 233 p.
13. Ryvlin P. Données fondamentales de l'épilepsie : des confirmations et des précisions. La lettre du neurologue, déc. 1998, Hors-Série, 19 p.
14. Chang BS, Lovenstein DH. Epilepsy. *N Eng J Med* 2003 ; 349 : 1257-66.
15. Barkovich AJ, Kuzniecky RI et al. Classification system for malformations or cortical development : update 2001. *Neurology* 2001 ; 57 : 2168-78.
16. Futatsugi Y, Riviello JJ Jr. Mechanisms of generalized absence epilepsy. *Brain Dev.* 1998 ; 20 : 75-9.
17. Steriade M, Anizica F. Dynamic coupling among neocortical neurons during evoked and spontaneous spike-wave seizure activity. *J. Neurophysiol* 1994 ; 72 : 2051-69.

18. Grunelli V et al. Childhood absence epilepsy : genes, channels, neurons and networks. *Nat Rev Neurosci.* 2002 ; 3 : 371-82.
19. Caddick SJ, Hosford DA. The role of GABA_B mechanisms in animal models of absence seizures. *Mol. Neurobiol.* 1996 ; 13 : 23-32.
20. Kim D, Song I, Keum S et al. Lack of the burst firing of thalamocortical relay neurons and resistance to absence seizures in mice lacking $\alpha 1G$ T-type Ca²⁺ channels. *Neuron* 2001 ; 31 : 35-45
21. Burgess DL, Noebels JL. Single gene defects in mice the role of voltage-dependant calcium channels in absence models. *Epilepsy Res.* 1999; 36 : 111-22.
22. Chevrie JJ, Aircadi J. Convulsive disorders in the first year of life : neurological and mental outcome and mortality. *Epilepsia* 1978 ; 19 : 67-74.
23. Garty BZ, Steinberg T, Krause I. Benign infantile familial convulsions. *European Journal of Pediatrics* 1993 Aug ; 152 (8) : 701.
24. Szepetowski P, Rochette J, Berquin P, Piussan C, Lathrop GM, Monaco AP. Familial Infantile Convulsions and Paroxysmal Choreoathetosis : A New Neurological Syndrome Linked to the Pericentrometric Region of Human Chromosome 16. *Am J Hum Genet* 1997 ; 61 : 889-898.
25. Guipponi M, Rivier F, Vigeveno F, Beck C, Crespel A, Echenne B, Lucchini P, Sebastianelli R, Baldy-Moulinier M, Malafosse A. Linkage

mapping of benign familial infantile convulsions (BIFC) to chromosome 19q. *Hum Mal Genet* 1997 ; 6 : 473-7.

26. Malacarne M, Gennaro E, Madia F, Pozzi S, Vacca D, Barone B, Dalla Bernardina B, Bianchi A, Bonanni P, De Marco P, Gambardella A, Giordano L, Lispi ML, Romeo A, Santorum E, Vanadia F, Vecchi M, Veggiotti P, Vigevano F, Viri F, Bricarelli FD, Zara F. Benign familial infantile convulsions : maping in a novel locus on chromosome 2q24 and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 2001 ; 68 : 1521-26.

27. Gauthier A, Pouplard F, Benarek N, Motte J, Berquin P, Billard C, Boidein F, Boulloche J, Dulac O, Echenne B, Humbertclaude V. Convulsions bénignes du nourrisson. Etude collaboratrice française. *Arch Pediatr* 1999 ; 6 : 32-9.

28. Forsgren L. Epidemiology : incidence and prevalence. In : Wallace S, ed. *Epilepsy in children*. London : Chapman and Hall Medical, 1996 : 27-37.

29. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the Internation League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981 ; 22 (4) : 489-501.

30. Watanabe K, Negoro T, Aso K. Benign Partial Epilepsy with Secundarily Generalised Seizures in Infancy. *Epilepsia* 1993 ; 34 (4) : 635-638.

31. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981 ; **22** (4) : 489-501.

