

Le risque de survenue de l'épilepsie chez les prématurés

Risk of epilepsy in the preterm infant

Lemahafaka JG¹, Ramamonjirinirinatp², Rahamefy O³, Tehindrazanarivelo AD^{1,3}

1. Laboratoire des neurosciences et santé mentale Antsakaviro – Antananarivo
2. Service Pédiatrie, CHU Andrainjato – Fianarantsoa
3. USFR neurologie, CHU Befelatanana, Antananarivo

Auteur correspondant : LEMAHAFKA Jemissair Glorien

lemahafaka@gmail.com

RESUME

Introduction : La survenue de l'épilepsie durant la première année de la vie expose à des séquelles neurologiques. L'objectif de ce travail était d'établir le lien entre la naissance prématurée et la survenue ultérieure de l'épilepsie à travers nos deux populations d'étude.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective de type cas témoins effectuée au laboratoire des neurosciences et santé mentale Antsakaviro allant de janvier 2015 à janvier 2017. Nous avons pris comme cas tous les enfants âgés de 0 à 12 mois épileptiques et comparés avec les témoins qui ont été des enfants âgés de 0 à 12 mois non épileptiques dont les dossiers ont été pris de manière consécutive dans la base des données du laboratoire. L'antécédent de prématurité a été évalué dans les groupes cas et témoins.

Résultats : Nous avons pris 530 patients épileptiques connus âgés de 0 à 12 mois et 530 enfants âgés de 0 à 12 mois non épileptiques comme témoins. L'âge moyen était de 5,52 mois et le sex ratio de 1,5. Vingt deux pourcents étaient des prématurés (n = 97) et 81% non prématurés (n= 433). Chez les non épileptiques, 5,84% (n = 31) étaient des prématurés. Le fait d'être prématuré augmenterait 4 fois plus la survenue de l'épilepsie (OR : 3,6).

Conclusion : La prématurité représente un facteur de risque d'épilepsie au cours de la première année de la vie. Un suivi en neurologie des prématurés serait donc nécessaire afin de dépister la survenue de la maladie.

Mots clés : épilepsie, prématuré, facteurs de risque

ABSTRACT

Introduction: In the first year of life, epilepsy causes a serious neurological problem. Severe sequelae are possible in the preterm child with the cerebral immaturity. This study aims to establish the relationship between premature birth and the epilepsy through our two populations study.

Methods: This is a retrospective case-control study conducted at the Antsakaviro Neuroscience and Mental Health Laboratory from January 2015 to January 2017. We selected as cases all children aged 0 to 12 months old with epilepsy and compared them with control children aged 0 to 12 months without epilepsy in the laboratory of neurosciences and mental health.

Results: We have 530 epileptic patients aged 0-12 months and 530 children aged 0-12 months without epilepsy as controls. The average age was 5.52 months and the sex ratio was 1.5. Twenty-two percent were premature (n = 97) and 81% not premature (n = 433). Among non-epileptics 5.84% (n = 31) were premature. Being premature would increase the occurrence of epilepsy 4 times more (OR: 3.6).

Conclusion: Prematurity is a risk factor for epilepsy in the first year of life. A neurological oversight of premature is necessary to detect the epilepsy.

Key words: epilepsy, preterm, risk factors

INTRODUCTION

Les épilepsies sont un ensemble de syndromes et de maladies caractérisées par une prédisposition du cerveau à présenter des crises épileptiques et par les conséquences neurobiologiques (cognitive, psychologique et sociale) qui en découlent. La crise convulsive est l'expression d'une décharge électrique excessive, hypersynchrone des neurones dans les zones corticales. [1] L'épilepsie est la pathologie neurologique la plus rencontrée dans le monde après les céphalées. C'est une maladie universelle, ubiquitaire mais inégalitaire, car sa distribution selon l'âge, le sexe, la race et certains pays est différente. [2] Selon l'OMS, dans le monde entier, il existe plus de 50 millions d'épileptiques dont les 80% d'entre eux se trouvent dans les pays en voie de développement. Cette pathologie touche surtout les enfants. En effet, plus des 60% des épilepsies débutent avant l'âge de 20ans. [1] Sa survenue chez les prématurés est grave car pourrait entraver le développement psychomoteur de l'enfant et constitue une comorbidité redoutable de l'enfant surtout en absence de traitement précoce. De ce fait, nous avons conduit cette étude dont l'objectif était de mettre en évidence et estimer le lien entre la naissance prématurée et la survenue ultérieure de l'épilepsie chez les enfants de 0 à 1 an dans la population Malagasy

METHODES

Les participants dans cette étude étaient des enfants de 0 à 12 mois, épileptiques et non

épileptiques extraits au niveau de la base de données électroniques du Laboratoire de Neurosciences et santé mentale d'Antsakaviro. Il s'agit d'une étude rétrospective de type cas témoin, allant de janvier 2015 à janvier 2017.

Critères d'inclusion

Un cas se définissait par un enfant épileptique âgé de 0 à 12 mois issu d'un accouchement eutocique qui avait présenté au moins deux crises convulsives et/ou des anomalies électriques typiques d'une épilepsie à l'électroencéphalogramme (diagnostic électrique ou clinique). Le mode d'échantillonnage a été effectué de façon exhaustive.

Les témoins étaient des enfants âgés de 0 à 12 mois, non épileptiques, issus d'un accouchement normal du même genre sans pathologies neurologiques autres que l'épilepsie. L'antécédent de prématurité a été évalué chez les cas et les témoins.

Critères d'exclusion

Étaient exclus dans le groupe des cas tous les enfants qui remplissaient les critères mais avec des dossiers incomplets et ceux ayant eu des antécédents d'anoxie périnatale ainsi que d'autres troubles neurologiques.

Étaient exclus parmi les témoins, les enfants ayant eu des troubles neurologiques autres que l'épilepsie, des antécédents d'anoxie périnatale et tous les enfants dont les dossiers étaient incomplets.

Nous avons étudié la liaison entre la prématurité et l'épilepsie. La force de liaison était évaluée par l'odds ratio. Le logiciel Excel était utilisé pour le calcul et l'analyse des résultats.

RESULTATS

Sur 13257 patients vus au laboratoire des neurosciences et santé mentale Antsakaviro, nous avons 2149 enfants, âgés de 0 à 12 mois dont 828 étaient des épileptiques et 1321 non épileptiques. Nous avons retenus 530 épileptiques. Chaque épileptique était comparé avec un témoin non épileptique. Chez les cas, l'âge moyen était de 5,12 mois et il était de 7,81 mois chez les témoins. La prédominance masculine était retrouvée dont 60% des épileptiques et 55% des non épileptiques et le sex-ratio respectivement était de 1,4 et 1,2. Parmi les épileptiques âgés de 0 à 12 mois; 97 (18%) étaient des prématurés et 433 (82%) étaient nés à termes. Par contre chez les non épileptiques, seulement 31 (6%) étaient prématurés contre 499 (94%) nés à termes; avec un intervalle de confiance entre [2,35 – 5,51], une valeur de $p = 0,01$ et une spécificité à 95%. L'odds ratio était de 3,60 (Tableau I). La répartition selon l'âge gestationnel a révélé que 9 cas (9,2%) étaient des prématurés légers; 36 (37%) étaient des prématurés modérés, 47 (46%) étaient des grands prématurés et 7 (7,2%) étaient des très grands prématurés. Chez les témoins, 14 (45%) témoins étaient des prématurés légers, 10 (32%) étaient des prématurés modérés, 6 (19%) étaient des grands prématurés et 1 (3%) était très grands prématurés.

Selon les données électrocliniques, chez les cas, 67 (69%) étaient de type partielle, 26 (27%) présentaient une épilepsie de type absences et absences atypiques et 4 (4,12%) présentaient une épilepsie de type généralisée toniques. Chez les témoins, 18 (58%)

présentaient une épilepsie généralisée, 4 (13%) une d'épilepsie partielle, 9 (29%) d'une épilepsie partielle secondairement généralisée et aucune épilepsie de type absence n'a été diagnostiquée chez les témoins.

Tableau I: lien entre épilepsie et la naissance prématurée

	Cas Prématurés	Témoins Non prématurés
Épileptiques (530)	97 (18%)	433 (82%)
Non épileptiques (530)	31 (6%)	499 (94%)

L'odds ratio est de 3,60, intervalle de confiance entre [2,35 – 5,51], $p = 0,01$ spécificité à 95%

DISCUSSION

Cette étude avait pour objectif d'identifier le niveau de risque de survenue de l'épilepsie au Laboratoire des neurosciences et santé mentale (LNSM) Antsakaviro. L'étude cas-témoin a été choisie avec comparaison quasi-identiques c'est-à-dire même fourchette d'âge, même nombre, et chaque cas était comparé avec un témoin. Notre contrainte était qu'il s'agissait d'une population hospitalière et que notre étude était monocentrique mais notons que le LNSM Antsakaviro constitue un centre de référence

nationale pour la prise en charge de l'épilepsie et des maladies neurologiques.