32. Wolf P. L'épilepsie de la lecture. In : Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss F, Perret A, Wolf P eds. Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent. 2 ed. Paris : John Libbey Eurotext, 1992 : 281-298.

33. Gastaut H. Epilepsie bénigne de l'enfance avec paroxysmes occipitaux. In : Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss F, Perret A, Wolf P, eds. Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent. 2 ed. Paris : John Libbey Eurotext, 1992 : 201-217.

34. Lerman P. Epilepsie partielle bénigne à pointes centro-temporales. In : Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss F, Perret A, Wolf P, eds. Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent. 2 ed. Paris : John Libbey Eurotext, 1992 : 189-200.

35. Browning R. Anatomy of generalized convulsive seizures. In : Malafosse A, Genton P, Hirsch E, Eds. Idiopathic generalized epilepsies : clinical, experimental and genetic aspects. London : John Libbey, 1994 : 399-414.

36. Carabello R, Pavsek S, Lemainque A, Gastaldi M, Echenne B, Motte J, Genton P, Cersosimo R, Humbertclaude V, Fejerman N, Monaco AP, Lathrop MG, Rochette J, Szepietowski P. Linkage of Benign Familial Infantile Convulsions to chromosome 16p12-q12 Suggests Allelism to the

Infantile Convulsions and Choreoathetosis Syndrome. *Am J Hum Genet* 2001 ; 68 : 7888-794.

37. Hattori H, Fujii T, Niganii H, Higuchi Y, Tsuji M, Hamada Y. Co-segregation of benign infantile convulsions and paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. *Brain and Development* 2000 ; 22 : 432-435.

38. Terwindt GM, Ophoff RA, Lindhout D, Hoan J, Halley DJJ, Sandkuijl LA, Brouwer OF, Frants RR, Ferrari MD. Partial Co-segregation of Familial Hemiplegic Migraine and a Benign Familial Infantile Epileptic Syndrome . *Epilepsia* 1997 ; 38 (8) : 915-921.

39. Mc Callenbach P, Em de Coo R, A Vein A, Arts W-F-M, Oosterwijk J-C, Hageman G, Houten RT, Terwindt G-M, Lindhout D, Frants R, Brouwer O-F. Benign familial infantile convulsions : a clinical study of seven Dutch families. *European Journal of Pediatric Neurology* 2002 ; 6 : 269-283.

40. Watanabe K, Okumura A. Benign partial epilepsies in infancy. *Brain and development* 2000 ; 22 : 296-300.

41. Echenne B, Rivier F, Humbertclaude V, Roubertie A, Cheminal R, Malafosse A. Les convulsions familiales bénignes du nourrisson. *Arch Pediatr* 1999 ; 6 : 54-8.

42. Nagamitsu S, Matsuichi T, Hashimoto K, Yamashita Y, Aihara M, Shimizu K, Mizuguchi M, Iwamoto H, Saitoh S, Hirano Y, Kato H, Fukuyama Y, Shimada M. Multicenter Study of Paroxysmal Dyskinesias in Japan. Clinical and Pedigree Analysis. *Mov. Disorders* 1999 ; 14(4) : 658-63.

43. Swoboda K, Soong B, Mc Kenna C, Brunt E, Litt M, Bale JF, Ashizawa T, Bennett L, Bowcock A, Roach E, Gerson D, Matsuura T, Heydemann P, Nespeca M, Jankovic J, Leppert M, Ptacek L. Paroxysmal kinesigenic dyskinesia and infantile convulsions. *Neurology* 2000 ; 55 : 224-30.
44. Hwang WJ, Lu CS, Tsai JJ. Clinical manifestations of 20 Taiwanese patients with paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Acta Neurol Scand* 1998 ; 98 : 340-345.
45. Houser MK, Soland VL, Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis : a report of 26 patients. *J Neurol* 1999 ; 246 : 120-6.
46. Imai K, Otani K, Yanagihara K, Li Z, Futagi Y, Ono J, Nogsi T, Okada S. Ictal video-EEG recording of Three Partial Seizures in a patient with the Benign Infantile Convulsions Associated with Mild Gastroenteritis. *Epilepsia* 1999 ; 40 (10) 1455-1458.
47. Contino MF, Leppy F, Arcinue EL. Rotavirus gastrointestinal infection causing afebrile seizures in infancy and childhood. *Am J Emerg Med* 1994 ; 12 : 94-5.
48. Jones PD, Roddick LG, Wilkinson IA. Rotavirus and seizures. *Med J Aust* 1995 ; 162 : 22-3.
49. Tsai Ch, Cho CT. Rotavirus and non-febrile convulsions. *Acta Paediatr Sin* 1996 ; 37 : 165-7.