Chez les cas, l'âge moyen était de 5,12 mois et de 7,81 mois chez les témoins. On peut dire que chez les prématurés, la survenue de l'épilepsie est plus précoce par rapport aux enfants nés à terme. L'immaturation cérébrale favorise la survenue de l'épilepsie. L'immaturation cérébrale ainsi que les répercussions cérébrales des différentes complications de la prématurité telles que les détresses respiratoires, l'apnée et les troubles métaboliques... pourraient contribuer dans la survenue de cette maladie. Ces complications s'avèrent d'autant plus importantes que la prématurité est grande et/ou avec d'autres complications médicales associées. [3-4]

La prédominance masculine était retrouvée dont 60% des épileptiques et 55% de non épileptiques dans notre population d'étude avec un sex-ratio respectif de 1,4 et de 1,2. Ceci est conforme à la littérature. Plusieurs enquêtes sur l'épilepsie, à des rares exceptions, ont montré une fréquence plus élevée dans le genre masculin. [2, 5]

Parmi les 530 épileptiques âgés de 0 à 12 mois ; 97 (18%) étaient des prématurés et 433 (82%) nés à terme. Par contre chez les non épileptiques, seulement 31 (6%) étaient prématurés contre 499 (94%) nés à terme. Avec un intervalle de confiance entre [2,35 – 5,51], une valeur de p à 0,01 et une spécificité à 95%. L'odds ratio était de 3,60. On peut dire que la prématurité augmenterait presque 4 fois la survenue de l'épilepsie. La prématurité est une anomalie de la maturation. En effet, elle entraîne potentiellement des troubles métaboliques

(hypothermie, hypoglycémie...). [6-7] Les études récentes sur l'animal ont montré que l'hypoglycémie était associée à une augmentation de la production de radicaux libres, à une inhibition de la maturation cellulaire et à l'induction de phénomènes apoptotiques dans le système nerveux central. La surproduction de glutamate et la cascade excitotoxique sont depuis longtemps suspectées dans la pathogénie des lésions cérébrales liées aux hypoglycémies. [6] Le glutamate en excès, après fixation sur des récepteurs membranaires, provoque l'ouverture des canaux ioniques, ce qui conduit à l'augmentation des taux intracellulaires de sodium et de calcium. Les conséquences de l'influx d'ions sont la dépolarisation, l'œdème cellulaire, l'activation d'enzymes cataboliques et l'induction de la cascade apoptotique. [4]

Chez les prématurés, les fonctions contrôlant l'adaptation de l'équilibre rénal, hydro-électrolytique et métabolique pendant la période postnatale ne sont pas efficaces. Le degré de cette mauvaise adaptation, traduit par des anomalies du bilan biologique, pourrait avoir un impact sur le devenir à court, moyen ou long terme du nouveau-né prématuré. Sur l'immaturation neurologique s'ajoute le mauvais fonctionnement des muscles respiratoires, la souplesse de la cage thoracique et la destruction par l'hypoxie du peu de surfactant synthétisé. [8-9] La souffrance cérébrale liée à une hypoxie entraîne un déséquilibre entre le neurotransmetteur excitateur et inhibiteur qui génère la crise. La tentative de réparation entraîne une formation de circuits neuronaux aberrants qui entraîne la répétition de la crise. [10-11]

L'épilepsie touche les prématurés et les enfants nés à termes mais elle est plus élevée chez les prématurés. Ceci pourrait s'expliquer par la prédominance de l'épilepsie chez l'enfant auxquelles s'ajoutent les désordres et complications des prématurés. Il est évident que l'épilepsie prédomine dans les âges extrêmes de la vie en particulier l'enfant et les sujets âgés. [12, 13]

Concernant l'âge gestationnel des prématurés, 9 (9,2%) étaient des prématurés légers, 36 (37%) étaient des prématurés modérés, 47 (46%) étaient des grands prématurés et 7 (7,2%) des très grands prématurés. Chez les témoins, 14 (45%) étaient des prématurés légers, 10 (32%) des prématurés modérés, 6 (19%) des grands prématurés et 1 (3%) des très grands prématurés. Le risque de l'épilepsie augmente la gravité de la prématurité. Le risque diminue avec le terme de la grossesse. En effet, il existe une immaturité cérébrale qui entraîne un déséquilibre entre neurotransmetteur excitateur (glutamate) et inhibiteur (GABA). Une surexpression de neurotransmetteur excitateur par la forte activité des récepteurs NMDA et NMPA associée à une baisse d'expression des neurotransmetteurs inhibiteurs rendent le cerveau des prématurés hyperexcitable. [10, 14-15] En Suède, une étude chez l'adulte issue d'une naissance prématurée, a révélé un risque de survenue de l'épilepsie de 4.98 avec intervalle de confiance 2.87–8.62 et spécificité à 95% si naissance entre 23 à 31 semaines d'aménorrhée. Le risque est de 1.98 si naissance entre 32 à 34 semaines d'aménorrhée (95% CI 1.26–3.13). Pour les naissances entre 32–34 semaines

d'aménorrhée, l'odds ratio était de 1.76 (95% CI 1.30–2.38) [15, 16].