50. Hongou K, Konishi T, Yagi S, Araki K, Migawaki T. Rotavirus encephalitis Mimicking Afebrile Benign Convulsions in Infants. *Pediatr Neurol* 1998 ; 18 (4) : 354-7.
51. Abe T, Kobayashi, Araki K, Kodama H, Fujita Y, Shinozaki T, Ushijima H. Infantile convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev* 2000 ; 22 (5) : 301-6.
52. Komori H, Wada M, Eto M, Oki H, Aida K, Fujimoto T. Benign convulsions with mild gastroenteritis : a report of 10 recent cases detailing clinical varieties. *Brain Dev* 1995 ; 17 : 334-7.
53. Samson-Dollfus D. Electro-encéphalographie de l'enfant. Paris : Masson, 2001. 1 vol. 152p.
54. Capovilla G, Vigevano F. Benign Idiopathic Partial Epilepsies in Infancy. *J Child Neurol* 2001 ; 16 : 874-881.
55. Malafosse A, Beck C, Bellet H, Di Capua M, Dulac O, Echenne B, Fusco L, Lucchini P, Ricci S, Sebastianelli R, Feingold J, Baldy-Moulinier M, Vigevano F. Benign Infantile Familial Convulsions Are Not an Allelic Form of the Benign Familial Neonatal Convulsions Gene. *Ann Neurol* 1994 ; 35 : 479-82.
56. Houser E, Seidl R, Tenner W, Bernert G, Lischka A. Benign infantile familial convulsions. *Eur J Pediatr* 1995 ; 154 (6) : 499-500.
57. Gennaro E, Malacarne M, Carbone I, Riggio MC, Bianchi A, Bonanni P, Boniver C, Bernardina BD, De Marco P, Giordano L, Gerrini R,

Santorum E, Sebastianelli R, Vecchi M, Veggiotti P, Vigevano F, Bricarelli FD, Zara F. No evidence of a major locus for benign familial infantile convulsions on chromosome 19q12-q13.1. *Epilepsia* 1999 ; 40(12) : 1799-1803.

58. Moulard B, Buresi C, Malafosse A. Study of the voltage-gated sodium channel B1 subunit gene (SCN 1B) in the benign familial infantile convulsions syndrome (BIFC). *Human Mutation* 2000 ; 16 : 139-142.

59. Heron SE, Grossland KM, Andermann E, Philipps HA, Hall AJ, Bleasel A, Schevell M, Mercho S, Seni MH, Guiot MC, Mulley JC, Berkovic SF, Soheffer IE. Sodium channel defects in benign familial neonatal-infantile seizures. *Lancet* 2002 ; 360 : 851-2.

60. Beaumanoir A, Mira L, Van Lierde A. Epilepsy or kinesigenic choreoathetosis ? *Brain Dev* 1996 ; 18 : 139-141.

61. Hirata K, Katayama S, Saito T, Ichihashi K, Mukai T, Katayama M, Okata T. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis with abnormal electroencephalogram during attacks. *Epilepsia* 1991 ; 32 : 492-494.

62. Benett LB, Roach ES, Bowcock AM. A locus for paroxysmal kinesigenic dyskinesia maps to human chromosome 16. *Neurology* 2000 ; 54 : 125-130.