Selon les données électrocliniques, chez les cas, 67 (69%) étaient de type partielle, 26 (27%) cas d'épilepsie de type absences et absences atypiques et 4 (4,12%) cas d'épilepsie de type généralisée toniques. Chez les témoins, 18 (58%) présentaient une épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, 4 (13%) étaient de type absence, 9 (29%) présentaient une épilepsie généralisée. On peut dire que chez l'enfant âgé de 0 à 12 mois, l'épilepsie généralisée est moins fréquente. La majorité d'épilepsie chez les cas et témoins était une épilepsie partielle. Ceci pourrait s'expliquer par l'insuffisance de l'arborisation des axones et dendrites ainsi que la myélinisation qui limitent la propagation des crises. [10, 12]

CONCLUSION

La prématurité constitue un facteur de survenue d'une épilepsie dans la première année de la vie. La prévention primaire est primordiale par un bon suivi de la grossesse afin de limiter les accouchements prématurés. Elle doit faire place au dépistage précoce de l'épilepsie chez les prématurés au cours de la première année de la vie afin d'améliorer le pronostic de la maladie.

REFERENCES

1. Tranchant C., Azulay J. P. ; Epilepsie de l'adulte ; le livre de l'interne neurologie, Lavoisier 2012;307–331
2. P. Jallon. Epidémiologie descriptive, facteurs de risque, et prévention des épilepsies ; *Encycl. Méd. chir neurologie* 2001;17-045-A-35
3. Mellier D. La prématurité : l'ouverture de problématiques nouvelles. In: *Enfance* 1999 ;1;3-11; doi : 10.3406/enfant.1999.3125
4. Haut S. R., Velískova J., Moshé S. L. ; Susceptibility of immature and adult brains to seizure effects ; *Lancet Neurol* 2004;3:608–17
5. Patel M., Li Q. Y.; Age dependence of seizure-induced oxidative stress. *Neuroscience* 2003;118:431–37.
6. Wayenberg J. L., Pardou A.; Les hypoglycémies modérées de l'enfant né prématurément : est-ce vraiment important ? *Arch Pediatr.* 2008;15;153-6
7. Castaigne V., Picone O., Frydman R. ; Accouchement du prématuré. ; *EMC Gyneco obs* 2005;5–035–A–30
8. Valleur D., Magny J. F., Rigourd V., Kieffer F. ; Le pronostic neurologique à moyen et long terme des prématurés d'âge gestationnel inférieur à 28 semaines d'aménorrhée ; *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004;33(suppl. au n°1):1S72-8
9. Crump C., Sundquist K., Winkleby M. A., Sundquist J. ; Preterm birth and risk of epilepsy in Swedish adults ; *Neurology* 2011;77:1376–82
10. Sun Y, Vestergaard M, Pedersen C. B., Christensen J., Basso O., Olsen J.; Gestational age, birth weight, intrauterine growth and the risk of epilepsy. *Am J Epidemiol* 2018;167;262–70
11. Yehezkel Ben-Ari, Holmes G. L.; Effects of seizures on developmental processes in the immature brain ; *Lancet Neurol* 2006;5:1055–63
12. Bahbiti Y. Moutaouakil F. Ouichou A. El Hessni A. Benazzouz B. Mesfioui A. Epilepsie : Electroencéphalogramme et Maturation Cérébrale ; *EJSR*; 2012;79(1)133-47
13. Mancini J. ; Maturation du système nerveux et technique de l'examen neurologique chez l'enfant. *Encycl méd chir* 2010;4-090-A-10.
14. Holmes G. L., Khazipov R., Ben-Ari Y.; New concepts in neonatal seizures. *Neuro Report* 2002;13:A3-8
15. Ben-Ari Y. Excitatory actions of gaba during development: the nature of the nurture. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:728–39.
16. Sylvie N., Tich T. ; Les crises d'épilepsie chez le nouveau-né : diagnostic et prise en charge : *mt pédiatrie*, 2006;9(6)269–74