63. Berkovic SF. Paroxysmal movement disorders and epilepsy. *Neurology* 2000 ; 55 : 169-170.

64. Roll P, Massacrier A, Pereira S, Robaglia-Schlupp A, Cau P, Szepetowski P. New human sodium/glucose cotransporter gene (KST1) : identification, characterization and mutation analysis in ICCA (infantile convulsions and choreoathetosis) and BFIC (Benign Familial Infantile Convulsions) families. *Gene* 2002 ; 285 : 141-148.
65. Berg AT, Shinnar S, Hauser A, Alemany M, Shapiro ED, Salomon ME, Grain EF. A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 1122-1127.
66. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 493-498.
67. Waechter-Pichard. Les manifestations épileptiques de l'enfant à travers leur classification syndromique. A partir de 166 hospitalisations pour crise épileptique au cours d'une année dans un service pédiatrique. Th : médecine spécialisée : Nancy : 26 Juin 1995. 280p.
68. Mancini J, Chabrol B. Convulsions du nourrisson. *Revue du Praticien* 1997 ; 47 (14) : 1597-1601.
69. Vallee L. Convulsions du nourrisson. *Revue du Praticien* 2000 ; 50 (13) : 1485-1490.
70. Lundgren J, Blennow G. Vitamin B12 deficiency may cause benign familial infantile convulsions : a case report. *Acta Paediatr* 1999 ; 88 : 1158-1160.

71. Bismuth C. Toxicologie clinique. 5 ed. Paris : Flammarion, Médecines-Sciences, 2000. 1092p.

72. Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreiffus FE, Perret A, Wolf P, eds. Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent. 2 ed. Paris et Londres : John Libbey Eurotext, 1992.

73. Hirose S, Okada M, Yamakawa K, Sugawara T, Fukuma G, Ito M, Kaneko S, Mitsudome A. Genetic abnormalities underlying familial epilepsy syndromes. *Brain and Development* 2002 ; 24 : 211-222.

74. Plouin P. Benign familial neonatal convulsions and benign idiopathic neonatal convulsions. In : Engel JJ, Pedley TA, eds. *Epilepsy : a comprehensive textbook*. Philadelphia, PA : Lippincott-Raven, 1997 ; 2247-2255.

75. Gobbi G, Guerrini R. Childhood epilepsy with occipital spikes and other benign localization-related epilepsies. In : Engel JJ, Pedley T, eds. *Epilepsy : a comprehensive textbook*. Philadelphia, PA : Lippincott-Raven, 1997 : 2315-2326.

76. Aircadi J. Epiléptic syndromes in childhood. *Epilepsia*, 1988 ; 29 (suppl. 3) : 51-55.



VU

NANCY, le **07 novembre 2003**

Le Président de Thèse

Professeur **P. MONIN**

NANCY, **12 novembre 2003**

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

Professeur **P. NETTER**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **17 novembre 2003**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RESUME DE LA THESE

La classification internationale des syndromes épileptiques n'individualise actuellement que trois cadres nosologiques parmi les épilepsies partielles idiopathiques : l'épilepsie primaire de la lecture, l'épilepsie bénigne à pointes centro-temporales, l'épilepsie bénigne de l'enfance avec paroxysmes occipitaux.

Nous rapportons sept observations de patients suspects de convulsions infantiles familiales bénignes. Ce syndrome se manifeste par des crises partielles survenant en orages entre l'âge de 3 et 12 mois, voire 20. On retrouve dans cette forme de convulsions, un pourcentage de cas familiaux allant de 50 à 68 %. Cette pathologie est pharmaco-sensible et le pronostic est toujours excellent.

Connaître cette entité syndromique permet de rassurer très tôt les parents et selon les cas, de ne pas initier de traitement anti-convulsivant.

TITRE EN ANGLAIS

Benign infantile familial convulsions

THESE : MEDECINE GENERALE – ANNEE 2003

MOTS CLEFS

Convulsions bénignes – Enfant – Dyskinésies choréo-athétosiques paroxystiques

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex