

ULG, FACULTE DE MEDECINE

Neurologie développementale

master complémentaire en pédiatrie

Professeur Oreste Battisti

Toute personne est en développement, l'enfant lui l'est fortement sur le plan physique et émotif.

Depuis plus de 10 ans, une société de « Pédiatrie comportementale et développementale ou Developmental and Behavioral Pediatrics » est ainsi venue s'ajouter faisant ainsi une spécialité à part entière mais aussi jonctionnelle entre la pédiatrie neurologique et la psychiâtrie infanto-juvénile.

Le Développement psychomoteur et l' examen neurologique de l'Enfant

Introduction

Le but de ces examens systématiques est double: le plus souvent, il permet de rassurer les parents sur le développement neurologique de leur enfant. Parfois, il met en évidence un décalage des acquisitions psychomotrices, associé ou non à des signes neurologiques. Le dépistage d'anomalies du développement cérébral tôt dans la vie de l'enfant, permet une prise en charge précoce de l'enfant et sa famille.

Modalités de l'examen clinique

L'évaluation du développement demande une coopération parfaite de l'enfant. Il faut donc le laisser en sécurité, dans les bras de sa mère, et commencer l'examen par des jeux en réservant l'examen neurologique plus formel et l'examen général à une phase ultérieure de la consultation.

1 L'examen du nourrisson (0 à 3 ans)

1.1 Technique d'examen :

Il faut d'abord dialoguer avec les parents, les interroger sur les antécédents familiaux, sur le déroulement de la grossesse, sur les conditions de l'accouchement, les questionner sur les réalisations de l'enfant. En s'aidant du carnet de santé, les principales étapes du développement sont repérées dans le temps (par exemple, sourire-réponse à 2 mois, tenue assise sans appui à 7 mois, marche à 12 mois...). Pendant tout le temps de l'entretien, l'enfant est observé, puis le premier contact commence sous forme de jeu, alors que l'enfant est toujours habillé et "en sécurité" sur les genoux de sa mère. La pièce d'examen doit être calme, sans intervention extérieure pendant le temps de la consultation. L'examineur utilise un petit matériel (cubes en bois, une pièce de monnaie, une bouteille contenant une pastille colorée, un imagier). Ce matériel, préparé à l'avance, est toujours le même pour que l'examineur en ait l'habitude et puisse comparer les réactions des enfants. A partir de l'âge de 6 mois, l'examen commence par une phase de mise en confiance, par exemple en proposant à l'enfant un cube coloré posé devant lui, sur la main de l'examineur. Lorsque le nourrisson a accepté de le prendre, de le manipuler, puis à partir de 8-10 mois d'établir un échange avec l'examineur, l'évaluation peut commencer.

L'observation porte également sur :

(1) comment l'enfant fixe-t-il ? suit-il du regard dans les deux directions ? Essaie-t-il d'attraper l'objet qu'on lui propose ? Le mouvement est-il libre, précis ? Utilise-t-il indifféremment la main droite et la main gauche ? (une latéralisation à cet âge est anormale et doit faire rechercher une anomalie). La saisie des petits objets se fait-elle par une pince doigt-paume, doigt-pouce ou pouce-index ?

(2) Le contact avec le nourrisson est-il bon ? sourit-il, s'intéresse-t-il à ce qui l'entoure ou, au contraire, reste-t-il indifférent, passif ? Peut-on capter son attention de façon durable ou existe-t-il une hyperactivité ?

(3) Evaluation de l'audition : la réaction aux stimuli auditifs (voix, clochette) est repérée, chez le nouveau-né, par une modification de la succion, l'ouverture des yeux ou de la bouche, une brève immobilisation. Chez le nourrisson, la réaction au

bruit est plus facile à repérer, une rotation de la tête vers la source sonore est observée à partir de l'âge de trois mois.

1.2 Les moments à retenir

Elles sont indiquées sur le **test de Denver**. Les principales acquisitions de l'enfant y sont classées en quatre rubriques : motricité globale, motricité fine, langage et contact social. Le test de Denver est facile à utiliser chez le nourrisson puis chez l'enfant, jusqu'à 5-6 ans. Il permet une évaluation rapide (possible au cours d'une simple consultation) et sert ainsi au dépistage.

Dans la réalisation de chaque épreuve, il existe une variation individuelle normale, indiquée dans le tableau par la taille du rectangle. Le rectangle débute à l'âge auquel 25% de la population passe l'épreuve, le tiret correspond à l'âge où 50% de la population passe l'épreuve, le début du grisé correspond à 75% de la population et la fin du rectangle à 90% de la population. Avant d'examiner l'enfant, il faut tirer un trait au niveau de son âge chronologique. Les épreuves proposées sont celles situées directement à gauche de ce trait, c'est-à-dire celles que réussissent 90% des enfants de son âge, puis des épreuves plus "difficiles", correspondant à son âge chronologique, sont proposées. Le test de Denver considère acquises les performances désignées par ®, rapportées par les parents au cours de l'interrogatoire. A la fin de l'évaluation, on peut déterminer si l'enfant a des acquisitions en rapport avec son âge chronologique ou si elles sont décalées et dans ce cas, chiffrer le retard.

Certains repères chronologiques sont importants à retenir :

- **0 à 3 mois** : sourire-réponse, suivi de l'objet dans les deux directions de l'espace, tenue de la tête, ouverture des mains.

- **3 à 6 mois** : intérêt pour les objets, rire, gazouillis, l'évolution du tonus axial et périphérique se poursuit selon un gradient céphalo-caudal

Tête ----> Cou -----> Ceinture scapulaire ----> Tronc -----> Ceinture pelvienne
Membres supérieurs Membres inférieurs

- **6 à 9 mois** : le nourrisson porte les objets ou un gâteau à la bouche, manipule les cubes d'une main dans l'autre, dit des bisyllabismes (ba-ba, ta-ta, pa-pa +), tient assis sans appui. Sur le plan comportemental, l'enfant quitte la période symbiotique où il ne se distingue pas de ce qui l'entoure, pour entrer dans la période dyatique où il se perçoit comme distinct de l'environnement et notamment de sa mère.

L'enfant est timide avec les inconnus, par exemple l'examineur (notion d'angoisse de l'étranger), supporte mal la séparation avec sa mère. Il s'attache souvent à un objet (bout de tissu, peluche...) dont l'odeur, la douceur la chaleur rappelle certaines qualités maternelles et permettent de mieux tolérer la séparation, c'est "l'objet transitionnel". Cependant, les expériences de séparation prolongée ou répétée sans substitut maternel stable peuvent conduire à un état dépressif grave ou "dépression anaclitique du nourrisson".

- **9 à 12 mois** : évolution de la pince pour saisir les petits objets ou la pièce de monnaie (8-10 mois : pince pouce-doigt, 10-13 mois : pouce pouce-index), notion de permanence de l'objet (acquise vers 10 mois) : l'enfant va chercher l'objet caché sous un tissu ou dans la main de l'examineur, l'enfant tient debout contre appui, s'assoit et se met debout seul. La compréhension verbale, plus encore que le langage, évoluent. L'enfant comprend certaines séquences reliées à une situation vécue (au revoir, bravo, donne), dit "papa" "maman" de façon dirigée.

- **12 à 18 mois** : le langage apparaît: d'abord sous la forme de mots séparés, "mot

phrase" qui peut prendre plusieurs sens, par exemple "maman" peut désigner la personne mais aussi le sac, les chaussures... de maman. Les mots sont ensuite groupés deux à deux. Développement de l'autonomie dans certains gestes (boire au verre, utilisation de la cuillère...), sur l'acquisition de la marche. L'enfant découvre son corps : il aime regarder son image dans le miroir (stade du miroir de J. Lacan), peut montrer son nez, bouche... à la demande.

- **18 mois à 2 ans** : poursuite de l'acquisition de l'autonomie, suit des ordres simples, habilité accrue dans la réalisation de tour de cubes, comprend comment sortir la pastille de la bouteille en la retournant. Pour atteindre son but, il passe progressivement de la solution empirique à la solution réfléchie. C'est la fonction "sémiotique" qui associe quelque chose de concret à un symbole.

- **2 à 3 ans** : l'enfant est maintenant très autonome dans ses déplacements, se déshabille seul et commence à enfiler les vêtements. Acquisition de la propreté de jour. Commence à utiliser un crayon. Le langage s'enrichit, fait de courtes phrases, le "je" apparaît vers 3 ans. La fonction sémiotique avec l'accès aux symboles se renforce. Cela se traduit par l'imitation différée dans le jeu avec les poupées, les voitures..., les jeux symboliques comme l'avion représenté par deux bouts de bois croisés.

L'affectivité définie par le domaine des sentiments dans la relation à soi et aux autres a été particulièrement étudiée par les psychanalystes. Plusieurs stades ont été définis en fonction de la zone "érogène" prédominante et la fonction physiologique associée.

- **Entre 0 et 18 mois**, c'est le stade oral. Le plaisir est lié à l'alimentation et à ce qui l'accompagne, les conflits s'expriment autour de la nourriture engloutie, refusée...

- **Entre 18 mois et 3 ans**, c'est le stade anal qui symbolise la période d'éducation sphinctérienne avec ses plaisirs (celui de retenir ou d'expulser, d'être propre ou sale) et ses conflits avec l'entourage. Cette période est aussi celle de l'opposition de l'enfant face aux interdictions parentales qu'il découvre. Elle se traduit par le "NON", les colères parfois impressionnantes (se roule à terre, spasme du sanglot...).

1.3 Examen neurologique formel

Quelque soit l'âge de l'enfant, il faut tester :

- Le maintien postural : tient-il sa tête, son tronc ? Résiste-t-il à une poussée latérale, à la pesanteur lors des manoeuvres de suspension verticales ou latérales (prise de l'enfant dans la main de l'examineur en position ventrale, sur le coté droit puis gauche, sur le dos) ?

- Se retourne-t-il dans son lit, tient-il assis, debout ?

- Les membres sont-ils souples ou raides (il faut palper les tendons, les muscles au repos et lors de la mobilisation passive lente et rapide) ?

- Quelle est l'évolution du périmètre crânien, y-a-t-il un souffle intracrânien, l'enfant réagit-il au bruit, à la lumière ? Les réflexes ostéo-tendineux sont-ils présents ?

- Enfin, il ne faut pas oublier l'examen général, et en particulier la recherche d'une hépatomégalie, d'une splénomégalie (évoquant une maladie de surcharge), la recherche de taches cutanées (évoquant une phacomatose).

Particularités de l'examen neurologique du nouveau-né .

1.4 Cas particulier du grand prématuré

L'examen des réflexes archaïques est plus informatif chez le prématuré que chez l'enfant né à terme. Ils participent à l'évaluation du niveau de maturation de l'enfant.

Dans les premières semaines de vie, l'évaluation du grand prématuré doit tenir compte de l'immaturité cérébrale, et fait intervenir la notion d'âge corrigé, c'est à dire d'âge de l'enfant à partir du début de la grossesse.

Le "rattrapage" de développement avec les enfants nés à terme se fait le plus souvent entre le 3ème et le 6ème mois de vie. A la fin du deuxième semestre de vie, l'ancien prématuré doit accomplir les mêmes performances, aux mêmes dates, que l'enfant né à terme.

2 Examen du jeune enfant (3 à 6 ans)

C'est l'âge du dépistage des retards mentaux modérés et des troubles de la personnalité. Il est important de les repérer tôt dans la vie de l'enfant afin de conseiller les parents pour le début de la scolarité de l'enfant. Une intégration en maternelle est souvent possible. Par contre, il faut évaluer les capacités de l'enfant à entrer en primaire, parfois avec une aide adaptée, afin d'éviter les situations d'échecs, préjudiciables au développement de l'enfant.

2.1 Technique d'examen

L'examen de dépistage se fait, après mise en confiance de l'enfant. Il est très utile de demander à voir les réalisations faites à l'école maternelle. L'essentiel de l'évaluation repose sur le langage, le graphisme, l'autonomie dans les gestes de la vie courante.

Le comportement de l'enfant est observé pendant tout le temps de la consultation. Peut-il maintenir son attention ou, au contraire, passe-t-il sans arrêt d'une activité à l'autre. S'intéresse-t-il aux objets qu'on lui propose ou les jette-t-il immédiatement à terre ? Il est également important de se faire préciser sa capacité à construire un jeu seul ou avec les autres. A-t-il des jeux répétitifs (éteindre et allumer la lumière, tourner les robinets d'eau...) évocateurs de troubles de la personnalité.

2.2 Les dates à retenir

- **Graphisme** : de façon schématique, on peut retenir qu'un rond est réalisé vers 3 ans, une croix vers 3 ans 1/2, un carré sur démonstration vers 4 ans, un triangle vers 5 ans, un losange vers 6 ans (entrée en C.P.). Le dessin du bonhomme est également très utile : bonhomme têtard vers 3 ans 1/2-4 ans. Le bonhomme à 5 parties distinctes vers 4 ans-4 ans 1/2, puis il s'enrichit de détails. Le profil apparaît vers 6 ans. La latéralisation s'acquiert entre 3 ans 1/2 et 4 ans 1/2 pour la main et le pied.

- **Langage** : le langage devient riche et informatif à partir de 3 ans 1/2, les couleurs sont connues vers 4 ans, la sériation chronologique et en taille commence à être maîtrisée entre 4 et 5 ans.

- **Autonomie** : l'enfant de déshabille vers 3 ans, s'habille seul vers 4 ans 1/2-5 ans, y compris les boutons. Le noeud de lacets est acquis vers 6-7 ans.

- **Affectivité-Intelligence** : c'est l'âge de la pensée pré-opératoire, caractérisée par :

- **La curiosité**, l'âge du Pourquoi ? qui traduit plus une recherche de règles et d'affirmations que d'explications. Tout à une raison d'être, même artificielle,

le hasard n'existe pas (finalisme).

- **La pensée magique et l'animisme** : chaque chose est vivante et douée d'intention bonne ou mauvaise. Parallèlement, se développe le sens moral par intériorisation des interdits parentaux, apparition du "surmoi".
- **L'intuition** : "c'est comme ça",
- **L'égoïsme** : l'enfant n'est pas ouvert à la pensée des autres, les règles générales ne sont que les siennes propres.

Sur le plan affectif, c'est la période du complexe d'Œdipe. La découverte de la différence des sexes permet à l'enfant de se définir comme être sexué. Le plaisir est associé à la stimulation de la zone sexuelle (masturbation), le conflit existe avec le parent du même sexe qu'il perçoit comme un rival dans l'amour pour le parent de sexe opposé. Le conflit oedipien engendre "l'angoisse de castration" : l'enfant imagine que la fille a été privée de pénis par punition venant du père, d'où le nom de stade Phallique donné à cette période.

3 Examen de l'enfant de 6 -10 ans

L'évaluation de l'enfant plus âgé est plus difficile et requiert souvent la réalisation de tests standardisés qui ne peuvent être pratiqués que par des examinateurs entraînés (test de WPPSI, WISC, Benton...)

Une première approche, très comparable à celle de l'enfant de 3 à 6 ans, peut être effectuée. Le recueil des informations apportées par les réalisations scolaires est ici très important. Le comportement de l'enfant est évalué lors de la consultation mais aussi à la maison (d'après les parents), à l'école (d'après ses professeurs).

L'enfant est maintenant capable de raisonnements logiques, il s'ouvre à l'extérieur : c'est l'âge de raison. Sur le plan affectif, les conflits antérieurs s'apaisent : c'est la phase de latence.

L'examen clinique neurologique somatique est proche de celui de l'adulte.

4 L'adolescence

Ce processus de passage de l'enfance à l'âge adulte prend souvent l'aspect d'une crise aiguë, difficile mais maturante.

Les transformations corporelles dotent l'adolescent d'un corps adulte, sexuellement compétent, d'où le nom de stade génital donné à cette période. La dissociation entre la maturité physiologique d'adulte et le statut social intermédiaire (il n'est plus un enfant mais pas encore un adulte) entraîne une réactivation de tous les conflits antérieurs et une fragilité à la dépression.

Le jeune doit définir **une nouvelle relation à soi-même** (narcissisme) pour apprivoiser ce corps transformé, **une nouvelle relation aux autres** :

- quitter le milieu familial réactive les angoisses d'abandon et les attitudes d'opposition aux parents. L'identification à un personnage extra-familial comme un chanteur à la mode prend le relais de l'identification parentale.

- s'intégrer à la société ce qui passe souvent par l'intégration à un groupe de pairs (phénomène de bandes) pour s'autonomiser et se différencier du modèle social adulte, assumer son état d'homme ou de femme sexuellement mature en découvrant les émois amoureux.

Le mode de raisonnement évolue, il devient hypothético-déductif, capable de considérer le réel comme une facette du possible. L'adolescent recherche les règles universelles, est attiré par les théories (parfois éloignées de la réalité), est capable de réintroduire les sentiments dans la pensée (d'où les passions irraisonnées aussi

intenses que fugace). La logique ne s'applique pas seulement aux faits concrets mais aussi aux idées, aux notions abstraites (philosophie, éthique...). C'est la période des opérations formelles. Ce changement s'opère habituellement en classe de 4ème, au moment de la notion mathématique de variable et d'équations avec inconnues.

L'examen neurologique somatique est comparable à celui de l'adulte

Conduite à tenir lors de la constatation d'un retard du développement psychomoteur

Trois questions essentielles doivent être analysées devant la constatation d'un retard psychomoteur.

2.1 Le retard est-il certain ?

Soit le retard est majeur, et il est aisé de l'affirmer.

Soit le retard est modéré ou l'enfant très jeune. Il est alors nécessaire de revoir l'enfant un à deux mois plus tard avant de conclure qu'il existe un retard psychomoteur. Après ce deuxième examen, le retard de l'enfant sera abordé et analysé avec ses parents.

2.2 Le retard est-il homogène ?

Le plus souvent, l'enfant présente un retard homogène dans toutes les rubriques du test (motricité globale, motricité fine, langage, contact social).

Parfois, il existe un retard hétérogène. L'enfant échoue exclusivement certaines épreuves du test, par exemple :

- Un retard moteur isolé évoque une pathologie musculaire, du nerf périphérique, ou plus rarement de la corne antérieure.
- Un retard isolé de langage doit faire rechercher une surdité. Un audiogramme et, éventuellement un test des potentiels évoqués auditifs, doivent être effectués si l'enfant n'a pas acquis le langage à l'âge de trois ans.
- Une grande dispersion dans les acquis de l'enfant, souvent associée à des difficultés comportementales évoque un trouble de la personnalité.
- Une mauvaise manipulation des objets, parfois associée à des mouvements anormaux des yeux doit faire rechercher un trouble grave de la vision.

2.3 Le retard est-il nouveau ?

Il s'agit de la question la plus difficile mais aussi de la plus importante. Elle nécessite un interrogatoire très précis des parents, en s'aidant des repères de développement notés sur le carnet de santé (les examens systématiques doivent être remplis avec objectivité et sans complaisance).

Le plus souvent, le retard est ancien. L'enfant fait des acquisitions lentes mais régulières évoquant une pathologie fixée.

L'existence d'une période de parfaite normalité (notion d'intervalle libre) précédant l'apparition des troubles évoque une pathologie évolutive.

Cependant, les pièges sont nombreux. Par exemple, une encéphalopathie fixée modérée peut se compliquer secondairement d'une épilepsie et peut ainsi être prise pour une pathologie évolutive. De même, certaines pathologies évolutives ont un intervalle libre extrêmement bref, difficile à repérer.

Conclusion

L'appréciation du niveau de développement psychomoteur de l'enfant est relativement aisé si le médecin en prend l'habitude, c'est-à-dire s'il le fait de façon

très systématique. Le résultat de cette approche clinique est important puisqu'il permet des actions d'aide à l'enfant handicapé.

Conduite à tenir devant la constatation d'un retard psychomoteur et intellectuel

Le retard des acquisitions psychomotrices est le handicap le moins bien reconnu par les médecins. Il ne pourra être mis en évidence que si le médecin a acquis, pour chaque âge, des repères précis de développement normal. Le dépistage d'anomalies du développement cérébral tôt dans la vie de l'enfant permet une prise en charge précoce de l'enfant et de sa famille.

1 Reconnaître et affirmer le retard psychomoteur

L'évaluation du développement demande une coopération parfaite de l'enfant. Il faut donc le laisser en sécurité, dans les bras de sa mère, et commencer l'examen par des jeux en réservant l'examen neurologique plus formel et l'examen général à une phase ultérieure de la consultation.

1.1 L'examen du nourrisson (0 à 3 ans)

1.1.1 Technique d'examen :

Il faut d'abord dialoguer avec les parents, les interroger sur les antécédents familiaux, sur le déroulement de la grossesse, sur les conditions de l'accouchement, les questionner sur les réalisations de l'enfant. En s'aidant du carnet de santé, les principales étapes du développement sont repérées dans le temps (par exemple, sourire-réponse à 2 mois, tenue assise sans appui à 9 mois, marche à 12 mois...). Pendant tout le temps de l'entretien, l'enfant est observé, puis le premier contact commence sous forme de jeu, alors que l'enfant est toujours habillé et "en sécurité" sur les genoux de sa mère. La pièce d'examen doit être calme, sans intervention extérieure pendant le temps de la consultation. L'examineur utilise un petit matériel (cubes en bois, une pièce de monnaie, une bouteille contenant une pastille colorée, un imagier). Ce matériel, préparé à l'avance, est toujours le même pour que l'examineur en ait l'habitude et puisse comparer les réactions des enfants. A partir de l'âge de 6 mois, l'examen commence par une phase de mise en confiance, par exemple en proposant à l'enfant un cube coloré posé devant lui, sur la main de l'examineur. Lorsque le nourrisson a accepté de le prendre, de le manipuler, puis à partir de 8-10 mois d'établir un échange avec l'examineur, l'évaluation peut commencer.

L'observation porte également sur : (1) comment l'enfant fixe-t-il ? suit-il du regard dans les deux directions ? Essaie-t-il d'attraper l'objet qu'on lui propose ? Le mouvement est-il libre, précis ? Utilise-t-il indifféremment la main droite et la main gauche ? (une latéralisation à cet âge est anormale et doit faire rechercher une anomalie). La saisie des petits objets se fait-elle par une pince doigt-paume, doigt-pouce ou pouce-index ? (2) Le contact avec le nourrisson est-il bon ? sourit-il, s'intéresse-t-il à ce qui l'entoure ou, au contraire, reste-t-il indifférent, passif ? Peut-on capter son attention de façon durable ou existe-t-il une hyperactivité ? (3) Evaluation de l'audition: la réaction aux stimuli auditifs (voix, clochette, jeux

sonores de Moatti) est repérée, chez le nouveau-né, par une modification de la succion, l'ouverture des yeux ou de la bouche, une brève immobilisation. Chez le nourrisson, la réaction au bruit est plus facile à repérer, une rotation de la tête vers la source sonore est observée à partir de l'âge de trois mois.

1.1.2 Les dates à retenir

Elles sont indiquées sur le test ci-joint, traduction du **test de Denver**. Les principales acquisitions de l'enfant y sont classées en quatre rubriques : motricité globale, motricité fine, langage et contact social. Le test de Denver est facile à utiliser chez le nourrisson puis chez l'enfant, jusqu'à 5-6 ans. Il permet une évaluation rapide (possible au cours d'une simple consultation) et sert ainsi au dépistage.

Dans la réalisation de chaque épreuve, il existe une variation individuelle normale, indiquée dans le tableau par la taille du rectangle. Le rectangle débute à l'âge auquel 25% de la population passe l'épreuve, le tiret correspond à l'âge où 50% de la population passe l'épreuve, le début du grisé correspond à 75% de la population et la fin du rectangle à 90% de la population. Avant d'examiner l'enfant, il faut tirer un trait au niveau de son âge chronologique. Les épreuves proposées sont celles situées directement à gauche de ce trait, c'est à dire celles que réussissent 90% des enfants de son âge, puis des épreuves plus "difficiles", correspondant à son âge chronologique, sont proposées. Le test de Denver considère acquises les performances désignées par ®, rapportées par les parents au cours de l'interrogatoire. A la fin de l'évaluation, on peut déterminer si l'enfant a des acquisitions en rapport avec son âge chronologique ou si elles sont décalées et dans ce cas, chiffrer le retard.

Certains repères chronologiques sont importants à retenir :

- **0 à 3 mois** : sourire-réponse, suivi de l'objet dans les deux directions de l'espace, tenue de la tête, ouverture des mains.
- **3 à 6 mois** : intérêt pour les objets, rire, gazouillis, l'évolution du tonus axial et périphérique se poursuit selon un gradient céphalo-caudal.
- **6 à 9 mois** : le nourrisson porte les objets ou un gâteau à la bouche, manipule les cubes d'une main dans l'autre, dit des bisyllabismes (ba-ba, ta-ta, pa-pa ...), tiend assis sans appui. Sur le plan comportemental, l'enfant quitte la période symbiotique ou il ne se distingue pas de ce qui l'entoure, pour entrer dans la période dyatique ou il se perçoit comme distinct de l'environnement et notamment de sa mère. L'enfant est timide avec les inconnus, par exemple l'examineur (notion d'angoisse de l'étranger), supporte mal la séparation avec sa mère.
- **9 à 12 mois** : évolution de la pince pour saisir les petits objets ou la pièce de monnaie (8-10 mois : pince pouce-doigt, 10-13 mois : pouce pouce-index), notion de permanence de l'objet (acquise vers 10 mois) : l'enfant va chercher l'objet caché sous un tissu ou dans la main de l'examineur, l'enfant tient debout contre appui, s'assoit et se met debout seul. La compréhension verbale, plus encore que le langage, évoluent. L'enfant comprend certaines séquences reliées à une situation vécue (au revoir, bravo, donne), dit "papa" "maman" de façon dirigée.
- **12 à 18 mois** : le langage apparaît : d'abord sous la forme de mots séparés, "mot phrase" qui peut prendre plusieurs sens, par exemple "maman" peut

désigner la personne mais aussi le sac, les chaussures... de maman. Les mots sont ensuite groupés deux à deux. Développement de l'autonomie dans certains gestes (boire au verre, utilisation de la cuillère...), sur l'acquisition de la marche. L'enfant découvre son corps : il aime regarder son image dans le miroir (stade du miroir de J. Lacan), peut montrer son nez, sa bouche... à la demande.

- **18 mois à 2 ans** : poursuite de l'acquisition de l'autonomie, suit des ordres simples, habileté accrue dans la réalisation de tour de cubes, comprend comment sortir la pastille de la bouteille en la retournant. Pour atteindre son but, il passe progressivement de la solution empirique à la solution réfléchie. C'est la fonction "sémiotique" qui associe quelque chose de concret à un symbole.
- **2 à 3 ans** : l'enfant est maintenant très autonome dans ses déplacements, se déhabille seul et commence à enfiler les vêtements. Acquisition de la propreté de jour. Commence à utiliser un crayon. Le langage s'enrichit, fait de courtes phrases, le "je" apparaît vers 3 ans. La fonction sémiotique avec l'accès aux symboles se renforce. Cela se traduit par l'imitation différée dans le jeu avec les poupées, les voitures..., les jeux symboliques comme l'avion représenté par deux bouts de bois croisés.

1.1.3 Examen neurologique formel

Quelques soit l'âge de l'enfant, il faut tester : (a) le maintien postural : tient-il sa tête, son tronc ? Résiste-t-il à une poussée latérale, à la pesanteur lors des manœuvres de suspension verticales ou latérales (prise de l'enfant dans la main de l'examineur en position ventrale, sur le côté droit puis gauche, sur le dos) ? (b) Se retourne-t-il dans son lit, tient-il assis, debout ? (c) les membres sont-ils souples ou raides (il faut palper les tendons, les muscles au repos et lors de la mobilisation passive lente et rapide). (d) Quelle est l'évolution du périmètre crânien, y-a-t-il un souffle intracrânien, l'enfant réagit-il au bruit, à la lumière ? Les réflexes ostéo-tendineux sont-ils présents ? (e) Enfin, il ne faut pas oublier l'examen général, et en particulier la recherche d'une hépatomégalie, d'une splénomégalie (évoquant une maladie de surcharge), la recherche de taches cutanées (évoquant une phacomatose)

1.1.4 Cas particulier du grand prématuré

L'examen des réflexes archaïques est plus informatif chez le prématuré que chez l'enfant né à terme. Ils participent à l'évaluation du niveau de maturation de l'enfant.

Dans les premières semaines de vie, l'évaluation du grand prématuré doit tenir compte de l'immaturité cérébrale, et fait intervenir la notion d'âge corrigé, c'est à dire d'âge de l'enfant à partir du début de la grossesse.

Le "rattrapage" de développement avec les enfants nés à terme se fait le plus souvent entre le 3ème et le 6ème mois de vie. A la fin du deuxième semestre de vie, l'ancien prématuré doit accomplir les mêmes performances, aux mêmes dates, que l'enfant né à terme.

1.2 Examen du jeune enfant (3 à 6 ans)

C'est l'âge du dépistage des retards mentaux modérés et des troubles de la personnalité. Il est important de les repérer tôt dans la vie de l'enfant afin de conseiller les parents pour le début de la scolarité de l'enfant. Une intégration en

maternelle est souvent possible. Par contre, il faut évaluer les capacités de l'enfant à entrer en primaire, parfois avec une aide adaptée, afin d'éviter les situations d'échecs, préjudiciables au développement de l'enfant.

1.2.1 Technique d'examen

L'examen de dépistage se fait, après mise en confiance de l'enfant. Il est très utile de demander à voir les réalisations faites à l'école maternelle. L'essentiel de l'évaluation repose sur le langage, le graphisme, l'autonomie dans les gestes de la vie courante.

Le comportement de l'enfant est observé pendant tout le temps de la consultation. Peut-il maintenir son attention ou, au contraire, passe-t-il sans arrêt d'une activité à l'autre. S'intéresse-t-il aux objets qu'on lui propose ou les jette-t-il immédiatement à terre ? Il est également important de se faire préciser sa capacité à construire un jeu seul ou avec les autres. A-t-il des jeux répétitifs (éteindre et allumer la lumière, tourner les robinets d'eau...) évocateurs de troubles de la personnalité.

1.2.2 Les dates à retenir

- **Graphisme** : de façon schématique, on peut retenir qu'un rond est réalisé vers 3 ans, une croix vers 3 ans 1/2, un carré sur démonstration vers 4 ans, un triangle vers 5 ans, un losange vers 6 ans (entrée en CP). Le dessin du bonhomme est également très utile: bonhomme têtard vers 3 ans 1/2-4 ans. Le bonhomme à 5 parties distinctes vers 4 ans-4 ans1/2, puis il s'enrichit de détails. Le profil apparaît vers 6 ans. La latéralisation s'acquiert entre 3 ans1/2 et 4 ans1/2 pour la main et le pied.

- **Langage** : le langage devient riche et informatif à partir de 3 ans 1/2, les couleurs sont connues vers 4 ans, la sériation chronologique et en taille commence à être maîtrisée entre 4 et 5 ans.

- **Autonomie** : l'enfant se déshabille vers 3 ans, s'habille seul vers 4 ans 1/2-5 ans, y compris les boutons. Le nœud de lacets est acquis vers 6-7 ans.

- **Affectivité-Intelligence** : c'est l'âge de la pensée pré-opératoire, caractérisée par (1) la curiosité, l'âge du Pourquoi ? qui traduit plus une recherche de règles et d'affirmations que d'explications. Tout à une raison d'être, même artificielle, le hasard n'existe pas (finalisme). (2) La pensée magique et l'animisme : chaque chose est vivante et douée d'intention bonne ou mauvaise. Parallèlement, se développe le sens moral par intériorisation des interdits parentaux, apparition du "surmoi". (3) L'intuition : "c'est comme ça", (4) l'égoïsme : l'enfant n'est pas ouvert à la pensée des autres, les règles générales ne sont que les siennes propres.

1.3 Examen de l'enfant de 6-10 ans

L'évaluation de l'enfant plus âgé est plus difficile et requiert souvent la réalisation de tests standardisés qui ne peuvent être pratiqués que par des examinateurs entraînés (test de WPPSI, WISC, Benton...)

Une première approche, très comparable à celle de l'enfant de 3 à 6 ans, peut être effectuée. Le recueil des informations apportées par les réalisations scolaires est ici très important. Le comportement de l'enfant est évalué lors de la consultation mais aussi à la maison (d'après les parents), à l'école (d'après ses professeurs).

L'enfant est maintenant capable de raisonnements logiques, il s'ouvre à l'extérieur: c'est l'âge de raison. Sur le plan affectif, les conflits antérieurs s'apaisent: c'est la phase de latence.

L'examen clinique neurologique et somatique est proche de celui réalisé chez l'adulte.

2 Conduite à tenir lors de la constatation d'un retard de développement psychomoteur

Trois questions essentielles doivent être analysées devant la constatation d'un retard psycho-moteur.

2.1 Le retard est-il certain ?

Soit le retard est majeur, et il est aisé de l'affirmer.
Soit le retard est modéré ou l'enfant très jeune. Il est alors nécessaire de revoir l'enfant un à deux mois plus tard avant de conclure qu'il existe un retard psycho-moteur. Après ce deuxième examen, le retard de l'enfant sera abordé et analysé avec ses parents.

2.2 Le retard est-il homogène ?

Le plus souvent, l'enfant présente un retard homogène dans toutes les rubriques du test (motricité globale, motricité fine, langage, contact social).

Parfois, il existe un retard hétérogène. L'enfant échoue exclusivement à certaines épreuves du test, par exemple :

- Un retard moteur isolé évoque une pathologie musculaire, du nerf périphérique, ou de la corne antérieure.
- Un retard isolé de langage doit faire rechercher une surdité. Un audiogramme et, éventuellement une étude des potentiels évoqués auditifs, sont effectués si l'enfant n'a pas acquis le langage à l'âge de trois ans.
- Une grande dispersion dans les acquis de l'enfant, souvent associée à des difficultés comportementales évoque un trouble de la personnalité.
- Une mauvaise manipulation des objets, parfois associée à des mouvements anormaux des yeux doit faire rechercher un trouble grave de la vision

2.3 Le retard est-il nouveau ?

La réponse à cette question est difficile mais fondamentale car elle va guider le choix des examens complémentaires. Il faut pour y répondre un interrogatoire très précis des parents, en s'aidant des repères de développement notés sur le carnet de santé (les examens systématiques doivent être remplis avec objectivité et sans complaisance)

2.3.1 Un retard psychomoteur ancien avec des acquisitions lentes, régulières évoque une pathologie cérébrale fixée

C'est le tableau le plus souvent rencontré. L'interrogatoire recherche une pathologie de la grossesse (HTA, prise de toxiques, infection), une hypotrophie avec microcéphalie présents dès la naissance, une méningite ou méningo-encéphalite, un traumatisme crânien ... dans les premiers mois ou années de vie. L'enfant présente habituellement un examen neurologique anormal dès la naissance ou dans les premiers mois de vie. Ensuite, les acquisitions sont régulières mais lentes avec un décalage par rapport à la normale qui, souvent, paraît s'accroître dans le temps. En effet, il est plus aisé de repérer un déficit moteur ou un éveil insuffisant chez un enfant que chez un nourrisson de quelques mois.

Le bilan étiologique doit rechercher :

- **foetopathie** : CMV, rubéole, toxoplasmose (agents infectants les plus fréquemment rencontrés).

Le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) peut parfois se traduire neurologiquement dès la naissance mais il existe une évolutivité de la maladie avec des signes cliniques et biologiques qui s'enrichissent dans le temps.

En dehors de la vérification du statut sérologique maternel pendant la grossesse, les examens suivants seront effectués :

- Electrophorèse des protides dans le sang et le LCR avec calcul de l'index Ig à la recherche d'une sécrétion intrathécale d'immunoglobulines.
- Sérologies dans le sang et le LCR de l'enfant (CMV, rubéole, toxoplasmose)
- Isolement direct du CMV dans les urines (possible jusqu'à l'âge de 2 ans)
- Examen ophtalmologique avec fond d'œil et examen en lampe à fente à la recherche d'une chorioretinite, d'une cataracte.
- Scanner crânien : recherche des signes évocateurs comme les calcifications intracrâniennes.

- **Malformation cérébrale**

- Caryotype s'il existe un contexte polymalformatif (dysmorphie, atteinte d'autres organes).
- Imagerie cérébrale: scanner crânien mais surtout imagerie par résonance magnétique (IRM). Certaines malformations, comme les hétérotopies de la substance grise, les troubles de la gyration..., difficilement repérées sur le scanner crânien ont bénéficié de l'apport de l'IRM.
- Examen ophtalmologique: les malformations oculaires sont fréquemment associées aux malformations cérébrales (syndrome d'Aicardi...)

- **Ischémie/hémorragies péri-natales**

- Notion d'HTA, de prise de toxiques (tabac, alcool, médicaments...) pouvant être responsable de troubles de la vascularisation placentaire.
- Souffrance fœtale aiguë, prématurité

En période aiguë, intérêt de l'échographie transfontanellaire qui visualise les hémorragies cérébrales, ventriculaires mais peut aussi dépister une leucomalacie périventriculaire.

A distance de la période néonatale, IRM cérébrale.

2.3.2 Un retard psychomoteur acquis évoque une pathologie neurologique évolutive

On retrouve alors la notion d'intervalle libre, période initiale de durée variable (quelques heures à plusieurs années), pendant lequel le développement psychomoteur de l'enfant est normal. Lorsque le retard psychomoteur apparaît, il faut rechercher des signes neurologiques et généraux associés :

- Epilepsie notamment de type myoclonique
- Ataxie
- Hypertonie périphérique
- Signes cutanés (taches achromiques, taches café au lait ...)

- Dysmorphie faciale
- Viscéromégalie
- Réactions anormales au bruit, mouvements oculaires anormaux

+ quelque soit le tableau clinique, des antécédents familiaux identiques.

Le bilan étiologique est effectué en milieu hospitalier. Il recherche une maladie métabolique et/ou dégénérative du système nerveux central par (1) des dosages biologiques sanguins, urinaires et du liquide céphalo-rachidien, (2) des études électrophysiologiques (vitesses de conduction nerveuses, potentiels évoqués), (3) études morphologiques (examen de l'œil, radiographies du squelette, scanner crânien, IRM cérébrale), (4) des biopsies (nerf, muscle, peau, conjonctive...). Un prélèvement sanguin pour extraction de l'ADN est souvent fait dans les maladies neurologiques, notamment lorsqu'il existe des antécédents familiaux. Une étude en biologie moléculaire peut aider à la réalisation d'un diagnostic anténatal lorsque la maladie est localisée sur le génome.

Au terme de ce bilan, on peut soit porter un diagnostic précis et débiter une prise en charge adaptée, soit n'avoir aucune étiologie. Dans ce dernier cas, il faut **savoir répéter les examens complémentaires dans le temps lorsqu'on est en présence d'une pathologie neurologique évolutive.**

2.3.3 Pièges rencontrés

2.3.3.1 Il n'est pas toujours facile de distinguer une pathologie neurologique évolutive d'une pathologie neurologique fixée. Par exemple, une encéphalopathie fixée peut se compliquer d'une épilepsie et peut s'aggraver secondairement. Certaines pathologies évolutives ont un intervalle libre extrêmement bref, difficile à repérer. D'autres ont une période initiale non rigoureusement normale avant de développer le tableau clinique de la maladie.

2.3.3.2 troubles sensoriels : malvoyance, surdité

2.3.3.3 Troubles du comportement, troubles de l'organisation de la personnalité : les intrications avec le retard psychomoteur sont fréquentes.

2.3.3.4 Causes extra-neurologiques : hypothyroïdie, maladie cœliaque, carence affective précoce.

3 Prise en charge de l'enfant et sa famille

Quelque soit l'étiologie du retard psychomoteur, il est important d'en faire un diagnostic précoce. La préoccupation majeure est de favoriser au mieux les possibilités d'éducation, d'accès à une autonomie, en évitant les situations d'échecs.

Dès le plus jeune âge, il est possible de faire intervenir des soignants (kinésithérapeute, psychomotricien, psychologue) parfois dans le cadre de structures comme le CMPP (Centre médico-psycho-pédagogique) ou le SESAD (Service d'éducation et de soins à domicile). Ces enfants peuvent aller en crèche, en halte garderie même en cas de handicap sérieux, ce qui permet une ouverture vers l'extérieur mais aussi aux parents de se ménager un peu de temps qu'ils pourront se consacrer ou consacrer à la fratrie de l'enfant malade. La scolarisation en maternelle est souvent possible, parfois un primaire est envisagé avec des structures de soutien. Lorsque l'enfant ne peut pas poursuivre une scolarité en milieu normal, il faut l'orienter vers un IME (institut médico-éducatif), un EME (externat médico-pédagogique), un IMP (internat médico-pédagogique) ou un CAT (centre d'aide par le travail) en fonction de ses possibilités et de son âge. La

décision d'orientation scolaire spécialisée doit se prendre suffisamment tôt pour éviter à l'enfant de se retrouver en situation d'échec répété.

Le médecin doit aussi assurer les soins médicaux courants, traiter la maladie lorsque cela est possible, traiter ses complications (infections bronchopulmonaires, problèmes nutritionnels). Il doit informer et faire les démarches en matière de droits sociaux (prise en charge à 100%, allocation d'éducation spéciale...).

Le Brunet Lezine

L'échelle de développement psychomoteur de la première enfance (ou Brunet-Lézine révisé) a été établie pour les enfants de 0 à 30 mois.

Les épreuves sont réparties selon 4 domaines:

- moteur ou postural: étude des mouvements de l'enfant dans les différentes postures, de la locomotion.
- coordination oculomotrice: étude de la préhension et de la motricité fine, des praxies, du comportement de l'enfant avec les objets.
- langage: fonction de compréhension et d'expression.
- relations sociales: prise en conscience de soi, relations avec autrui, mimiques, adaptations sociales.

Les données recueillies permettent de calculer deux types de quotient de développement: le quotient de développement global qui situe les acquisitions d'un enfant par rapport au groupe d'enfants du même âge, et les quotients de développements partiels correspondant à chaque domaine exploré. Les résultats ainsi obtenus, ainsi que l'observation de l'enfant durant l'examen permettent d'établir un profil de ses possibilités à un moment donné.

Un QD inférieur à 80 nécessite généralement une prise en charge en psychomotricité.

B A Y L E Y III : Grille cognitive d'évaluation des points 31 à 80

31- Fait sonner la cloche délibérément **1 essai**

Tenir la cloche devant l'enfant quelques centimètres au-dessus de la table, l'enfant regarde la cloche, faites la sonner. Posez la cloche sur la table à portée de l'enfant. Si l'enfant ne l'attrape pas, faites sonner la cloche plus fort.

1 point : l'enfant tient la cloche par la poignée avec une ou deux mains et la fait sonner, montrant ainsi qu'il écoute le son ou qu'il tente d'imiter et de secouer.

0 point : l'enfant ne montre aucun intérêt, frappe la cloche, la met à la bouche ou la fait sonner accidentellement.

32- Regarder des images. Livre d'images **1 essai**

Ouvrir à la première page. L'enfant peut prendre le livre et regarder les images. Vous pouvez aider l'enfant à tenir le livre s'il a du mal à le faire.

1 point : l'enfant regarde une image avec intérêt. Même si l'intérêt n'est que de courte durée, l'enfant doit montrer qu'il regarde une image spécifique plutôt que le livre en général.

0 point : l'enfant met le livre à la bouche, pas d'intérêt pour l'image.

33-27-37- Ramasse des cubes. Garde 2 des 3 cubes. 3 cubes sans trou. 3 s



Placer un cube sur la table, laisser le temps de le ramasser avant de placer le 2^{ème} cube sur la table. Poser le dernier cube sur la table et observez la réaction de l'enfant.

1 point : l'enfant garde les 2 premiers cubes pendant au moins 3 secondes avant de s'occuper du 3^{ème}.

0 point : - lâche 1 ou 2 cubes pour attraper le 3^{ème}
- pose les cubes sur la table
- les appuie sur la table ou contre son corps ou tente d'en mettre un dans sa bouche
- si le 3^{ème} cube n'attire pas son attention

34- Cherche les objets manquants. 3 cubes sans trou, tasse. 2 essais

L'enfant doit vous regarder poser les 3 cubes dans la tasse. Agitez la tasse puis videz les cubes sur la table. Remettez immédiatement les cubes dans la tasse et agitez là encore. Otez la tasse de la vue de l'enfant et retirez les cubes. Tendez la tasse vide à l'enfant et regardez s'il cherche les cubes dans la tasse.

1 point : si l'enfant cherche les cubes dans la tasse. Il peut mettre sa main dans la tasse ou essayer de vider la tasse.

0 point : l'enfant secoue la tasse et joue avec mais sans chercher les cubes.

35- Enlève les cubes de la tasse. 3 cubes sans trou, tasse. 1 essai 2 min

Posez la tasse et les 3 cubes sur la table. L'enfant doit vous regarder poser les cubes dans la tasse. **Dites à l'enfant de sortir les cubes de la tasse.**

1 point : l'enfant sort les cubes de la tasse un par un ou s'il les jette ensemble dans les 2 minutes.

0 point : - l'enfant secoue la tasse ou joue avec, mais se sort aucun cube.

- l'enfant retire 1 ou 2 cubes ou si les cubes se déversent accidentellement

36-54- Comprend la série des cubes. 9 cubes, tasse avec poignée. 1 essai

Posez la tasse sur la table à portée de l'enfant, la poignée pointée vers vous. Gardez 8 cubes hors de vue de l'enfant. Posez 1 cube dans la tasse, enlevez-le et tendez-le à l'enfant. **Dites à l'enfant de mettre le cube dans la tasse.** Si l'enfant lâche le cube dans la tasse, posez les 8 cubes sur la table et **dites à l'enfant de mettre tous les cubes dans la tasse**, en indiquant les cubes et la tasse. Assurez-vous de ne tendre aucun cube à l'enfant. Tenez fermement la tasse par la poignée et comptez le nombre de cubes que l'enfant met dans la tasse.

1 point : - l'enfant place au moins 1 cube dans ou au-dessus de la tasse, même s'il ne le lâche pas.

- si un cube est enlevé après avoir été bien placé ou si la tasse est renversée et que les cubes se déversent. Si la main de l'enfant est insérée dans la tasse avec le cube, il devrait quand même recevoir un point.

0 point : si l'enfant ne ramasse pas le cube ou s'il ne met pas le cube dans la tasse.

37-27-33- Ramasse des cubes. 3 blocs sans trou

Placer un cube sur la table, laisser le temps de le ramasser avant de placer le 2^{ème} cube sur la table. Poser le dernier cube sur la table et observez la réaction de l'enfant.

1 point : l'enfant garde le 2 premiers cubes dans 1 ou 2 mains quand il essaie d'attraper le 3^{ème} cube en le frappant, en l'attrapant avec sa bouche ou en essayant de l'attraper même s'il n'y parvient pas.

0 point : - aucun intérêt à attraper le 3^{ème} cube

- l'enfant essaie de placer l'un des 2 premiers cubes dans sa bouche pour attraper le 3^{ème} cube.

- lâche un des cubes pour attraper le 3^{ème} cube.

38- Explore les trous d'une planche perforée. 1 essai

Posez la planche sur la table et montrez les trous en passant votre doigt d'un trou à un autre.

1 point : l'enfant passe le doigt intentionnellement sur au moins 1 trou.

0 point : aucun intérêt pour la planche ou n'essaie pas de passer son doigt.

39- Pousse la voiture 1 essai

Poussez doucement la voiture à travers la table, puis poussez la voiture vers l'enfant et observez son comportement.

1 point : si l'enfant pousse intentionnellement avec les 4 roues sur la table.

0 point : si l'enfant pousse non intentionnellement la voiture.

40- Trouve un objet caché. Bracelet brillant, 2 serviettes. 2 essais

Posez les 2 serviettes sur la table, à portée de l'enfant. Dites « **tu vois le bracelet ? Je vais le cacher. Regarde ! Je le cache là-dessous** ». L'enfant doit vous regarder placer le bracelet sous la serviette à la gauche de l'enfant. **Demandez à l'enfant de trouver le bracelet**. Une 2^{ème} démonstration doit être menée. Cette fois-ci, cachez le bracelet à la droite de l'enfant. Si l'enfant échoue à droite ou à gauche, remontez l'opération de chaque côté lors du 2^{ème} essai. Pour chaque essai, indiquez sur le formulaire si l'enfant a réussi à trouver le bracelet de chaque côté.

1 point : si l'enfant trouve le bracelet d'abord sous la bonne serviette quand elle est cachée des 2 côtés, pas nécessairement lors du même essai.

0 point : l'enfant n'essaie pas de trouver l'objet ou si l'enfant n'y parvient que d'un côté.

41- Suspendre l'anneau attaché à une ficelle. 1 essai

Suspendez l'anneau par la ficelle pour que le bord inférieur de l'anneau soit au niveau des yeux de l'enfant et soit à 20-25 cm de son visage. Faites bouger l'anneau pour attirer l'attention puis immobilisez-le. Posez l'anneau à portée de l'enfant. Etendez la ficelle vers l'enfant pour qu'elle soit à sa portée. Observez si l'enfant essaie d'attraper et de suspendre l'anneau au-dessus de la table.

1 point : l'enfant attrape l'anneau et le suspend par la ficelle sans toucher la table.

0 point : l'enfant suspend l'anneau en le tenant partiellement ou si l'anneau touche la table.

42- Otes des boulettes. Boulettes de nourriture (céréales, attention aux allergies) + bouteille sans couvercle. 3 essais

Posez la boulette et la bouteille sur la table. L'enfant doit vous regarder poser la boulette dans la bouteille. Secouez la bouteille. Tendez la bouteille à l'enfant et **dites-lui d'enlever la boulette**.

1 point : l'enfant enlève la boulette de la bouteille intentionnellement en faisant un effort dirigé. Même si jeter la boulette est le plus efficace, vous devez reconnaître d'autres stratégies, comme secouer la bouteille, si les actions de l'enfant visent à retirer la boulette.

0 point : si l'enfant enlève la boulette accidentellement ou si l'enfant n'a aucun intérêt à retirer la boulette.

43- Boîte transparente + petit objet d'intérêt (canard). 20 s

Posez l'objet dans la boîte sur la table simultanément avec l'objet enfermé dans la boîte. La partie fermée de la boîte doit être face à l'enfant et l'objet placé contre le côté le plus éloigné de l'ouverture de la boîte. La boîte doit être assez proche de l'enfant pour qu'il puisse voir l'objet seulement par le dessus. Tenez la boîte en plaçant votre pouce et votre index sur les coins arrière pour ne pas cacher l'objet à l'enfant. En utilisant le canard, dites : « **attrape le canard. Vas-y, attrape-le** ». Puis lancez le chronomètre.

1 point : l'enfant récupère l'objet par la partie ouverte de la boîte en 20 secondes.

0 point : l'enfant ne récupère pas l'objet en 20 secondes.

44- Appui sur un objet. Canard. 1 essai

Posez le jouet sur la table. L'enfant doit vous regarder appuyer sur le jouet pour qu'il fasse un bruit. Tendez le jouet à l'enfant et laissez-lui le temps d'appuyer.

1 point : essaie d'appuyer pour faire un bruit. Le jouet n'a pas besoin de faire un bruit.

0 point : l'enfant n'essaie pas d'appuyer ou si l'enfant produit un bruit en frappant le jouet sur la table.

45- Trouve un objet caché (inversé). Bracelet brillant + 2 serviettes. 2 essais

Posez le bracelet et les 2 serviettes sur la table à l'horizontale devant l'enfant. Montrez le bracelet à l'enfant et dites : « **tu vois le bracelet ? Je vais le cacher. Regarde. Je le cache là-dessous** » en plaçant le bracelet sous la serviette à la gauche de l'enfant. Inversez les serviettes et **demandez à l'enfant de trouver le bracelet**. Administrez le test une 2^{ème} fois, cette fois-ci, cachez le bracelet à la droite de l'enfant. Si l'enfant n'arrive pas à trouver le bracelet à gauche ou à droite, administrez chaque côté lors d'un 2^{ème} essai. Pour chaque essai, indiquez sur le formulaire si l'enfant a réussi à trouver l'objet de chaque côté.

1 point : l'enfant trouve le bracelet en regardant sous la bonne serviette quand il est caché à la fois à gauche et à droite mais pas nécessairement lors du même essai.

0 point : l'enfant ne trouve pas le bracelet ou trouve d'un côté.

46- Retire le couvercle de la bouteille. 1 essai

L'enfant doit vous regarder visser le couvercle sans serrer, en faisant un tour complet. Posez le récipient et **dites à l'enfant d'enlever le couvercle**.

1 point : l'enfant dévisse le couvercle jusqu'à l'enlever.

0 point : - l'enfant ne dévisse pas assez pour enlever le couvercle

- l'enfant n'essaie pas d'enlever le couvercle

- l'enfant demande de l'aide pour tenir la bouteille

- l'enfant enlève le couvercle sans essayer de le dévisser

47-55- La planche perforée Planche 6 bâtons. 3 essais. 70 s

Placez les bâtons dans la planche hors de vue de l'enfant. Puis posez la planche sur la table directement devant l'enfant. Enlevez les bâtons un par un et placez-les entre l'enfant et la planche, perpendiculaire à la planche. Montrez les bâtons, puis les trous et dites : « **mets-les tous dedans** ». Commencez à chronométrer quand l'enfant attrape le 1^{er} bâton. Arrêtez le chrono quand l'enfant a placé les 6 bâtons ou quand le temps est écoulé. Notez que vous administrez 3 essais uniquement si l'enfant réussit à placer au moins un bâton dans la planche

lors du 1^{er} essai. Sinon, abandonnez la tâche. Il est important de vous rappeler de ne tendre aucun bâton à l'enfant au cours des essais. Indiquez bien le temps utilisé par l'enfant pour placer les 6 bâtons dans la planche. Cette information sera utilisée dans la notation du point 55. L'essai 1 de la Planche sera utilisé pour noter le point 62.

1 point : Pour le point 47, place au moins un bâton 2 fois minimum dans le même trou, ou dans des trous différents ou si place 2 bâtons ou plus dans la planche en 70 secondes. Après 2 placements réussis, un bâton ou plus est enlevé.

0 point : si l'enfant ne place pas au moins 2 bâtons ou un bâton plus d'une fois dans la planche en 70 secondes.

48-53- Série de jeux relationnels. Poupée, ours, les tasses en plastique, les cuillères, petite balle, les serviettes et plusieurs cubes. 1 essai

Il permet à l'enfant de s'asseoir par terre ou sur une chaise avec ou sans table, pour effectuer la tâche. Lors des points de jeux, l'examineur peut effectuer plus d'une démonstration pour encourager l'enfant à jouer. Cependant, plus le nombre de démonstrations augmente, plus les chances que l'enfant joue spontanément diminuent. L'examineur devra user de son jugement pour déterminer le nombre de démonstrations à effectuer.

Placez tous les objets devant l'enfant. Dites : « **j'ai soif, j'ai besoin de boire** ». Puis prenez la tasse et faites semblant de boire. Observez si l'enfant commence à jouer. Si l'enfant ne commence pas à jouer, encouragez-le en jouant avec les objets.

1 point : - l'enfant joue relationnellement en utilisant des objets dans leur utilisation habituelle.

- l'enfant joue relationnellement avec d'autres. Ceci est considéré comme un jeu relationnel plus avancé.

0 point : - imite seulement le comportement en exemple

- ne montre aucun jeu original ou spontané envers lui-même

49-56- La planche rose ● rouge, ■ rouge, ▲ rouge. 1 essai. 180 s

Placez les morceaux correctement sur la planche rose, hors de vue de l'enfant. Placez la planche sur la table juste devant l'enfant en mettant le rond rouge le plus proche de lui. Retirez les morceaux de la planche et placez-les entre la planche et l'enfant dans l'ordre suivant : commencez à la gauche de l'enfant en vous déplaçant vers sa droite. Sans indiquer l'endroit particulier, montrez la planche et **dites à l'enfant d'y placer les morceaux**.

1 point : si l'enfant place correctement au moins un morceau en 180 secondes

0 point : l'enfant ne place aucun morceau correctement en 180 secondes

50- Trouve un objet caché (déplacement visible). Bracelet brillant, 2 serviettes. 2 essais

Posez le bracelet et les serviettes sur la table à l'horizontale et à portée de l'enfant. Montrez le bracelet à l'enfant et dites : « **tu vois le bracelet ? Je vais le cacher. OK ? Regarde. Je le cache là-dessous** ». Puis, l'enfant regarde toujours, découvrez le bracelet et placez-le sous la serviette à droite. Dites d'un ton enjoué : « **je le cache encore** ». Puis demandez à l'enfant de trouver le bracelet. Administrez ce test une 2^{ème} fois en cachant le bracelet sous la serviette à sa gauche, puis, en le déplaçant vers la serviette à gauche. Ceci constitue un essai.

1 point : l'enfant trouve le bracelet en regardant d'abord sous la bonne serviette quand il est caché sous le côté gauche et droit, même si cela ne se produit pas lors du même essai.

0 point : l'enfant n'essaie pas de trouver l'objet ou trouve que d'un côté

51-58-66- La planche bleue Une pièce : 4 ● et 5 ■. 1 essai. 150 s 

Posez les 9 morceaux sur le côté de la table proche de vous et posez la planche sur la table devant l'enfant. Tendez le morceau rond à l'enfant et indiquez la planche. Tendez le morceau rond à l'enfant et indiquez la planche sans indiquer l'emplacement correct. Dites : « mets-le à sa place » et commencer à chronométrer dès que l'enfant saisit le morceau. Tendez tour à tour un carré, puis un rond à l'enfant, un par un, jusqu'à ce que l'enfant les place à sa convenance. Pour ne pas frustrer l'enfant, vous pouvez le laisser placer davantage de morceaux une fois le temps écoulé, mais ne comptez que les morceaux placés dans le temps imparti.

1 point : - l'enfant place correctement au moins un morceau en 150 secondes
- si un morceau a été enlevé après avoir été placé dans la bonne position

0 point : aucun morceau n'est placé correctement en 150 secondes

52- Boîte côté : canard. 1 essai. 20 s par côté  [. .]

Posez l'objet et la boîte sur la table avec le côté ouvert de la boîte à la gauche de l'enfant et l'objet enfermé dans la boîte et appuyé contre le plus éloigné de l'ouverture. Tenez la boîte avec votre pouce et index sur les coins arrière pour ne pas cacher l'objet à l'enfant. Dites à l'enfant : « attrape le canard. Vas-y attrape-le ». Donnez 20 secondes à l'enfant pour récupérer l'objet. Puis présentez la boîte avec l'ouverture sur la droite et encouragez l'enfant à récupérer l'objet.

1 point : l'enfant récupère l'objet par l'ouverture de la boîte présentée sur la gauche et sur la droite dans les 20 secondes attribués par côté.

0 point : l'enfant ne récupère pas l'objet des 2 côtés en 20 secondes par côté.

53-48- Série de jeux relationnels. Poupée, ours, les tasses en plastique, les cuillères, petite balle, les serviettes et plusieurs cubes. 1 essai

Placez tous les objets devant l'enfant. Dites : « j'ai soif, j'ai besoin de boire ». Puis prenez la tasse et faites semblant de boire. Observez si l'enfant commence à jouer. Si l'enfant ne commence pas à jouer, encouragez-le en jouant avec les objets.

1 point : l'enfant fait preuve de jeu relationnel en utilisant les objets avec d'autres dans leur utilisation habituelle. Si par exemple, il propose au proche de boire dans la tasse ou s'il couvre l'ours avec la serviette.

0 point : l'enfant ne fait qu'imiter le comportement en exemple, comme faire semblant de boire, ne montre aucun jeu original ou spontané avec les autres, ne montre qu'un jeu avec lui-même.

54- Comprend la série de cubes. 9 cubes + tasse.

Posez la tasse sur la table à portée de l'enfant, la poignée pointée vers vous. Gardez 8 cubes hors de vue de l'enfant. Posez 1 cube dans la tasse, enlevez-le et tendez-le à l'enfant. Dites à l'enfant de mettre le cube dans la tasse. Si l'enfant lâche le cube dans la tasse, posez les 8 cubes sur la table et dites à l'enfant de mettre tous les cubes dans la tasse, en indiquant les cubes et la tasse. Assurez-vous de ne tendre aucun cube à l'enfant. Tenez

fermement la tasse par la poignée et comptez le nombre de cubes que l'enfant met dans la tasse.

1 point : l'enfant place les 9 cubes dans la tasse a un moment donné. Notez que les 9 cubes rentrent dans la tasse s'ils sont bien arrangés.

0 point : si les 9 cubes ne sont pas posés dans la tasse.

55-47- **La planche perforée** Planche 6 bâtons. 3 essais. 70 s

Placez les bâtons dans la planche hors de vue de l'enfant. Puis posez la planche sur la table directement devant l'enfant. Enlevez les bâtons un par un et placez-les entre l'enfant et la planche, perpendiculaire à la planche. Montrez les bâtons, puis les trous et dites : « **mett-les tous dedans** ». Commencez à chronométrer quand l'enfant attrape le 1^{er} bâton. Arrêtez le chrono quand l'enfant a placé les 6 bâtons ou quand le temps est écoulé. Notez que vous administrez 3 essais uniquement si l'enfant réussit à placer au moins un bâton dans la planche lors du 1^{er} essai. Sinon, abandonnez la tâche. Il est important de vous rappeler de ne tendre aucun bâton à l'enfant au cours des essais. Indiquez bien le temps utilisé par l'enfant pour placer les 6 bâtons dans la planche. Cette information sera utilisée dans la notation du point 55. L'essai 1 de la Planche sera utilisé pour noter le point 62.

1 point : l'enfant place 6 bâtons en 70 secondes

0 point : l'enfant ne place les 6 bâtons en 70 secondes

56-49- **La planche rose** ● rouge, ■ rouge, ▲ rouge. 180 s

Placez les morceaux correctement sur la planche rose, hors de vue de l'enfant. Placez la planche sur la table juste devant l'enfant en mettant le rond rouge le plus proche de lui. Retirez les morceaux de la planche et placez-les entre la planche et l'enfant dans l'ordre suivant : commencez à la gauche de l'enfant en vous déplaçant vers sa droite. Sans indiquer l'endroit particulier, montrez la planche et dites à l'enfant d'y placer les morceaux.

1 point : l'enfant place correctement les 3 morceaux dans la planche en 180 secondes.

0 point : l'enfant ne place pas correctement les 3 morceaux.

57- Utilise un crayon. Crayon + canard. 2 essais

Posez le canard sur la table, assez loin de l'enfant pour qu'il utilise 3 ou 4 mouvements de crayon pour l'attraper. Poussez le canard avec la tranche du crayon en disant : « **tu vois comment je fais avancer le canard vers toi ?** » Remplacez le canard dans sa position originale et mettez le crayon à portée de l'enfant. Dites « **maintenant fais venir le canard à toi** ». Si l'enfant ne réagit pas, recommencez ce point en vous plaçant à côté de l'enfant et démontrez la tâche en disant : « **viens ici, canard** ».

1 point : l'enfant se sert du crayon pour balayer le canard, même s'il n'arrive pas à l'attraper.

0 point : l'enfant pousse le canard avec le crayon en lançant le crayon de façon aléatoire sans vouloir pousser le canard vers lui.

58-51-66- La planche bleue 4 pièces : 4 ● et 5 ■. 150 s 

Posez les 9 morceaux sur le côté de la table proche de vous et posez la planche sur la table devant l'enfant. Tendez le morceau rond à l'enfant et indiquez la planche. Tendez le morceau rond à l'enfant et indiquez la planche sans indiquer l'emplacement correct. Dites : « **mets-le à sa place** » et commencer à chronométrer dès que l'enfant saisit le morceau. Tendez tour à tour un carré, puis un rond à l'enfant, un par un, jusqu'à ce que l'enfant les place à sa convenance. Pour ne pas frustrer l'enfant, vous pouvez le laisser placer davantage de morceaux une fois le temps écoulé, mais ne comptez que les morceaux placés dans le temps imparti.

1 point : l'enfant place bien 4 morceaux en 150 secondes.

0 point : l'enfant place 3 morceaux maximum.

59- Ecoute une histoire. Un livre d'histoire  1 essai

Posez le livre sur la table devant l'enfant, ouvrez-le à la 1^{ère} page et dites : « **regarde** ». Puis laissez-lui le temps d'examiner le livre. Dites : « **lisons l'histoire** ». Asseyez-vous à côté de l'enfant. Reprenez le livre, ouvrez-le et dites « **écoute** » avant de commencer à lire.

1 point : l'enfant écoute toute l'histoire. Cela comprend une activité motrice diminuée, regarder les images, écouter les mots où vous parlez des images pendant que vous lisez. Ne pas tenir des petits moments d'inattention.

0 point : aucun intérêt pour le livre ou n'écoute pas toute l'histoire.


60- Planche rose tournée ● rouge, ■ rouge, ▲ rouge. 1 essai

Tenez la planche hors de vue de l'enfant en plaçant les morceaux. Posez la planche sur la table devant l'enfant en plaçant le rond le plus proche de lui. Retirez les morceaux de la planche et placez-les entre la planche et l'enfant dans l'ordre suivant. « **Je vais te montrer ce puzzle** ». Sans soulever la planche, faites-la tourner doucement à 180° pour que le trou du carré soit à la droite de l'enfant. Dites à l'enfant « **maintenant, remets-les** ».

1 point : l'enfant place correctement 3 morceaux quand la planche a été tournée

0 point : l'enfant ne place pas tous les morceaux

61- Assemblage d'objet (balle - puzzle). 2 essais. 90 s 

Posez les 2 morceaux sur la table à 15 cm devant l'enfant, en utilisant l'arrangement ci-contre  Assemblez doucement le puzzle en disant : « **ces morceaux forment une balle. Tu vois ? Ils s'assemblent ainsi** ». Laissez l'enfant regarder le puzzle environ 3 secondes, puis remettez le dans sa position originale et dites : « **maintenant, à toi d'essayer. Fais-le aussi vite que possible** ».

1 point : l'enfant assemble correctement l'objet en 90 secondes. Les morceaux du puzzle ne doivent pas être séparés de plus de 0,5 cm et les bords ne peuvent être mal alignés de plus de 0,5 cm.

0 point : l'enfant n'assemble pas correctement le puzzle dans le temps imparti.


62- La planche perforée 6 bâtons jaunes. 25 s

Notez que si l'enfant a déjà effectué le point 47 et 55 précédemment, vous devez noter le point 62 selon le 1^{er} essai de ce point. L'administration de ce point est la même que celle de la série planche, mais la limite est de 25 secondes.

1 point : l'enfant place 6 bâtons dans la planche en 25 secondes. Les 6 bâtons doivent être dans la planche au même moment.

0 point : l'enfant ne place pas les 6 bâtons dans la planche en 25 secondes.

63- Assemblage d'objet (cône de glace). 2 essais. 90 s

Posez les 2 morceaux sur la table selon l'arrangement suivant  Assemblez doucement le puzzle en disant : « ces morceaux forment un cône de glace. Tu vois ? Ils s'assemblent ainsi ». Laissez l'enfant regarder le puzzle assemblé 3 secondes avant de le replacer dans sa position originale. Dites à l'enfant « à toi d'essayer. Fais-le aussi vite que possible ». Commencez à chronométrer après avoir donné les instructions ou quand l'enfant commence le puzzle, selon ce qui se passe en premier.

1 point : l'enfant assemble correctement l'objet dans les 90 secondes imparties pour chaque essai. Les morceaux ne sont pas séparés de plus de 0,5 cm et les bords de plus de 0,5 cm.

0 point : l'enfant n'assemble pas bien le puzzle dans le temps imparti pour chaque essai.

64- Assemble les images. Page 17 à 23 du livre 1 essai

Posez le livre stimulant sur la table devant l'enfant. Indiquez l'avion sur la partie supérieure de la page et dites : « c'est un avion ». Balayez de la main la partie inférieure de la page et dites : « montre-moi un autre avion là en bas ». Si l'enfant ne réagit pas correctement, montrez-lui l'avion en bas et dites : « voici un autre avion. Il ressemble à celui-ci ». Présentez les pages suivantes du livre en utilisant la même procédure. Cependant, ne lui apportez plus d'aide.

1 point : l'enfant identifie correctement, montre, touche ou regarde clairement l'image correspondante sur au moins 3 pages.

0 point : l'enfant identifie correctement l'image sur 2 pages maximum.

65- Jeu de représentation. Tasse en plastique, une cuillère, une poupée, des serviettes, un cube et d'autres objets d'intérêt. 1 essai

Utilisez la position assise ou sociale. Posez 4 ou 5 objets devant l'enfant et dites : « regarde ça. Jouons avec ces jouets ». Observez si l'enfant attrape un objet et commence à jouer. Si ce n'est pas le cas, essayez de l'encourager en disant : « tu as faim ? » « Voici une pomme pour toi ». Puis donnez-lui un cube, une balle qui représente la pomme. Vous pouvez ainsi dire : « la poupée doit prendre un bain » et donnez-lui un cube qui représente le savon.

1 point : l'enfant prend un objet et fait semblant que c'est autre chose, ou si l'enfant commence à jouer sans imiter l'exemple de l'examineur. Exemple : utiliser la serviette en

guise de couverture, un cube en guise de salière ou poivrier, une tasse en guise tambour ou chapeau.

0 point : l'enfant ne fait preuve que de relationnel mesuré par les points précédents. Ne tenez pas compte de l'imitation du jeu démontré par l'examineur.

66- La planche bleue 4 ● et 5 ■. 75 s

Posez les 9 morceaux sur le côté de la table proche de vous et posez la planche sur la table devant l'enfant. Tendez le morceau rond à l'enfant et indiquez la planche. Tendez le morceau rond à l'enfant et indiquez la planche sans indiquer l'emplacement correct. Dites : « **mets-le à sa place** » et commencer à chronométrer dès que l'enfant saisit le morceau. Tendez tour à tour un carré, puis un rond à l'enfant, un par un, jusqu'à ce que l'enfant les place à sa convenance. Pour ne pas frustrer l'enfant, vous pouvez le laisser placer davantage de morceaux une fois le temps écoulé, mais ne comptez que les morceaux placés dans le temps imparti.

1 point : l'enfant place correctement les 9 morceaux en 75 secondes.

0 point : l'enfant ne place aucun morceau en 75 secondes.

67- Imite une action en 2 étapes : canard + cuillère. 3 essais

Placez le canard au bout du manche de la cuillère. Ceci représente l'étape 1. Puis avec votre main, frappez le creux de la cuillère qui fera voler le canard. Ceci représente l'étape 2. **Demandez à l'enfant de reproduire l'action.** Laissez 3 essais à l'enfant pour accomplir l'action.

1 point : l'enfant imite les 2 étapes, qui feront voler le canard.

0 point : l'enfant n'imites pas les 2 actions.

68- Assemble 3 couleurs. Livre page 25, disques et 1 essai

Ouvrez le livre stimulant au point cognitif 68, posez le disque rouge devant l'enfant. Indiquez le disque rouge puis le crayon rouge sur la page. Dites à l'enfant : « **rouge. Ils sont tous les 2 rouges** ». Avancez le disque vers l'enfant et dites « **mets le rouge ici** » en indiquant le crayon rouge sur la page. Sans vous soucier du résultat, enlevez le disque rouge et posez le disque jaune devant l'enfant. Indiquez la page et dites : « **où va-t-il ?** ». Laissez le temps à l'enfant de réagir. Encore une fois, sans vous soucier du résultat, enlevez le disque jaune et répétez la procédure avec le disque bleu puis le disque vert.

1 point : l'enfant place les disques jaune, bleu, vert sur ou près des crayons correspondants ou tournés vers les crayons assortis. Le placement correct du disque rouge n'est pas inclus.

0 point : l'enfant n'assortit pas les 3 couleurs ou si nomme les couleurs.

69- Jeu imaginaire. Poupée, ours, les tasses en plastique, les cuillères, petite balle, les serviettes et plusieurs cubes. 1 essai

Posez 4 ou 5 objets devant l'enfant et dites : « **regarde, jouons avec** ». Observez d'abord si l'enfant commence à jouer. Sinon, essayez de lancer le jeu. Dites par exemple « **le bébé est fatigué. Elle va dormir** ». Allongez la poupée et couvrez-la d'une couverture imaginaire.

1 point : l'enfant utilise un objet imaginaire. Exemple, mettre un pansement sur un nounours, brosser les cheveux d'une poupée avec un peigne imaginaire.

0 point : si l'enfant vous imite simplement et ne montre aucun jeu imaginaire original ou spontané. L'enfant ne montre qu'un jeu représentationnel.

70- Comprend le concept d'un. 3 cubes sans trou. 1 essai. 5 s

Posez les 3 cubes sur la table devant l'enfant. Tendez votre main et dites : « donne-moi un cube ». Ne retirez pas votre main avant que l'enfant montre qu'il a fini la tâche ou avant que 5 secondes se soient écoulées.

1 point : l'enfant vous tend un cube en 5 secondes.

0 point : l'enfant ne met aucun cube dans votre main ou si l'enfant pose plus d'un cube dans votre main.

71- Jeu de combinaison. Poupée, ours, les tasses en plastique, les cuillères, petite balle, les serviettes et plusieurs cubes. 1 essai

Posez 4 ou 5 objets devant l'enfant et dites : « regarde, jouons avec ». Observez si l'enfant attrape un objet et commence à jouer. Si ce n'est pas le cas, encouragez-le en disant : « je vais nettoyer la cuisine ». Voici le 1^{er} thème : nettoyer. Utilisez la serviette pour nettoyer la table et les tasses. Ensuite, placez une main comme si vous teniez une poêle. Avec l'autre, faites signe de remuer. Dites : « maintenant, je prépare le dîner ». C'est le 2^{ème} thème : préparer le dîner.

1 point : l'enfant démontre une combinaison de thèmes de jeu comprenant au moins 2 étapes. « combinaison » implique plus d'un thème pendant le jeu. Exemple, nourrir la poupée, lui tapoter dans le dos. Thème 1 : la nourrir. Puis la mettre au lit et la couvrir d'une serviette. Thème 2 : aller se coucher.

0 point : l'enfant ne fait qu'imiter votre comportement et ne montre aucun jeu original ou spontané.

72- Concept de groupe : couleur. Gros canard bleu, petit canard jaune, gros canard jaune, petit canard bleu 1 essai

Disposez les canards ainsi : canard bleu gros, canard jaune petit, canard jaune grand, canard bleu petit. Dites à l'enfant : « montre-moi tous les canards bleus ».

1 point : l'enfant identifie bien les 2 canards bleus.

0 point : l'enfant montre les canards jaunes ou seulement un canard bleu.

73- Concept de groupe : taille. gros canard jaune, petit canard jaune, Gros canard rouge, petit canard rouge 1 essai

Disposez ainsi les canards : gros canard jaune, petit jaune, gros rouge, petit rouge. Dites : « montre-moi tous les petits canards ». Puis laissez le temps à l'enfant de vous montrer les petits canards. Ensuite, dites : « montre-moi tous les gros canards ».

1 point : l'enfant identifie correctement à la fois les petits et les gros canards.

0 point : l'enfant n'identifie pas correctement les petits et les gros canards.

74- Compare les masses. 2 gros canards bleus. 2 essais

Un des canards est lesté. Posez le canard lesté dans la main gauche de l'enfant et le canard non lesté dans sa main droite. Demandez à l'enfant : « **quel canard est lourd ?** ». Laissez le temps à l'enfant de répondre. Assurez-vous d'ôter les canards de la vue de l'enfant, inversez la position des canards, puis posez le canard lesté dans sa main droite, le canard non lesté dans sa main gauche. Demandez à l'enfant d'indiquer quel canard est lourd. Accordez un 2^{ème} essai seulement si l'enfant identifie mal le canard lesté quand il est présenté d'un côté.

1 point : l'enfant identifie correctement le canard lesté quand il est placé à droite ou à gauche. Les bonnes réponses doivent être données lors du même essai.

0 point : l'enfant identifie un canard lesté seulement d'un côté.

75- Assortit la taille. Gros canard rouge, petit canard jaune, gros canard bleu 1 essai 

Disposez les canards ainsi : rouge, jaune, bleu. Indiquez le petit canard jaune et le gros canard bleu en disant : « quel canard va avec celui-ci ? ». Puis indiquez le gros canard rouge.

1 point : l'enfant identifie le gros canard bleu.

0 point : l'enfant indique le petit canard jaune.

76- Distingue les images. Les pages 27 à 37 du livre stimulant. 1 essai

Placez le livre ouvert à la bonne page devant l'enfant. Laissez l'enfant regarder l'image plusieurs secondes. Montrez-la et dites : « **tu vois cette image ? Montre-moi la même image ici** ». Si l'enfant ne choisit pas la bonne image, montrez-lui la bonne réponse. Présentez les images du veau et de l'âne de la même façon. Ne nommez pas l'image en demandant à l'enfant de montrer la cible sur la 2^{ème} page pendant chaque essai. Il est important que le proche ne nomme pas l'image pour encourager l'enfant. Nommer l'image annulerait ce point.

1 point : l'enfant identifie correctement le veau et l'âne des autres animaux sur la pages.

0 point : l'enfant n'identifie pas correctement le veau et l'âne, ou si l'enfant les nomme juste, plutôt que de les montrer.

77- Modèle simple. Tous les gros et les petits canards. 1 essai

Disposez les canards ainsi :


Groupe cible *groupe recherche*

Montrez d'abord le groupe de recherche en disant : « **quel canard parmi ceux-là ...** » puis montrez le groupe cible en disant : « **... va avec ceux-là ?** »

1 point : l'enfant identifie le gros canard jaune.

0 point : l'enfant montre n'importe quel autre canard.

78- Trie les bâtons par couleur. 4 bâtons rouges, 4 bâtons jaunes, 4 bâtons bleus, 3 verres en plastique. 1 essai

Posez tous les bâtons au hasard sur la table devant l'enfant. Puis posez les 3 verres en plastique devant l'enfant et indiquez chaque tasse en disant : « mets tous les bâtons rouges ici, tous les bâtons jaunes ici et tous les bâtons bleus ici ».

1 point : l'enfant trie tous les bâtons par couleur, soit en les plaçant dans les bonnes tasses, soit en les plaçant dans des piles séparées.

0 point : l'enfant ne trie pas les bâtons par couleur.

79- Compte la correspondance un par un. 5 cubes rouges. 1 essai

Posez les cubes sur la table espacés d'environ 2,5 cm devant l'enfant. Dites à l'enfant : « compte ces cubes pour moi ».

1 point : l'enfant n'attribue qu'un nombre à chaque cube en comptant. L'enfant doit au moins compter jusqu'à 3 dans une séquence.

0 point : l'enfant ne compte pas jusqu'à 3 ou si l'enfant attribue plus d'un nombre par cube.

80- Distingue les tailles. Les pages 39 à 43 du livre stimulant. 1 essai

Posez le livre stimulant ouvert à la bonne page sur la table juste en face de l'enfant. Indiquez la boîte sur la page et dites : « je dois trouver le couvercle de cette boîte. Quel couvercle va sur cette boîte ? Quel couvercle n'est pas trop gros ou trop petit ? » Si l'enfant ne réagit pas bien, montrez le bon couvercle et dites : « non, c'est ce couvercle. Ce couvercle va sur cette boîte. Il n'est ni trop gros, ni trop petit. Il convient ». Mesurez le couvercle avec vos doigts et montrez à l'enfant qu'il convient. Puis continuez le point 80b orange sur la page suivant.

1 point : l'enfant identifie l'objet à la bonne taille sur au moins 2 des 3 pages.

0 point : l'enfant identifie l'image correcte sur une page ou aucune page.

B A Y L E Y III

Grille cognitive d'évaluation des points 31 à 80

31- Fait sonner la cloche délibérément  1 essai

32- Regarder des images. Livre d'images  1 essai

33-27-37- Ramasse des cubes. Garde 2 des 3 cubes. 3 cubes sans trou. **3 s**



34- Cherche les objets manquants. 3 cubes sans trou, tasse. 2 essais

35- Enlève les cubes de la tasse. 3 cubes sans trou, tasse. 1 essai **2 min**



36-54- Comprend la série des cubes. 9 cubes, tasse avec poignée. 1 essai

37-27-33- Ramasse des cubes. 3 blocs sans trou

38- Explore les trous d'une **planche perforée**. 1 essai

39- Pousse la voiture  1 essai

40- Trouve un objet caché. Bracelet brillant, 2 serviettes. 2 essais

41- Suspendre l'anneau attaché à une ficelle. 1 essai

42- Otes des boulettes. Boulettes de nourriture (céréales, attention aux allergies) + bouteille sans couvercle. 3 essais

43- Boîte transparente + petit objet d'intérêt (canard). **20 s** 

44- Appui sur un objet. Canard. 1 essai

45- Trouve un objet caché (inversé). Bracelet brillant + 2 serviettes. 2 essais

46- Retire le couvercle de la bouteille. 1 essai

47-55- **La planche perforée** Planche 6 bâtons. 3 essais. 70 s 🕒

48-53- Série de jeux relationnels. Poupée, ours, les tasses en plastique, les cuillères, petite balle, les serviettes et plusieurs cubes. 1 essai

49-56- **La planche rose** ● rouge, ■ rouge, ▲ rouge. 1 essai. 180 s 🕒

50- Trouve un objet caché (déplacement visible). Bracelet, 2 serviettes. 2 essais

51-58-66- **La planche bleue** Une pièce : 4 ● et 5 ■. 1 essai. 150 s 🕒

52- Boîte côté : canard. 1 essai. 20 s par coté 🕒

53-48- Série de jeux relationnels. Poupée, ours, les tasses plastique, les cuillères, petite balle, les serviettes et plusieurs cubes. 1 essai

54- Comprend la série de cubes. 9 cubes + tasse.

55-47- **La planche perforée** Planche 6 bâtons. 3 essais. 70 s 🕒

56- **La planche rose** ● rouge, ■ rouge, ▲ rouge. 180 s 🕒

57- Utilise un crayon. Crayon + canard. 2 essais

58- **La planche bleue** 4 pièces : 4 ● et 5 ■. 150 s 🕒

59- Ecoute une histoire. Un livre d'histoire  1 essai

60- **Planche rose tournée** ● rouge, ■ rouge, ▲ rouge. 1 essai

- 61- Assemblage d'objet (balle - puzzle). 2 essais. **90 s** 🕒
- 62- **La planche perforée** 6 bâtons jaunes. **25 s** 🕒
- 63- Assemblage d'objet (cône de glace). 2 essais. **90 s** 🕒
- 64- Assemble les images. Page 17 à 23 du livre 📖 1 essai
- 65- Jeu de représentation. Tasse en plastique, une cuillère, une poupée, des serviettes, un cube et d'autres objets d'intérêt. 1 essai
- 66- **La planche bleue** 4 ● et 5 ■. **75 s** 🕒
- 67- Imite une action en 2 étapes : canard + cuillère. 3 essais
- 68- Assemble 3 couleurs. Livre page 25, disques ● ● ● et ● 1 essai
- 69- Jeu imaginaire. Poupée, ours, les tasses en plastique, les cuillères, petite balle, les serviettes et plusieurs cubes. 1 essai
- 70- Comprend le concept d'un. 3 cubes sans trou. 1 essai. **5 s** 🕒
- 71- Jeu de combinaison. Poupée, ours, les tasses en plastique, les cuillères, petite balle, les serviettes et plusieurs cubes. 1 essai
- 72- Concept de groupe : couleur. Gros canard bleu, petit canard jaune, gros canard jaune, petit canard bleu 1 essai ● ● ● ●
- 73- Concept de groupe : taille. gros canard jaune, petit canard jaune, Gros canard rouge, petit canard rouge 1 essai ● ● ● ●
- 74- Compare les masses. 2 gros canards bleus. 2 essais
- 75- Assortit la taille. Gros canard rouge, petit canard jaune, gros canard bleu 1 essai ● ● ●

Directives de notation supplémentaires pour l'évaluation cognitive

Si un enfant donne des réponses multiples à un point et se corrige lui-même, donnez-lui le bénéfice d'une bonne réponse.

Lors d'un point chronométré, notez la meilleure réponse donnée dans le temps imparti.
Par exemple : lors du point 66, l'enfant place tous les morceaux correctement dans la planche bleue en 75 secondes. L'enfant enlève ensuite tous les morceaux et en replace 5. L'enfant devrait quand même obtenir un point.

Si un enfant ne montre pas le bon comportement pour marquer 1 point lors d'une tâche, mais que plus tard, vous observez ce comportement, vous pouvez changer votre note.

Par exemple : quand vous avez noté le point 65, l'enfant n'a pas démontré de jeu représentationnel et a reçu un 0. Plus tard, l'enfant prend le chronomètre pour un téléphone. Vous pouvez changer la note du point 65 en 1.

Seules vos observations peuvent être utilisées. Une note ne peut changer d'après les observations du proche.

Quand vous utilisez des tests de développement comme l'Echelle Bayley, vous pouvez trouver difficile d'évaluer des enfants avec difficultés. Dans ce cas, le but de votre évaluation est d'obtenir un schéma précis des capacités de l'enfant tout en maintenant la validité des notes du test. Vous pouvez adapter la procédure pour obtenir une évaluation précise du niveau de développement de l'enfant. Ces adaptations sont détaillées dans l'annexe C du manuel d'administration.

Il y a 2 types d'adaptation à ces procédures : modifications et accommodations.

Si vous utilisez l'échelle pour la recherche, vous ne devriez faire aucune modification qui change le contenu du test. Cela invaliderait l'utilisation des données normatives.

Les accommodations sont : changements acceptables de matériel ou de procédures pour le test. Ils doivent offrir une réelle opportunité à l'enfant de montrer son talent dans un point particulier. La performance de la construction mentale est ainsi mesurée plutôt que l'impact hors de propos d'un handicap.

Si vous soupçonnez un retard du développement que l'enfant est susceptible d'inverser, commencez 1 point en dessous de l'âge approprié et inversez si nécessaire. Il n'est pas recommandé de commencer à 1 point encore inférieur.

Un bilan psychomoteur chez l'enfant

Celui-ci est souvent utilisé et demande une bonne intégration clinique.

→ Glossaire

Atonie psychomotrice

L'atonie psychomotrice s'apparente aux symptômes de la dépression du nourrisson, immobilité et raréfaction des initiatives motrices, gestes lents et segmentaires, sans coloration affective, inexpressivité, pas d'intérêt à ce qui l'entoure, pas d'initiative dans la relation, mobilisation difficile... Elle est induite par la [douleur](#).

Attachement

La théorie de l'attachement considère la tendance à établir des liens affectifs étroits comme un élément essentiel à la survie de l'être humain. Selon Bowlby (1969), l'attachement à la figure maternelle servirait de base de sécurité à l'enfant pour explorer l'environnement.

Bilan psychomoteur

Examen approfondi des difficultés et capacités psychomotrices d'une personne visant à poser un diagnostic et dégager une compréhension de son ou ses troubles psychomoteurs. Les conclusions de ce bilan permettront de proposer, si besoin, des soins adaptés en [psychomotricité](#) ou, si cela se justifie, une orientation vers une autre approche thérapeutique.

Comportement

Conduite d'un sujet, inscrite dans un contexte environnemental et temporel. Tout comportement a une motivation visant la satisfaction d'une tension. Le comportement est la partie la plus directement observable et visible de ce que nous exprimons de nous, par notre corps, notre motricité.

Compétence

Ensemble des comportements que le jeune enfant, en se fondant sur son équipement biologique de départ (système nerveux central), est susceptible de manifester, quand les circonstances, le contexte et les conditions environnementales s'y prêtent. La compétence représente ainsi la capacité d'adaptation active du nourrisson à son environnement.

Coordination

Exécution simultanée d'une combinaison de mouvements organisés en fonction d'un but. Elles sont le résultat de l'automatisation de dissociations préalables de ces mêmes mouvements au cours d'un apprentissage. Elle s'organise en fonction d'un projet moteur qui détermine leur but et la combinaison des schèmes moteurs nécessaires à réaliser.

Développement

Le développement psychomoteur est une prise de contrôle progressive par l'enfant de son système moteur, adaptatif, social et langagier. Il résulte de la maturation du système nerveux, de la répétition de nos expériences et de nos relations avec les

autres, ainsi que de nombreux autres facteurs liés entre eux et s'influençant les uns et les autres : facteurs génétiques, neuro-physiologiques, affectifs, cognitifs, sociaux et environnementaux.

Dialogue tonique

Le dialogue tonique désigne l'ensemble des échanges médiatisés par la manière dont l'enfant est tenu, soutenu, maintenu par le parent, et la manière dont le bébé y répond; il y a ainsi une véritable interaction entre les postures des partenaires et le tonus musculaire qui est corrélatif.

Douleur

Expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à un dommage tissulaire réel ou virtuel. La douleur, le déplaisir, s'expriment chez le jeune enfant par une modification tonique. Le bébé se crispe, ses muscles se durcissent et forment une enveloppe tonique dure et protectrice, lui servant de pare-excitation interne. Cette tension se décharge ensuite par des pleurs. Lorsque la douleur est si intense qu'elle perturbe tous les mécanismes d'adaptation du tout-petit, elle entraîne une désorganisation comportementale.

Dyspraxie

Troubles de la planification, de la pré-programmation et de l'organisation des gestes complexes, intentionnels et finalisés : trouble de la réalisation gestuelle. Elle se manifeste le plus fréquemment par une grande maladresse, une difficulté à automatiser les gestes lors d'un apprentissage, une difficulté majeure à réaliser efficacement certaines actions, même simples.

Education psychomotrice

Stimulations des processus normaux de [développement](#) afin de favoriser l'intégration harmonieuse des fonctions psychomotrices.

Etat de vigilance

Degré de disponibilité de l'enfant à l'égard des différents stimuli en provenance de son environnement.

Graphomotricité

Fonction qui permet de tracer sur un support un message en combinant les mouvements de la main et du bras. Ces mouvements sont liés à des éléments moteurs, sensitifs, kinesthésiques et d'essence psychomotrice, ceci dans un contexte de développement intellectuel et psychoaffectif.

Hyperactivité/ Instabilité psychomotrice

Le DSM IV envisage le Trouble de l'Hyperactivité avec Déficit de l'Attention sous deux dimensions : les troubles de l'attention et le couple hyperactivité-impulsivité. Pour que ce diagnostic puisse être retenu, les trois symptômes principaux doivent persister au moins six mois :

- L'inattention : difficulté à rester fixé sur une tâche, sensibilité à la distractibilité. On la retrouve par différentes manifestations: manque de précision, difficulté à soutenir son attention,...

- L'hyperactivité : c'est un excès de mouvements que l'on repère facilement. L'enfant se tortille sur sa chaise, court ou grimpe partout. Il a du mal à entreprendre tranquillement des activités de loisirs, parle souvent de façon excessive...
- L'impulsivité: incapacité à inhiber une réaction immédiate. L'enfant se précipite souvent pour répondre aux questions sans attendre qu'on ait terminé de les poser, à du mal à attendre son tour, ...

A ses symptômes s'ajoutent des troubles du comportement : troubles oppositionnels, troubles des conduites, troubles émotionnels.

Image du corps

C'est une façon subjective de se ressentir et de sentir sa présence au monde. A la fois consciente et inconsciente, elle représente l'investissement psychique et émotionnel de notre [schéma corporel](#), la manière dont on habite notre corps. Elle évolue le long de notre existence en fonction de nos expériences relationnelles.

L'Infirmité Motrice Cérébrale (IMC)

L'infirmité motrice cérébrale est une perte, diminution ou perturbation d'une ou plusieurs fonctions motrices atteignant à des degrés variables la posture et le mouvement, due à une atteinte cérébrale non héréditaire survenant chez un enfant d'intelligence normale à sub-normale.

Signes précoces:

Les signes sont repérables à un âge variable suivant la gravité de l'atteinte. On peut observer une difficulté dans le développement de la motricité : tenue de tête non acquise, station assise tardive... L'IMC se manifeste le plus souvent par la spasticité, c'est à dire une exagération du réflexe d'étirement qui signe le syndrome pyramidal. La spasticité prédomine sur les fléchisseurs aux membres inférieurs (équino, adduction). Elle s'accompagne d'une augmentation du tonus musculaire de base. Une lésion des noyaux gris va entraîner un syndrome extrapyramidal : une rigidité, des postures dystoniques et des mouvements involontaires : parasitage des mouvements, grands mouvements involontaires des membres. Enfin, l'hypotonie du tronc est fréquente dans l'IMC (cyphose).

Inhibition psychomotrice

L'étymologie latine du mot "inhibition" signifie interdiction. L'inhibition devient pathologique lorsqu'elle atteint un certain surcroît de contrôle. Elle induit alors un véritable handicap social. Selon FREUD, l'inhibition devient pathologique lorsqu'elle amène des renoncements à une action, motivés par le fait que son exercice provoquerait un développement de l'angoisse. Son excès va être l'expression d'une souffrance latente.

Interaction

La relation entre le bébé et son entourage est envisagée comme un ensemble de processus bidirectionnels, où le bébé n'est pas seulement soumis aux influences de cet entourage mais est encore à l'origine de modifications tout à fait considérables de celui-ci.

LEBOVICI, MAZET, VISIER en 1989, à partir de leurs nombreux travaux sur les interactions précoces, ont défini 3 niveaux d'interactions : comportementales, affectives et fantasmatiques.

Investissement corporel

L'investissement corporel renvoie à la notion de faire sien, de s'approprier son corps afin de l'utiliser, le maîtriser. Il est dépendant d'une bonne intégration du [schéma corporel](#) et de l'[image du corps](#).

Latéralité

Asymétrie fonctionnelle entraînant une préférence d'utilisation d'une des parties symétriques du corps pour les conduites motrices. La latéralisation est le processus qui organise cette asymétrie. On distingue la latéralité d'usage, la latéralité fonctionnelle et la latéralité neurologique.

Maturation nerveuse

Processus lié au développement du système nerveux. Elle va permettre une maîtrise et un contrôle de plus en plus fin et élaboré du corps et des fonctions supérieures (pensée, parole, expression...). Elle dépend de facteurs autant génétiques que neuro-physiologiques ou environnementaux (alimentation, expériences motrices...)

Niveaux d'Evolution Motrice

La locomotion des enfants se développe selon une succession de redressements, de maintiens, d'enchaînements et de déplacements qui vont des positions de décubitus à la station debout et à la marche. Ces très nombreux enchaînements passent par la reptation, les retournements, la quadrupédie et diverses formes de redressements pour parvenir jusqu'à la locomotion bipodale. Ces différents enchaînements sont appelés les niveaux d'évolution motrice.

Le NIDCAP

Neonatal Individualized Developmental Care and Assessment Program ou Programme Néonatal Individualisé d'Evaluation et de Soutien du Développement. Issu des travaux de Brazelton sur les compétences des nouveau-nés, poursuivis par H. Als de Boston, c'est un programme de soins de [développement](#) précoce intégré dans les soins quotidiens médicaux et infirmiers, et individualisé grâce à des observations comportementales centrées sur l'enfant prématuré et sa famille. Il vise à favoriser le développement harmonieux de l'enfant dans ses différentes composantes : physiologiques, neurologiques, comportementales et relationnelles.

Le système de Pare-excitation

Système de filtrage et de tamisage des stimulations externes. Une partie de ce système se trouve placée sous le contrôle de l'adulte qui s'efforce de placer l'enfant dans un environnement sensitivo-sensoriel de type ni trop, ni trop peu afin d'éviter à l'enfant le risque de carences, de surstimulations. Une autre partie est prise en charge par le bébé lui-même à travers la régulation de ses [états de vigilance](#) et aux processus d'habituation. (Issu de L'être bébé, B.Golse).

Dans la petite enfance, la mère sert de pare excitation auxiliaire au bébé, en protégeant son nourrisson des stimulations trop fortes. Puis, l'enfant intériorise cette fonction maternelle à son propre fonctionnement.

Pour Anzieu, cette fonction de pare excitation se développe en s'appuyant sur une fonction corporelle, la peau, dont elle transpose le fonctionnement sur le plan mental qui aboutit à l'élaboration du Moi-peau. En filtrant les informations, le Moi-peau permet un sentiment de constance et de permanence rassurantes permettant la régulation des affects.

Prématurité

Depuis la réunion de l'Organisation Mondiale de la Santé de 1948, la prématurité est définie comme une naissance survenant avant la 37^{ème} semaine d'aménorrhée, calculée à partir du 1^{er} jour des dernières règles (une grossesse classique étant normalement menée jusqu'au terme de 40 semaines d'aménorrhée).

Psychomotricité

Spécialité du [développement](#) global de la personne dans l'étude de l'ensemble des [comportements](#) moteurs envisagés en fonction de leurs liens avec l'activité cérébrale et le psychisme. Elle est l'expression corporelle de notre vie psychique, affective, intellectuelle et relationnelle, tant dans son fonctionnement que dans sa structure. Elle couvre un large champ d'action clinique et de spécialisations: [Éducation](#), [Rééducation](#), [Thérapie psychomotrice](#), Psychothérapie à médiation corporelle...

Rééducation psychomotrice

"Re-éducation", nouvelle éducation proposée pour récupérer l'usage d'une fonction psychomotrice qui était acquise et qui a été altérée ou qui s'est mal intégrée au cours du [développement](#)(fonction instrumentale, écriture....

Un réflexe

Réaction motrice innée, stéréotypée, involontaire et automatique à une stimulation (stimulus) interne ou externe. Les réflexes archaïques sont présents dès la naissance d'un nouveau-né à terme (Chez l'enfant prématuré, le système nerveux étant immature, les réflexes ne sont pas encore tous présents). Ces réflexes vont s'atténuer de façon progressive pour disparaître totalement autour du 3e mois pour le grasping par exemple. Les mouvements de l'enfant deviennent volontaires.

Relaxation

R. Durand de Bousingen (1992) : « Les méthodes de relaxation sont des conduites thérapeutiques, rééducatives ou éducatives, utilisant des techniques élaborées et codifiées, s'exerçant spécifiquement sur le secteur tensionnel et tonique de la personnalité. La décontraction neuromusculaire aboutit à un [tonus](#) de repos, base d'une détente physique et psychique ».

Schéma corporel

C'est la représentation que chacun se fait de son corps. Edifié sur des impressions tactiles, kinesthésiques, labyrinthiques et visuelles, le schéma corporel est une structure d'intégration.. C'est le support neurologique et fonctionnel des expériences corporelles, des processus d'acquisition et d'apprentissage. C'est un modèle permanent qui nous sert de référence constante dans nos relations avec l'espace, le temps et le monde qui nous entoure.

Thérapie psychomotrice

Méthode thérapeutique visant à établir ou rétablir l'équilibre psychocorporel de la personne. Faute d'être symbolisées, verbalisées, les émotions s'accumulent dans le [tonus](#) musculaire et créent des tensions qui s'évacuent, se déchargent alors par la motricité par des perturbations corporelles ou des troubles du comportement. La thérapie psychomotrice concerne particulièrement tous les cas dans lesquels la dimension affective ou relationnelle paraît dominante dans l'installation initiale du trouble psychomoteur et se manifeste comme un symptôme corporel, instrumental ou comportemental (angoisse, troubles tonico-émotionnels, trouble instrumental, [hyperactivité](#), [inhibition](#), agressivité...).

Tonus

Le tonus musculaire se caractérise par un état de tension permanente des muscles, tension active, involontaire, variable dans son intensité. Il a pour fonction :

- Le maintien des positions antigravitationnelles et de la posture
- La préparation à la contraction phasique
- Le soutien de l'éveil, de la vigilance, de la motivation et de l'intention.

Le tonus constitue la base de la motricité mais aussi du langage et des communications non verbales. Il est le support corporel privilégié de la manifestation et l'expression des émotions.

Nous distinguons trois états toniques :

- Le tonus de fond qui permet le maintien de la cohésion corporelle et du sentiment d'unité corporelle.
- Le tonus postural représente l'activité tonique minimale permettant la station debout et le maintien des équilibres statiques.
- Le tonus d'action se définit par une contraction musculaire permettant l'action et le mouvement.

→ Examen psychomoteur

Avant l'examen neuro-psychomoteur, il est important de prendre un temps d'observation du [comportement](#) spontané de l'enfant et de s'entretenir avec ses parents.

Notre rôle, en plus du dépistage des éventuels troubles neurologiques ou retards de [développement](#), est d'abord et avant tout de mettre en avant les [compétences](#) de l'enfant aux yeux des parents dans des situations de motricité spontanée et d'[interaction](#).

Fonctions neuro-psychosensorielles

Elles reflètent la capacité de l'enfant à s'organiser en fonctions des stimuli proposés.

On peut ainsi observer, comme décrit dans les examens selon Amiel-Tison ou Dubowitz ou Brazelton :

- les réactions d'orientation auditive (clochette, derrière la tête, sur le coté)
- les réactions d'orientation visuelle (l'examineur)
- les réactions d'orientation auditive (l'examineur)

- les réactions d'orientation visuelle et auditive (l'examineur)
- les réactions d'orientation visuelle (œil de boeuf)

Même si à la naissance la vision des bébés est moins précise que celle des adultes, ils sont déjà capables de regarder des choses et de suivre des objets en mouvement. Cependant, cette poursuite visuelle est moins fluide que celle des adultes et donne lieu à des mouvements plus saccadés. Leur acuité visuelle semble aussi meilleure à des distances d'environ 20 centimètres.

De même l'enfant réagit au bruit. La coordination visuelle - auditive est présente dès la naissance. Le bébé tourne les yeux et la tête vers la source sonore. Il reconnaît par exemple les voix familières (voix de sa maman notamment).

Les réflexes archaïques : Les réflexes primitifs ou archaïques sont des comportements présents à la naissance, et disparaissant au cours des 4 premiers mois de vie. Ils sont déclenchés par des stimulations précises et donnent lieu à des réactions relativement fixes. Ils sont des indicateurs du fonctionnement neurologique.

- Points cardinaux : est déclenché lorsqu'on stimule la joue des bébés avec un doigt ou un objet : les bébés tournent alors la tête en direction du doigt et cherchent à le téter.
- Le réflexe de succion-déglutition est déclenché lorsqu'un objet est placé dans la bouche ou sur les lèvres. La bouche est alors activée pour téter. Bien que ce réflexe soit essentiel à la survie parce qu'il permet aux nouveau-nés de se nourrir, il faut noter qu'il est déclenché peu importe ce qui touche la bouche ou les lèvres. Ce réflexe disparaît vers l'âge de 6 mois.
- le st déclenché lorsqu'on stimule la paume de la main des nouveau-nés. Ils serrent alors fermement la main, de façon involontaire.
- le réflexe tonique asymétrique du cou
- la [marche automatique](#) est déclenchée lorsqu'on maintient les nouveau-nés debout et que leurs pieds sont déposés sur une surface plane. Les nouveau-nés font alors des mouvements qui ressemblent à ceux de la marche, particulièrement en levant alternativement une jambe puis l'autre.
- ...

L'évaluation du [tonus](#) actif

L'enfant est sollicité sur différentes manœuvres:

- le redressement global des membres inférieurs et du tronc
- le tiré-assis
- la manœuvre inverse du tiré-assis

Les réactions posturales

Permet la mise en évidence de l'intégrité des voies motrices.

- retournement du dos sur le ventre stimulé par les membres inférieurs
- le tiré-assis latéral, au bord de table
- Réponse en balancier, assis sur les fesses
- Les suspensions et réactions antigravitaires

L'observation spontanée

L'observation du comportement spontané du jeune enfant

L'observation du [comportement](#) spontané du nourrisson est importante. Qu'il soit seul sur le tapis, ou dans les bras de sa mère, beaucoup de signaux nous sont donnés :

- Son état de veille. Afin de respecter le rythme de l'enfant prématuré, ou pour établir un bilan fiable (d'un enfant né prématuré ou à terme), il faut que l'état de veille de l'enfant le permette. Prechtl définit cinq [états de vigilance](#) chez le nouveau-né à terme : Le sommeil calme (période pendant laquelle se mettent en route de nombreux phénomènes endocriniens telle l'hormone de croissance, ...), le sommeil actif ou agité (période pendant laquelle sont intégrés les apprentissages), la veille calme - état idéal pour établir une [interaction](#)- la veille agitée et l'agitation. Différents paramètres sont analysés: la présence ou l'absence de mouvements oculaires rapides, la présence ou l'absence de mouvements corporels et l'existence d'un rythme respiratoire et cardiaque régulier ou irrégulier. Lorsque l'environnement s'y prête, l'enfant se montre ouvert à l'interaction.

Chez l'enfant prématuré, ces stades sont les mêmes, mais sont plus diffus et difficiles à observer. En effet de nombreux parasitages peuvent rendre difficiles leur observation.

- Son état tonique. Le dialogue tonique est le premier moyen de communication du nourrisson. Sans oublier sa répartition tonique particulière suivant son âge (hypotonie du tronc et hypertonie des membres à la naissance), lors de situation de portage, l'hypertonie ou l'hypotonie excessive sont des indices importants de son état neurologique et psycho-affectif.
- Son activité spontanée. L'enfant lui-même va nous montrer un aperçu de ses capacités motrices: au niveau postural, locomoteur, au niveau de la préhension également.
- Son [comportement](#) avec nous et avec son entourage familial, ses conduites d'exploration... Ainsi est mis en avant la manière dont le jeune enfant s'adapte au contact de l'adulte, mais également si l'adaptation est réciproque. On va relever la qualité du [dialogue tonique](#), le contact œil à œil, ...

→ La prévention des troubles de l'oralité en néonatalogie

La constatation a été faite qu'un certain nombre d'enfants ayant séjourné un long moment en réanimation néonatale souffrent de troubles de l'oralité (refus de manger par voie orale, réflexe nauséeux, troubles de la succion/déglutition...) L'immaturation de l'appareil digestif du prématuré nécessite un apport alimentaire progressif. Lorsque cette immaturité est trop importante, l'enfant est nourri par un cathéter (voie parentérale) ce qui évite le processus de digestion. Puis progressivement, une alimentation par « gavage » ou alimentation entérale viendra stimuler l'appareil digestif de l'enfant dans un premier temps pour devenir mode de nutrition exclusif ensuite. Les tentatives d'alimentation par voie orale ne peuvent s'organiser avant trente-deux semaines de gestation, âge physiologique d'une succion efficace. En effet, Prechtl a démontré que la succion était acquise in utero dès la 15^e semaine, mais la coordination succion/déglutition/respiration n'est vraiment mature qu'à la 34^e semaine. Cette immaturité signe l'incompétence de l'enfant prématuré et sa fragilité. Dans le cas d'un souhait d'alimentation par allaitement, voilà un premier obstacle pouvant mettre à mal l'interrelation mère-enfant. En effet, les temps de gavage ne font pas l'objet d'une [interaction](#) avec un adulte et place la mère dans une situation d'impuissance.

Celle-ci va être contrainte de tirer son lait pour conserver la possibilité d'allaiter une fois la maturité digestive de l'enfant acquise.

Durant des périodes critiques du développement en réanimation, l'enfant manque d'expérience alimentaire (Les apports alimentaires sont quasi constants. le bébé ne ressent ni la sensation de faim, ni la sensation de satiété associée à l'absorption du lait, et donc échappe à la frustration mais aussi au plaisir de sentir le lait chaud passer dans son corps, de sentir son ventre se remplir...). Il reçoit des soins dans la région péri-orale (sonde d'intubation ou sonde d'alimentation nasogastrique, aspirations répétées [douloureuses](#)) qui peuvent paraître comme des agressions. Peuvent aussi s'ajouter une pathologie du tube digestif (reflux gastro-œsophagien, entéropathie, ...). L'enfant construit ainsi son [schéma corporel](#) sur un vécu douloureux « morcelant » le corps. L'enfant anticipe de plus en plus les situations douloureuses. Cette anticipation peut s'exprimer par une situation de stress marquée par une agitation, mais également par un repli de l'enfant dépassé par la situation. L'enfant met en place différents mécanismes de défense tels que le désinvestissement corporel, le retrait. Les troubles de l'oralité ne seraient qu'une expression de cette attitude défensive.

Connaissant l'importance de la place de l'oralité dans le développement psychoaffectif du nourrisson, quelles peuvent être les conséquences d'un désinvestissement de la sphère orale ?

Analyse psychanalytique :

Le stade oral décrit par Freud est la première phase du développement de la sexualité infantile. Tous les plaisirs sont apportés essentiellement par la bouche et la succion auxquels s'ajoutent, petit à petit, d'autres plaisirs sensoriels (toucher, vue, audition) tournés vers la mère. De la pulsion d'autoconservation va progressivement se détacher la pulsion sexuelle, l'enfant utilisant le suçotement

pour retrouver le plaisir déjà éprouvé par la succion. Les lèvres, la cavité buccale, la langue mais aussi le tube digestif et les organes de phonation appartiennent à la zone bucco-labiale, première zone érogène que l'enfant utilise pour découvrir le monde. En portant tout à sa bouche, l'enfant cherche à faire entrer dedans tout ce qui est dehors et comprend ainsi qu'il existe un dehors différent de lui. Ainsi il se distingue des objets et des autres. Pour Freud, le premier objet pulsionnel est le sein ou le biberon qui, en dehors de l'apport alimentaire, procure une excitation de la région bucco-linguale, source de plaisir. L'enfant cherche à prolonger cette sensation de plaisir en suçant son pouce.

Analyse physiopathologique :

Au cours de la grossesse, les hormones placentaires, suivant une sécrétion pulsatile des hormones progestatives et oestrogéniques, vont induire l'apparition d'une sécrétion de substances opioïdes intracérébrales et chez la mère et chez le fœtus à partir du dernier trimestre (soit à partir de 28 semaines de la grossesse). Après la naissance, cette fonction physiologique endorphinique et prolongée par l'allaitement et la nutrition entérale, en proche connectivité avec la partie adrénérergique du système nerveux autonome. La motricité orofaciale doit également suivre l'évolution neurologique. Au total, interrompre ce phénomène tranquille et lui ajouter une stimulation nociceptive (créant angoisse et douleur) vont perturber l'installation de la succion nutritive et non nutritive, ainsi que la séquence kinétique de la sphère bucco-oeso-gastrique.

Toutefois, la néonatalogie moderne tire profit de la connaissance de cette physiopathologie retrouvée chez le grand prématuré et chez l'enfant de mère toxicomane. L'utilisation bien placée de la pharmacologie afin de réduire l'angoisse et la douleur (ceci va de l'utilisation de glucose à 20 ou 30 % à celle de médicaments plus « agressives »).

Ainsi la sphère péribuccale est à la fois :

- organe d'alimentation,
- organe d'auto-érotisme apporté par le plaisir qu'éprouve à travers la succion,
- organe d'intégration des rythmes apporté par les moments de repas,
- organe d'incorporation (repérage entre le dedans et le dehors, Moi/non Moi) qui permet le processus d'introjection et d'identification,
- organe de relation,
- le lieu des premières expériences, et d'acquisition des premières intégrations sensorielles : organe d'exploration
- la succion est une modalité de l'[attachement](#) au même titre que le grasping ou le réflexe de fouissement.

On peut donc imaginer les troubles ultérieurs qui peuvent apparaître liés aux troubles de l'oralité.

De plus, les difficultés alimentaires précoces ont un retentissement sur la qualité de l'accordage mère-enfant, qu'il faut considérer. La mère peut se sentir coupable de ces difficultés à alimenter son enfant, ses capacités de "bonne mère" seraient remises en question.

Comment la psychomotricité pourrait participer à la prévention des troubles de l'oralité ?

- Prévenir les troubles de l'oralité en aidant l'enfant à retrouver des sensations de plaisir au niveau de la sphère orale, lui donner la possibilité d'investir cette zone corporelle, de l'intégrer dans son [schéma corporel](#).
- Succion non nutritive, en dehors et pendant les temps de gavage (afin que l'enfant puisse lier satiété et succion, qu'il retrouve un plaisir dans la succion, mais aussi pour stimuler le réflexe de succion qui peut se perdre s'il n'est pas entretenu).
- Toucher sensoriel de la sphère péri-orale : les joues, les lèvres, la langue, afin de réintégrer cette zone corporelle dans le schéma corporel de l'enfant et lui redonner un sentiment de corps unifié.
- Sollicitations gustatives dès que possible permettant à l'enfant d'aborder la découverte du goût, de la texture, de l'odeur.
- Intégrer la mère aux stimulations orale afin de permettre les [interactions](#) qui auraient lieu normalement lors de l'allaitement. Lui permettre de projeter son enfant comme un être compétent dans l'allaitement.

→ Prévention posturale et cocoon

Pourquoi une prévention posturale?

Qui n'a jamais vu ces bébés qui à la suite d'un plus ou moins long séjour à l'hôpital, gardent cette même position rigide, qu'ils soient placés sur le dos, ou sur le ventre, couchés ou debout, la tête tournée sur un côté, et renversée à l'arrière, les bras en chandelier, les cuisses en grenouille écrasée, les pieds en canard, et pour lesquels toute activité située en dessous de la ligne des épaules semble inconcevable. Impossible de porter les mains à la bouches, impossible de saisir le jouet que tend papa ou maman devant soit... Ils semblent ne pas reconnaître leurs propres corps, ni bien sûr, l'usage qu'ils peuvent en faire.

Ces bébés sont souvent irritables, parfois même insaisissables, impossibles à asseoir sur les genoux, difficiles à contenir dans le bain, ou même lors d'un " câlin ", parce qu'ils se raidissent en arc de cercle arrière au moindre contact

Diverses études se sont penchées sur les problèmes engendrés par ces postures anormales, acquises dès le début de l'hospitalisation du nouveau-né.

Le positionnement des bébés prématurés a été mis en place à des fins préventives, et s'appuie sur les travaux du Docteur A. GRENIER dans les années 1980.

Il nécessite la collaboration de toute l'équipe, en particulier les infirmières, auxiliaires, puéricultrices qui sont au quotidien avec l'enfant.

Il n'est nul besoin de rappeler l'immaturation neurologique de l'enfant prématuré. Celle-ci a pour conséquence une hypotonie généralisée de l'enfant qui ne peut lutter contre la pesanteur.

Les positions pathologiques du nouveau-né prématuré

L'enfant prématuré est ainsi sujet à adopter rapidement des positions vicieuses et dommageables pour son développement ultérieur.

- Les bras en chandelier; les épaules sont en rotation externe. L'enfant ne peut plus rapprocher ses bras du corps, et ses mains du visage.
- Opisthotonos :

C'est une contraction généralisée des muscles extenseurs. La tête est rejetée en arrière, l'extension axiale est privilégiée à l'enroulement.

- Position de « grenouille écrasée » impliquant une attitude de « pieds en canard » :

elle apparaît le plus souvent chez le bébé prématuré, et se voit aussi bien en décubitus dorsal que ventral. Les cuisses, genoux, pieds sont en complète rotation externe et les genoux remontent sur le côté du corps jusqu'aux hanches. Le bassin repose ainsi à plat sur le matelas.

Un outil à la vigilance positionnelle, le cocon

La mise en place de différents dispositifs ("Greniers", cocons...) ont été proposés depuis plusieurs années dans une prévention des troubles orthopédiques.

Le cocon maintient le bébé dans des attitudes fonctionnelles tout en lui offrant des possibilités de mobilité maximale. Au niveau de la ceinture pelvienne, il maintient les hanches en légère abduction, et les genoux en dessous des hanches. Les pieds sont posés à plat sur le lit (ou en contact avec un tissu épais) afin de favoriser la mobilisation volontaire des jambes. Au niveau de la ceinture scapulaire, placé au plus près du corps de bébé, il soutient légèrement les épaules. La tête est demi-fléchie dans l'axe afin de favoriser ventilation et déglutition.

Au delà de l'aspect orthopédique, le cocon répond aux besoins physiques et psychiques de l'enfant prématuré. C'est donc un outil important pour le psychomotricien.

Réponse aux besoins physiques

Un positionnement adapté aux caractéristiques physiologiques de l'enfant prématuré permet de normaliser l'équilibre du tonus neuromusculaire (respect de l'enroulement fœtal...), de soulager l'enfant de la pesanteur et ainsi de lui faciliter la mobilité et l'éveil. Les mains près de son visage, l'enfant a la possibilité de toucher son corps (et donc d'en prendre conscience), éventuellement de mettre la main à la bouche (sensation sécurisante). La triangulation mains-yeux-bouche est à la base de la découverte du corps. Cette posture encourage les actions d'exploration de l'enfant. La contenance du cocon n'est pas une contention : la liberté de mouvement du bébé est facilitée.

Réponse aux besoins psychiques

Le cocon maintient l'enfant dans des positions rassemblées, comme dans l'utérus protecteur. Le contact du cocon donne une limite spatiale au lit, son contact avec le sommet du crâne constitue un appui apprécié du bébé. En recréant les limites closes, en rassemblant ce corps si terriblement démantelé par des sensations

multiples et stressantes, il procure au bébé un ancrage, lui permettant de retrouver un certain équilibre qui le rend plus réceptif à l'environnement et aux efforts déployés pour son bien-être et pour ses soins. C'est un moyen de détente, et donc aussi un outil antalgique de base appréciable.

L'utilisation du cocon, une pratique simple

Le décubitus dorsal

L'axe tête-tronc-bassin est préservé. La tête est demi-fléchie. Les épaules sont ramenées en avant permettant un rapprochement des bras le long de l'axe médian. Les mains peuvent être portées à la bouche. Les hanches sont maintenues en légère abduction, les genoux sont situés sous les hanches. Les pieds peuvent reposer au sol.

Le décubitus ventral

L'axe tête-tronc-bassin est préservé. La tête est demi-fléchie. Les épaules peuvent s'enrouler grâce à l'appui du tronc sur le cocon. Les mains peuvent être portées à la bouche. Les hanches sont maintenues en légère abduction, les genoux sont situés sous les hanches.

Le décubitus latéral

L'axe vertébral et la tête de l'enfant sont maintenus en enroulement. Celui-ci peut bouger librement ses membres inférieurs et supérieurs. L'aménagement de la couveuse peut permettre une stimulation visuelle ou tactile adaptée aux capacités de l'enfant.

En conclusion, la prévention posturale s'avère donc indispensable pour :

- Prévenir les déformations articulaires et les raccourcissements musculaires
- Supprimer les atteintes périphériques qui peuvent fausser les observations de l'examen neurologique
- Réduire au maximum les risques de non-réversibilité pour les enfants à séquelles neurologiques
- Prévenir le risque de retard psychomoteur
- Soulager de la pesanteur
- Rassembler les membres supérieurs et inférieurs et assurer un maximum de confort corporel
- Favoriser un bon fonctionnement cardiaque, respiratoire et digestif.

→ Le portage du tout-petit

Le portage en néonatalogie

Le portage doit répondre avant tout «au besoin fondamental de l'enfant de se sentir soutenu et enveloppé, en sécurité émotionnelle. » (N. THOMAS).

Le portage physique:

Deux aspects s'imposent : le mouvement d'enroulement et la notion de sécurité de base.

La sécurité de base est liée au maintien que propose l'adulte. L'enfant doit être tenu sous sa base (fesses et cuisses) et la nuque : La colonne vertébrale ainsi soutenue amène la perception de l'axe corporel. Libéré de sa motricité [réflexe](#), la détente neuromusculaire est favorisée, l'[état de vigilance](#) de l'enfant est adapté à la relation.

Le mouvement d'enroulement est nécessaire à l'enfant pour se sentir en sécurité, lui donnant une sensation de globalité et d'unité corporelle.

Ainsi différents modes de portages peuvent être proposés aux parents: la position du bouddha décrite par le Dr Grenier, la position de la balancelle et le portage en position érigée.

Le portage psychique:

C'est la manière dont la mère (ou le père) vit et porte psychiquement son enfant dans son imaginaire, dans sa "capacité de rêverie".

Intérêts et apports du portage

Un portage adéquat favorise la construction du [schéma corporel](#) du tout-petit en lui permettant d'intégrer des schèmes moteurs adaptés. De plus, celui-ci contribue à minimiser les états d'excitation, à étayer le sentiment de sécurité et de bien-être. L'enfant se sent porté, soutenu, contenu par un environnement sécurisant. Il découvre un plaisir à bouger, à ressentir et à s'exprimer avec son corps, à entrer en relation.

Par le portage, la mère propose des stimulations tonico-motrices à son enfant , favorisant ainsi son développement psychomoteur, mais aussi permet son éveil à la vie relationnelle et émotionnelle.

Enfin, le portage de l'enfant (le holding, Winnicott) et la continuité des soins maternels (le handling) dont il bénéficie sont à la base de l'intégration du Moi en un tout unifié, et de l'intériorisation des limites corporelles.

Le rôle du psychomotricien auprès des parents

Le portage est rarement possible pour les parents en début d'hospitalisation, limité par les contraintes liées à la prise en charge médicale du bébé et à leur appréhension. Les différentes prothèses rendent difficiles la mise aux bras. Ce sont pourtant des moments privilégiés d'[interaction](#), où les liens affectifs et relationnels, d'[attachement](#), se construisent.

Le psychomotricien a donc pour rôle de rendre possible le portage dès que les conditions médicales le permettent, d'accompagner et de sécuriser le parent, le

valoriser dans ses [compétences](#), le guider si besoin pour entrer en relation avec son bébé à travers le [dialogue tonique](#).

Le portage, un moyen de locomotion

Inspiré des méthodes traditionnelles de portage africaine ou sud-américaine, le portage comme moyen de locomotion, avec pagnes, tissus, écharpes... fait petit à petit son apparition dans nos sociétés modernes.

En écharpe, le bébé est lové contre sa mère (ou son père), il retrouve la chaleur, l'odeur, la voix de sa mère, il retrouve le plaisir du peau-à-peau comme la mère retrouve le plaisir de sentir son tout-petit contre soi, le plaisir de bouger ensemble.

A l'hôpital, bien plus qu'un mode de locomotion, cette intervention psychomotrice permet à la mère de se projeter vers le retour au domicile avec son petit.

Le toucher contenant

La peau est le premier-né de nos organes. Ce sens est ainsi le premier à se développer chez l'embryon. Le tact s'éveille en effet dès le deuxième mois de gestation. C'est par la peau que s'établit notre premier contact avec le monde extérieur et particulièrement avec notre mère.

Le toucher contenant se base sur une série de gestes respectueux du corps de l'enfant (contact non segmentaire, unifiant et contenant). Mais bien plus qu'une technique, c'est une écoute active de la mère à son enfant, une rencontre entre deux partenaires, un échange [tonique](#) et relationnel.. L'enfant parle avec son corps, il exprime ses désirs et ses réticences. Le bébé est un être doué de communication. Nous accompagnons les parents dans le décodage des signaux de leur enfant. Généralement, ceux-ci sont déjà en mesure de décoder ce langage corporel. Grâce à la sensibilité des parents, et particulièrement de la mère aux premiers instants de vie de l'enfant (préoccupation maternelle primaire, Winnicott), ceux-ci apprennent à lire la multitude de petits signes de plaisir, déplaisir que leur bébé envoie en réponse à leurs gestes. Mais pour de nombreuses raisons, certains parents peuvent être en décalage par rapport à ce qu'ils perçoivent de leur enfant.

Le nouveau-né est dans le besoin vital d'être enveloppé, contenu, maintenu, pour que soit supportable l'angoissante perte de limites, de résistance aux mouvements, de pression contre sa peau qu'il rencontrait dans le ventre maternel. Le toucher va l'aider à compenser cette dépendance, à s'autonomiser, par l'élaboration d'une enveloppe corporelle contenant permettant de prendre conscience de ses limites corporelles et de renforcer la cohésion psychique et corporelle du sujet.

Le contact corporel investi des gestes maternels est chargé de sens et d'affect. En invitant les parents à entrer en relation avec leur nourrisson, celui-ci favorise le processus d'[attachement](#) en développant un dialogue corporel privilégié.

La notion de plaisir, corporel et relationnel, constitue un des principaux objectifs de cette médiation.

Le test de Denver

Les principales acquisitions de l'enfant âgé de 0 à 6 ans y sont classées en quatre rubriques : motricité globale, motricité fine, langage et contact social.

Dans la réalisation de chaque épreuve, il existe une variation individuelle normale dont le test tient compte. Ainsi chaque acquisition est représentée par un rectangle qui s'étend sur plusieurs mois (son bord gauche représentant l'âge auquel 25% des enfants réussiront le test et le bord droit, l'âge auquel 90% des enfants réussiront ce test).

Le Brunet Lézine Révisé

L'échelle de développement psychomoteur de la première enfance (ou Brunet-Lézine révisé) a été établie pour les enfants de 0 à 30 mois.

Les épreuves sont réparties selon 4 domaines:

- moteur ou postural: étude des mouvements de l'enfant dans les différentes postures, de la locomotion.
- coordination oculomotrice: étude de la préhension et de la motricité fine, des praxies, du comportement de l'enfant avec les objets.
- langage: fonction de compréhension et d'expression.
- relations sociales: prise en conscience de soi, relations avec autrui, mimiques, adaptations sociales.

Les données recueillies permettent de calculer deux types de quotient de développement: le quotient de développement global qui situe les acquisitions d'un enfant par rapport au groupe d'enfants du même âge, et les quotients de développements partiels correspondant à chaque domaine exploré. Les résultats ainsi obtenus, ainsi que l'observation de l'enfant durant l'examen permettent d'établir un profil de ses possibilités à un moment donné.

Un QD inférieur à 80 nécessite généralement une prise en charge en psychomotricité.

QUESTIONNAIRES DE CONNERS

→ À L'INTENTION DES PARENTS

Vous trouverez ci-dessous des énoncés décrivant des comportements d'enfants ou des problèmes qu'ils ont parfois. Lisez chaque énoncé attentivement et décidez du degré auquel votre enfant a souffert de ce problème durant la dernière année en l'indiquant par un X dans la bonne colonne.

NOM DE L'ENFANT : DATE DE NAISSANCE :

NOM DU RÉPONDANT : DATE :

Pas du tout -Un petit peu -Beaucoup -Énormément

1. Tripote ou ronge certaines choses (ongles, cheveux, doigts, vêtements).
 2. Insolent(e) avec les grandes personnes
 3. A du mal à se faire des amis et à les garder
 4. Excitable, impulsif(ive)
 5. Veut tout commander
 6. Suce ou mâchonne (pouce, vêtements, couvertures)
 7. Pleure souvent ou facilement
 8. Se sent attaqué(e), est sur la défensive
 9. Rêvasse
 10. A des difficultés d'apprentissage
 11. Se tortille, ne tient pas en place
 12. A peur de nouvelles situations, de nouveaux endroits, de nouvelles personnes, ou de fréquenter l'école
 13. Est agité(e), a toujours besoin de faire quelque chose
 14. Est destructeur, destructrice
 15. Ment ou raconte des histoires inventées
 16. Est timide
 17. S'attire plus d'ennuis (se fait prendre plus souvent) que les autres enfants de son âge.
 18. Ne parle pas comme les autres enfants de son âge (parle en bébé, bégaye, est difficile à comprendre).
 19. Nie ses erreurs ou accuse les autres
 20. Est querelleur(euse), est souvent impliqué dans des bagarres
 21. Fait la moue, boude
 22. Prend des choses qui ne lui appartiennent pas
 23. Est désobéissant, ou obéit à contrecoeur
 24. S'inquiète plus que les autres (de la maladie, de la mort, de la solitude)
 25. Ne termine pas ce qu'il (elle) a commencé
 26. Est facilement froissé, se fâche facilement
 27. Brutalise ou intimide ses camarades
- Pas du tout Un petit peu Beaucoup Énormément
28. Ne peut s'arrêter lors d'une activité répétitive
 29. Est cruel, cruelle.
 30. A un comportement immature (demande de l'aide pour quelque chose qu'il peut faire seul(e), est collant(e), a constamment besoin d'être rassuré).
 31. A des problèmes de fixation de l'attention, est facilement distrait
 32. Souffre de maux de tête
 33. A des changements d'humeur rapides et fréquents

34. N'obéit pas ou n'aime pas obéir aux règles ou aime défier les interdits
35. Se bagarre constamment
36. Ne s'entend pas avec ses frères et soeurs
37. Se décourage facilement lorsqu'un effort est nécessaire
38. Dérange les autres enfants
39. Est un(e) enfant foncièrement malheureux
40. A des problèmes d'alimentation (mauvais appétit, se lève après chaque bouchée)
41. Souffre de maux d'estomac
42. A des problèmes de sommeil (ne peut s'endormir, se réveille trop tôt, se réveille durant la nuit)
43. Se plaint de maux physiques et de douleurs
44. Souffre de vomissements, de nausées
45. Se sent lésé(e) à la maison, crie à l'injustice
46. Se vante, fanfaronne
47. Se laisse écraser, manipuler par les autres
48. A des problèmes d'évacuation intestinale (selles molles, irrégulières, constipation).

LES RÉPONSES À CE QUESTIONNAIRE SONT CONFIDENTIELLES. ELLES NE SERONT UTILES QUE POUR LE PSYCHOÉDUCATEUR QUI SUIT VOTRE ENFANT ET POUR VOTRE MÉDECIN DE FAMILLE.

Habituellement, on vous demandera de retourner le présent questionnaire à l'école. Soyez prudent. Plusieurs enfants présentant d'autres syndromes, tel que le syndrome d'Asperger ou des troubles divers (troubles d'apprentissage par exemple) présentent plusieurs des caractéristiques du test de Conners. Il peut s'agir d'un trouble associé. Trop d'enfants sont mal diagnostiqués.

→ QUESTIONNAIRE DE CONNERS À L'INTENTION DES ENSEIGNANTS

Vous trouverez ci-dessous des énoncés décrivant des comportements d'enfants qui se rencontrent parfois en milieu scolaire. Lisez chaque énoncé attentivement et décidez du degré auquel le comportement décrit s'applique à l'élève concerné.

Faites un X dans la colonne choisie.

NOM DE L'ENFANT : CLASSE :

DATE DE NAISSANCE : ÂGE :

NOM DU RÉPONDANT : DATE :

Pas du tout Un petit peu Beaucoup Énormément

1. Est agité, se tortille sur sa chaise
2. Fait des bruits inappropriés quand il ne faut pas
3. Ses demandes doivent être satisfaites immédiatement
4. Est impertinent, impoli, arrogant
5. Fait des crises de colère, a des conduites imprévisibles
6. Est trop sensible à la critique
7. Est distrait
8. Perturbe les autres élèves
9. Est rêveur
10. Fait la moue, boude facilement
11. A une humeur qui change rapidement et de façon marquée

12. Est bagarreur
13. A une attitude soumise à l'égard de l'autorité
14. Est agité, va constamment à droite et à gauche
15. S'excite facilement, est impulsif
16. Demande une attention excessive de l'enseignant(e)
17. Semble mal accepté par le groupe
18. Se laisse mener par les autres
19. Est mauvais joueur, refuse de perdre
20. Semble manquer de capacité à entraîner ou mener les autres
21. A de la difficulté à terminer ce qu'il commence
22. Est puéril, immature, agit en bébé
23. Nie ses erreurs, accuse les autres
24. A de la difficulté à s'entendre avec les autres élèves
25. Coopère peu avec ses camarades de classe
26. S'énerve facilement quand il doit faire un effort
27. Coopère peu avec l'enseignant
28. Éprouve des difficultés d'apprentissage

CRITÈRES DSM-IV : TROUBLE D'HYPERACTIVITÉ/DÉFICIT D'ATTENTION

Vous trouverez ci-dessous une liste de symptômes.

Lire chaque énoncé attentivement et cocher les éléments pertinents.

NOM DE L'ENFANT : CLASSE :

DATE DE NAISSANCE : ÂGE :

NOM DU RÉPONDANT : DATE :

Inattention : Indiquez si les symptômes suivants d'inattention ont été constatés pendant une période d'au moins 6 mois, à un degré significatif par rapport au niveau de développement normal d'un jeune du même âge:

? Ne fait pas attention aux détails et commet des erreurs grossières dans son travail scolaire ou autre activité

? Éprouve souvent de la difficulté à maintenir son attention sur un travail ou sur un jeu

? Souvent, ne suit pas les consignes reçues et ne complète pas les travaux requis

? A souvent des difficultés à organiser son travail et ses activités

? Évite souvent, exprime des réticences ou a de la difficulté à s'engager dans des tâches ou du travail qui exigent un niveau soutenu d'effort intellectuel, comme les travaux scolaires

? Perd souvent des objets nécessaires à un travail

? Est facilement distrait par un stimuli extérieur

? Oublie souvent des choses lors d'activités quotidiennes

6/

Hyperactivité/impulsivité : Indiquez si les symptômes suivants ont été constatés pendant une période d'au moins 6 mois, à un degré significatif par rapport au niveau de développement normal d'un jeune du même âge:

Hyperactivité :

? Gigotte, se tortille et a souvent l'air agité

? A du mal à rester assis en classe ou ailleurs, lorsque la situation l'exige

? Court ou grimpe souvent dans des situations inappropriées

? A de la difficulté à jouer en silence

? Est toujours en mouvement, se comporte comme si propulsé par un moteur

? Parle souvent trop

Impulsivité :

? Se précipite souvent pour répondre aux questions avant qu'on ait fini de les poser

? A de la difficulté à attendre son tour dans les jeux ou les situations de groupe

? Interrompt et dérange souvent les autres

? Se lance fréquemment dans des activités physiques dangereuses sans tenir compte des conséquences possibles, et non pour l'amour du risque

5/

QUESTIONNAIRE DE CONNERS : CLÉ DE CORRECTION

→ QUESTIONNAIRE DES PARENTS :

Les énoncés les plus discriminants sont regroupés selon les cinq facteurs suivants :

A. Difficultés de comportement : énoncés 2-8-14-19-20-27-35-39

B. Difficultés d'apprentissage : énoncés 10-25-31-37

C. Somatisation : énoncés 32-41-43-44

D. Impulsivité, hyperactivité : 4-5-11-13

E. Anxiété : 12-16-24-47

Les dix énoncés 4-7-11-13-14-25-31-33-37-38 sont ceux de la forme abrégée du questionnaire de Connors et correspondent à l'échelle d'hyperactivité.

En cotant chaque appréciation 0-1-2 ou 3 (pas du tout =0, Énormément = 3) et en divisant le total obtenu par 10 on obtient un score moyen allant de 0 à 3. Un score moyen de 1,5 ou plus suggère des indices d'hyperactivité chez l'enfant.

→ QUESTIONNAIRE DES ENSEIGNANTS :

Les énoncés les plus discriminants sont regroupés selon les trois facteurs suivants :

A. Difficultés de comportement : énoncés 4-5-6-10-11-12-23-27

B. Impulsivité, hyperactivité : 1-2-3-8-14-15-16

C. Inattention, passivité : 7-9-18-20-21-22-26-28

Les dix énoncés 1-5-7-8-10-11-14-15-21-26 sont ceux de la forme abrégée du questionnaire de Connors et correspondent à l'échelle d'hyperactivité.

En cotant chaque appréciation 0-1-2 ou 3 (pas du tout =0, Énormément = 3) et en divisant le total obtenu par 10 on obtient un score moyen allant de 0 à 3. Un score moyen de 1,5 ou plus suggère des indices d'hyperactivité chez l'enfant.

Autisme infantile et psychoses précoces de l'enfant

Contexte historique:

Jusqu'au début du XIXème siècle, la pathologie mentale de l'enfant était considérée comme l'expression d'une déficience du développement de l'intelligence. La psychose était considérée comme exclusivement liée à l'adulte.

En 1943, Léo Kanner décrit pour la première fois l'autisme infantile précoce. Il définit une caractéristique commune à ces enfants: "l'inaptitude à établir des relations normales avec les personnes et à réagir normalement aux situations, depuis le début de leur vie."

Premières descriptions cliniques:

- retrait autistique ("aleness"),
- besoin d'immuabilité ("sameness"),
- troubles du langage

Aujourd'hui on retient plusieurs critères consensuels pour le diagnostic d'autisme:

→ Altération qualitative des interactions sociales:

Fuite du regard

Impression de surdité au monde environnant

Absence d'intérêt envers autrui (retrait)

Absence de jeux interactifs, de jeux de groupe, d'imitation ou d'imagination

Refus du contact corporel

→ Altération qualitative de la communication et du langage:

Défaut d'expression, du contact oculaire

Défaut d'intention communicative (pointage, attention conjointe)

50% sans langage

Quand le langage est présent il présente des particularités:

- modulation anormale de la voix, de la prosodie
- inversion pronominale
-  cholalie, incongruités
- Peu de valeur de communication du langage

→ Intérêts restreints:

Stéréotypies, rituels

Comportements et activités répétitifs

Intolérance au changement

Hypo/hyperréactivité touchant toutes les modalités sensorielles

Recherche et classifications:

- issu de domaines aussi divers que la neurobiologie ou la psychanalyse
- souci de trouver un cadre nosographique adéquat pour l'autisme et les troubles apparentés a donné lieu à d'innombrables débats: critères comportementaux (DSM IV) / développement psychoaffectif (CFTMEA)

Etat de la recherche: 3 grands domaines

- Neurologique (neurosciences, imagerie cérébrale fonctionnelle, génétique, biochimie, neurophysiologie)
- Développement psychoaffectif (Psychanalyse)
- Sciences cognitives (modalité particulière du fonctionnement de l'intelligence des autistes)

Tout l'enjeu est de nos jours de concilier ces différentes approches théoriques.

Epidémiologie:

- Fréquence en population générale: 1/1000
- Sex Ratio: 1/4 ou 5
- 75% de retard mental associé
- 25% de pathologie organique associée (périnatalité; infection congénitale; maladie métabolique; aberration chromosomique; épilepsie)

Examen d'un enfant psychotique: diagnostic et évaluation

L'évocation du diagnostic d'autisme nécessite une démarche extrêmement rigoureuse dans l'argumentation et l'évaluation de la gravité du trouble.

Plusieurs bilans sont nécessaires:

- le bilan clinique
- le bilan somatique
- le bilan psychologique
- le bilan de langage
- le bilan psychomoteur.

→ Le bilan clinique:

Anamnèse et examen clinique actuel permettent d'orienter le diagnostic parmi 4 catégories:

1. Autisme infantile (Kanner: pas de RM, pas d'affection médicale))
2. Autisme atypique (syndrome comportemental + RM et/ou signes neurologiques))
3. Psychoses précoces déficitaires (RM important au 1er plan)
4. Dysharmonies psychotiques (polymorphes +++)

→ Le bilan somatique:

Anomalie neurologique?

Comitialité?

Déficit sensoriel?

Anomalies génétiques?

Examens complémentaires:

Bilan ORL + audiogramme

Bilan ophtalmo
EEG (avec sieste)
Bio standard et caryotype

→ Le bilan psychologique:

Évaluation du niveau intellectuel (performances cognitives très variables)
Appréciation des caractéristiques de la personnalité de l'enfant

Il existe des outils adaptés:

- Autism Diagnosis Interview
- CARS (++) suivi évolutif)
- PEP (niveau développemental et compétences émergentes)
- Vineland (capacités adaptatives)
- Reynel (ludique, pour enfant sans langage)

→ Le bilan psychomoteur:

Informe sur la façon dont l'enfant investit son corps

Annonce du diagnostic d'autisme et de psychose précoce:

Diagnostic peut être « lourd » de conséquences

Nécessite une argumentation et un certain recul clinique

Évaluation de la capacité de l'environnement familial à comprendre le diagnostic

Rôle déterminant des parents dans l'évolution de l'enfant

Diagnostic précoce d'autisme infantile:

Les progrès de la recherche ont permis de repérer certains signes (avant 3 ans)

Utilisation de la vidéo

Permet d'instaurer rapidement une prise en charge ce qui augmente les chances de déjouer des interactions pathologiques

Aucun signe spécifique si isolé. Prudence +++

« Signes d'alerte » avant 6 mois:

Absence d'échange avec la mère

Indifférence au monde sonore

BB « trop calme »

Troubles psychomoteurs

Anomalie du regard

Troubles graves et précoces du sommeil

Troubles oro alimentaires

Absence de vocalisations

Absence de sourire-réponse vers 2-3 mois

« Signes d'alerte » après 6 mois:

Quête active de stimuli sensoriels

Intérêt compulsif pour des objets insolites

Réaction inconstante ou paradoxale aux bruits

Défaut de contact

Absence d'émissions vocales

Pas d'imitation

Pas d'angoisse de séparation

Pas d'angoisse de l'étranger

« Signes d'alerte » au cours de la 2ème année:
Confirmation des signes précédents
Absence de pointage
Absence de jeu de « faire semblant »
Constants troubles du langage
Anomalies de la marche
Phobies de certains bruits
Autoagressivité
Stéréotypies gestuelles

Diagnostics différentiels à la phase précoce:

Retard global (secondaire à un déficit neurologique ou sensoriel)
Aphasies
Dépression
Variation développementale
Diagnostics différentiels chez l'enfant:
Retard mental
Trouble du langage
schizophrénie
Formes cliniques:
Autisme de « haut niveau » (syndrome d'Asperger)
Poly handicap
Evolution: facteurs pronostiques
Question des parents: « Que va devenir notre enfant? »
Facteurs liés à l'enfant:
Absence de déficience intellectuelle précoce
Apparition du langage avant 5 ans
Formes d'apparition plus tardive
Facteurs liés à l'environnement:
Précocité du diagnostic et de la PEC
Qualité de la PEC
Qualité de la coopération et du soutien familial

Evolution à long terme:

Extrêmement variable et fonction de multiples facteurs: diminution des troubles du comportement, progression du langage
20 % d'insertion correcte sur le plan professionnel et social
développement d'une autonomie (acquisition d'habitudes) mais gêne par un déficit intellectuel ou certains traits de personnalité pathologiques ou la persistance de comportements compulsifs, rituels)
Évolution plus sévère et faible autonomie
Évolution vers une schizophrénie
Prise en charge:
Pluridisciplinaire

3 grands volets:

- éducatif (autonomie),
- thérapeutique modalités relationnelles) et
- pédagogique (développement intellectuel)

Travail en réseau entre les différentes structures d'accueil:

- Scolarité spécialisée
- Structures de soins:
- Associations de parents d'enfants autistes

Soins contemporains des évaluations précoces: Bilan en HDJ

Information et aide aux parents

Coordination par l'établissement de liens avec le médecin de famille, le pédiatre, la crèche ou l'école, les services de l'enfance

But: réduire la dispersion et la confusion et accroître la socialisation

Il n'existe pas de traitement spécifique. Il est symptomatique et personnalisé en fonction de l'observation détaillée de chaque enfant.

Le rôle de l'infirmier(e) dans la prise en charge hospitalière:

Fait partie de l'équipe pluridisciplinaire et coordonne l'évaluation

Travaille à l'instauration d'une relation de soins de qualité (alliance)

Le cadre de l'évaluation:

HDJ sur 2 semaines

Locaux spécifiques

Équipe spécialisée

Soignant référent

Le déroulement du séjour:

Binôme IDE/ éducateur spécialisé

Accueil de l'enfant et de sa famille (réassurance, 1er contact puis lien quotidien personnalisé)

Entretiens (anamnèse, ATCD, habitudes de vie)

Temps d'observation au cours d'activités structurées et libres

Temps d'échange entre professionnels

Relation avec les parents (diagnostic, projet thérapeutique)

Après la sortie...

Lien avec l'école (aménagements...)

Guidance parents/ enfant en externe

Orientation vers un lieu de suivi après la réunion de synthèse

Soutien de la famille dans la durée: partenaire de soin irremplaçable+++

La grille C.H.A.T (Checklist for Autism in Toddlers)

L'autisme est souvent diagnostiqué autour de l'âge de trois ans. Cette détection relativement tardive est expliquée par le fait que peu de professionnels sont formés à reconnaître les signes précoces de l'autisme chez le très jeune enfant. L'enfant peut réagir passivement. Tant qu'il est petit, l'entourage montre peu d'attentes par rapport à ses initiatives, qui sont pourtant des actions nécessaires à son [développement](#). Or l'efficacité des soins dépend en partie de la précocité de l'intervention.

Le C.H.A.T. est un test élaboré en 1992 par S. Baron-Cohen et al. afin de repérer les signes précoces des Troubles Envahissants du Développement chez les enfants à risque autistique dès 18 mois. Il est constitué de [deux questionnaires](#) : l'un réservé aux parents, l'autre au professionnel de santé.

Le test CHAT permet de repérer les altérations de développement de l'enfant dans les domaines suivants :

- jeu de « faire semblant » (jeu symbolique),
- pointage protodéclaratif (attirer l'attention de l'entourage vers un centre d'intérêt en pointant du doigt),
- intérêt social,
- jeu social,
- attention conjointe (le fait, pour l'enfant, de se retourner pour regarder dans la même direction qu'un adulte).

Questions aux parents	Oui / Non				
Date et heure :					
1. Votre enfant aime-t-il être balancé ou sauter sur vos genoux ?					
2. Votre enfant s'intéresse-t-il aux autres enfants ?					
3. Votre enfant aime-t-il grimper sur les choses, comme les escaliers ?					
4. Votre enfant aime-t-il jouer à cache-cache, à faire coucou ?					
5. Votre enfant joue-t-il à faire semblant, par exemple à faire une tasse de thé, avec une dînette ?					
6. Votre enfant pointe-t-il avec son index les objets qu'il veut obtenir ?					
7. Votre enfant pointe-t-il avec son index pour partager un intérêt pour quelque chose ?					
8. Votre enfant joue-t-il avec des jouets sans juste les mettre à la bouche ou les faire tomber ?					
9. Votre enfant vous apporte-t-il des objets pour vous montrer quelque chose ?					
Observation	Oui / Non				
1. Durant la séance l'enfant a-t-il eu un contact visuel avec vous ?					
2. Obtenez l'attention de l'enfant, ensuite montrez du doigt un objet dans la pièce en disant : « Oh, regarde ! c'est un (nom de l'objet) », en regardant son visage. L'enfant regarde-t-il ce que vous montrez ?					
3. Obtenez l'attention de l'enfant, ensuite donnez-lui une dînette et demandez-lui de préparer une tasse de thé. L'enfant fait-il semblant de servir le thé, de le boire, etc. ?					
4. Dites à l'enfant « Où est la lumière ? » Ou « montre-moi la lumière ». L'enfant montre-t-il la lumière du doigt ?					
5. L'enfant peut-il construire une tour en Plots (combien de plots ?) ?					

La musique et les rythmes

Environnement sonore et musique en néonatalogie

Sachant l'importance des premières relations parent/enfant, et afin de rétablir ce contact, de nombreux services de néonatalogie ont accepté d'amener de la musique dans leurs unités. Mais comment cette médiation peut elle permettre au psychomotricien de soutenir l'enfant né prématurément, son entourage, et l'équipe soignante?

La néonatalogie est un univers très technicisé où un stress considérable est généré, autant pour l'enfant que pour ses parents: le va-et-vient constant, les alarmes des appareillages sont autant de nuisances que de sources d'inquiétude. Or, dès que la musique démarre, l'environnement sonore du service s'apaise. Les enfants réagissent à la musique à leur façon, par une simple ouverture de la paupière pour certains, par aussi un [comportement](#) plus serein pour d'autres. Le psychomotricien devient le traducteur du langage corporel qu'il perçoit. Les alarmes retentissent moins, les parents chantent avec les soignants. La musique est source d'humanisation.

Les parents sont en mesure d'être acteur du bien être qu'ils procurent à l'enfant. Ils ont le choix de la chanson, et transmettent par ce biais un peu de leur culture. Les liens s'établissent au sein de la famille.

In utero, les sens de l'enfant ont été grandement sollicités. Le nourrisson entendait les intonations de la voix de sa mère, était entouré par les battements du coeur de celle-ci. La musique, par sa rythmicité, fait revivre au tout-petit ces sensations très archaïques.

La musique sert ainsi d'enveloppe sonore. L'enfant est emmaillotté de sons sécurisants. L'enfant collé sur la poitrine de sa mère, sent toutes les vibrations que la voix produit, et retrouve cette voix familière et rassurante.

Dans les moment difficiles, l'enveloppe contenant que propose la musique permet aux parents de libérer leurs affects sans culpabilité. La musique est source d'émotions.

Le toucher contenant

La peau est le premier-né de nos organes. Ce sens est ainsi le premier à se développer chez l'embryon. Le tact s'éveille en effet dès le deuxième mois de gestation. C'est par la peau que s'établit notre premier contact avec le monde extérieur et particulièrement avec notre mère.

Le toucher contenant se base sur une série de gestes respectueux du corps de l'enfant (contact non segmentaire, unifiant et contenant). Mais bien plus qu'une technique, c'est une écoute active de la mère à son enfant, une rencontre entre deux partenaires, un échange [tonique](#) et relationnel.. L'enfant parle avec son

corps, il exprime ses désirs et ses réticences. Le bébé est un être doué de communication. Nous accompagnons les parents dans le décodage des signaux de leur enfant. Généralement, ceux-ci sont déjà en mesure de décoder ce langage corporel. Grâce à la sensibilité des parents, et particulièrement de la mère aux premiers instants de vie de l'enfant (préoccupation maternelle primaire, Winnicott), ceux-ci apprennent à lire la multitude de petits signes de plaisir, déplaisir que leur bébé envoie en réponse à leurs gestes. Mais pour de nombreuses raisons, certains parents peuvent être en décalage par rapport à ce qu'ils perçoivent de leur enfant.

Le nouveau-né est dans le besoin vital d'être enveloppé, contenu, maintenu, pour que soit supportable l'angoissante perte de limites, de résistance aux mouvements, de pression contre sa peau qu'il rencontrait dans le ventre maternel. Le toucher va l'aider à compenser cette dépendance, à s'autonomiser, par l'élaboration d'une enveloppe corporelle contenant permettant de prendre conscience de ses limites corporelles et de renforcer la cohésion psychique et corporelle du sujet.

Le contact corporel investi des gestes maternels est chargé de sens et d'affect. En invitant les parents à entrer en relation avec leur nourrisson, celui-ci favorise le processus d'[attachement](#) en développant un dialogue corporel privilégié.

La notion de plaisir, corporel et relationnel, constitue un des principaux objectifs de cette médiation.

Examen de l'audition

Introduction

De l'audition dépend directement l'acquisition du langage qui débute dès les premiers mois de la vie. Il faut donc dépister les surdités le plus tôt possible pour y remédier si possible et rétablir ainsi cette relation de l'enfant et de son environnement.

1 Rappel anatomopathologique

L'oreille comprend trois parties :

- *l'oreille externe* : pavillon et conduit auditif externe,
- *l'oreille moyenne* : caisse du tympan, séparée du conduit auditif externe par le tympan et de l'oreille interne par une paroi où saille le promontoire, zone d'insertion du limaçon. Sur cette paroi se trouve la fenêtre ronde et la fenêtre ovale. La caisse est traversée par la chaîne des osselets et communique avec l'arrière-fond des fosses nasales par la Trompe d'Eustache.
- *l'oreille interne*, cochléaire, répond aux deux tours et demi de spire du limaçon. C'est une sorte de harpe car à l'intérieur du limaçon se trouve le canal cochléaire, support des cellules sensorielles auditives en contact avec les dendrites de la VIIIe paire.

Les voies auditives centrales conduisent le message auditif au fond de la scissure de Sylvius par des trajets qui assurent la représentation bilatérale du message cochléaire.

Un son est caractérisé par sa fréquence (grave-aigu) qui s'exprime en Hertz et par son intensité que l'on mesure en décibels. L'oreille humaine peut percevoir de 50 à 16 000 Hertz. Les sons graves (100 à 500 Hertz) excitent la partie initiale. Un bruit blanc est un bruit mélangeant différentes fréquences pour une intensité donnée.

Un son trop intense peut être douloureux et déterminer des lésions de l'organe de Corti (surdités professionnelles).

Les surdités peuvent être classées en :

- surdités de transmission, dites encore d'oreille moyenne,
- surdités de perception, dites d'oreille interne.

Le Bureau International d'audiophonie (BIAP) a établi la classification suivante des surdités, en pondérant les réponses aux fréquences 500, 1000 et 2000 :

- surdités légères : 40 décibels,
- surdités moyennes de 40 à 70 décibels,
- surdités sévères de 71 à 90 décibels,
- surdités profondes 90 décibels et degré : I, II ou III suivant que l'atteinte porte sur les aigus seulement, les aigus et les moyens ou touche également les graves (250 H).

2 Etiologie

A la naissance, il peut s'agir :

- **de surdités congénitales génétiques**, à transmission dominante ou récessive d'où la valeur d'un interrogatoire soigneux, à la recherche d'antécédents familiaux de surdité. Elles peuvent être isolées, otologiques pures ou associées, constituant un élément d'un syndrome dysmorphique.

- **de surdités congénitales liées à une atteinte pendant la vie intra-utérine**, soit virale (rubéole), soit toxique (streptomycine), mais d'autres agents sont également invoqués avec moins de preuves.

- **de surdités périnatales**, liées à l'anoxie cérébrale, et, peut-être à l'hyperbilirubinémie.

Chez l'enfant plus grand, outre les causes précédentes, qui ont pu passer inaperçues, on trouve :

- **des surdités de transmission** : bouchon de cérumen, catarrhe tubaire, otites diverses,

- **des surdités de perception** : infectieuses, toxiques, tumorales, traumatiques.

Les surdités de transmission donnent une atteinte de moyenne importance et sont souvent plus difficiles à dépister ; cependant leur importance est grande car l'enfant malentendant peut facilement être considéré comme étourdi, voire débile.

- Dans **50%** des cas, **l'étiologie est encore inconnue**.

3 Examen de l'audition à la naissance

L'exploration de l'audition chez le nouveau-né bénéficie, à cette période de la vie, des réactions réflexes qui vont disparaître avec la maturation nerveuse et l'accoutumance au bruit.

L'examen doit se faire dans de bonnes conditions, l'enfant étant découvert, les membres libres, bien à plat sur le dos, les deux oreilles dégagées. Plusieurs appareils (Veit-Bizaguet, Zénith) permettent d'émettre à 5 cm de l'oreille de l'enfant un bruit blanc calibré en fréquence et en intensité. Le bruit déclenche chez l'enfant des réactions motrices globales : sursaut, Moro, réflexe tonique des membres, réactions motrices localisées : clignement de paupière (réflexe cochléo-palpébral), réflexe oculo-céphalogyre, arrêt de mouvement, déclenchement de la succion. Parfois, il faut se contenter d'une modification du rythme respiratoire plus difficile à apprécier ou une modification du rythme cardiaque. La réaction peut être retardée (10-20 secondes) et l'excitation ne peut être répétée immédiatement (accoutumance). C'est donc un examen difficile.

En général, le nouveau-né répond à une stimulation de 60 décibels. S'il ne répond pas, on augmente l'intensité et tout enfant ne répondant pas à 90 dB doit être considéré comme suspect. Si la suspicion se confirme à un nouvel examen, il sera adressé à un spécialiste.

Des méthodes électrophysiologiques objectives telles que les potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral peuvent être alors réalisées.

La technique des oto-émissions provoquées est plus récente ; elle peut être appliquée dès la période néonatale. Les oto-émissions provoquées sont des oto-émissions apparaissant après la stimulation de l'oreille par un son bref. Par un mécanisme complexe, les cellules ciliées externes vont générer une énergie importante, émise vers l'extérieur sous forme d'un son complexe : l'oto-émission provoquée. Celle-ci sera enregistrée dans le conduit auditif externe 7 à 8 millisecondes après la stimulation, temps nécessaire à l'onde sonore pour aller jusqu'aux cellules de l'organe de Corti et au signal émis pour revenir au conduit auditif externe.

Cette technique possède de nombreux avantages : elle est simple, rapide et atraumatique, objective. La présence d'oto-émission doit rassurer ; leur absence doit alerter et conduire à poursuivre les investigations. Dans ce sens, c'est un excellent test de dépistage large de la surdité permettant de faire un tri entre les enfants malentendants et les enfants suspects de surdité.

Des enquêtes faites, il ressort qu'un enfant sur 2.000 nouveau-nés est suspect mais ce chiffre s'élève à 7 % lorsqu'on examine des enfants prématurés ou réanimés à la naissance. Il faut dans ce cas tenir compte de la diminution de la réactivité de l'enfant après 15 jours ou trois semaines et du séjour dans les incubateurs bruyants. Il est cependant logique de recommander un dépistage systématique chez ces enfants ainsi que chez les enfants ayant des antécédents familiaux de surdité. La connaissance précoce d'une surdité profonde permet de préparer la famille à une éducation qui sera longue et permet d'envisager un appareillage précoce dès le deuxième semestre de vie.

4 Après la naissance

Nous ne pouvons plus compter sur les réactions primaires qui existent durant les premiers jours. Dès 15 jours, l'enfant peut contrôler ses réflexes auditifs. Un enfant de famille nombreuse vivant dans un logement bruyant reste indifférent aux agressions sonores. Il faut de fortes intensités à l'audiométrie de dépistage pour obtenir une réaction et très tôt, l'enfant devient indifférent à ce stimulus non signifiant.

Plus l'enfant avance en âge, plus le stimulus doit être singulier, intéresser l'enfant, lui rappeler un bruit agréable, familier ou au contraire susciter son intérêt par sa nouveauté.

Il faut attendre 30 et même 36 mois pour commencer à obtenir une collaboration de l'enfant et employer des méthodes audiométriques utilisant des sons variables. Ce n'est qu'à partir de 4 ans et même 5 ans que l'on peut avoir recours à une audiométrie rappelant celle utilisée chez le grand enfant et l'adulte. Entre la naissance et 3 ans, le dépistage sera donc particulièrement difficile. **Au cours de la première année**, on cherchera à dépister les surdités profondes qui n'ont pu être diagnostiquées jusque là, ou se sont révélées ou créées pendant les premiers mois de la vie. **Au cours des années suivantes**, il s'agira surtout de dépister des surdités moyennes (40 à 70 décibels) et légères (20 à 40 décibels). On estime que 5% des enfants de moins de 6 ans ont des troubles de l'audition mais ces troubles

sont souvent curables. Ceci souligne l'intérêt de les dépister le plus tôt possible pour les corriger si possible pour ménager l'avenir de l'enfant. Cette infirmité n'est pas toujours évidente : l'enfant malentendant s'isole, paraît étourdi et facilement peut être classé à tort parmi les déficients mentaux. Simultanément, une déficience de l'audition peut entraîner des troubles de langage.

On comprend donc l'intérêt d'étudier le comportement et le langage de l'enfant au cours des trois premières années de vie pour dépister chez lui des troubles de l'audition.

4.1 Gesell et Amatruda ont très minutieusement décrit, dès 1947, un certain nombre de **symptômes conduisant à suspecter une atteinte de l'audition** chez l'enfant en les classant sous cinq rubriques :

1. *Audition et compréhension du langage*

- . indifférence générale aux sons
- . absence de réponse aux mots
- . réponse au bruit mais pas à la voix

2. *Vocalisation et production des sons*

- . caractère monotone de la voix
- . vocalisation peu distincte
- . rareté du rire
- . pauvreté des essais vocaux
- . vocalisation à la recherche d'une sensation vibratoire
- . mouvements répétés de heurts de tête et de piétinements à la recherche de cette même sensation
- . hurlements et cris perçants pour exprimer aussi bien le plaisir que la contrariété ou un besoin

3. *Attention visuelle et compréhension réciproque*

- . attention et vigilance visuelle accrues
- . tendance marquée à l'imitation lors du jeu
- . attention particulière pour les gestes et les déplacements de l'entourage
- . vivacité inhabituelle des gestes

4. *Relation sociale et adaptation*

- . relation subnormale lors des jeux vocaux avec d'autres nourrissons dans la même chambre
- . intérêt plus marqué pour les choses que pour les personnes
- . expression du visage investigatrice, parfois de surprise ou de dépit
- . alternance de méfiance et de coopération
- . réaction marquée aux louanges et marques d'affection

5. *Comportement affectif*

- . crises de colère pour manifester un besoin ou attirer l'attention sur soi
- . tension, résistance et colère provoquées par l'absence de compréhension
- . tendance à l'obstination et à la taquinerie
- . irritabilité provoquée par la difficulté de se faire comprendre
- . explosions de mauvaise humeur provoquées par les contrariétés
- . initiatives impulsives et intempestives.

Ce sont les symptômes que les parents ont pu relever et que le médecin peut noter au cours de son examen.

4.2 Des renseignements importants peuvent également être tirés de l'étude de l'acquisition du langage.

Au cours du premier mois existent seulement des cris et des grognements. A deux ou trois mois apparaissent des vocalisations : roucoulements, rire, gloussement, avec différenciation progressive selon l'état biologique ou affectif exprimé. Entre quatre et six mois apparaît le babil ou le gazouillis, à la fois jeu, cri, appel et stock de formes sonores ultérieures. Ce sont les voyelles qui apparaissent en premier et d'abord les voyelles antérieures "a", "e", puis les consonnes labiales (m, p) et dentales (d, t). A six ou sept mois, ce sont les premières dissyllabes répétitives (ma, da), dont une évolution complexe fera ultérieurement des mots, la non apparition du phonème et de sa répétition est un signe d'alarme.

Entre 12 et 18 mois, ce sont les premiers mots, exclamations ou onomatopées avec attribution d'une valeur significative. On arrive au mot-phrase : un mot à forte signification, expression globale de désirs et de sentiments divers. Par exemple, "maman" signifie aussi bien "j'appelle maman" que "voilà maman qui arrive" ou "voilà le sac de maman". A 18 mois, apparaissent les premières associations de mots : "papa pati". Entre 24 et vingt 27, le vocabulaire s'enrichit :

- 100 mots à vingt mois,
- 300 mots à vingt quatre mois,
- 1000 mots à trois ans.

C'est le langage enfantin avec l'apparition de "je" qui implique que l'enfant s'individualise en tant que personne.

De 30 à 36 mois, outre l'accroissement du vocabulaire, des phrases de trois ou quatre mots sont courantes. A 36, 40 mois, les phrases sont bien formées et les fautes grammaticales deviennent rares. On comprend l'enfant à 90%.

Après 3 ans, l'enfant commence à utiliser des mots abstraits. Il prend plaisir à répéter.

A 5 ans, le langage devient un instrument de la pensée, on peut pour illustrer voir l'évolution d'une demande dans le temps : bonbon, bonbon pour Pierre, Pierre veut un bonbon. Je veux un bonbon. J'ai été sage, je veux un bonbon, s'il vous plaît. Il s'agit là d'un développement moyen et l'âge d'apparition des différents stades varie suivant les collectivités, les niveaux sociaux et économiques, les familles et même au sein d'une famille, d'un enfant à l'autre.

Toutefois, l'évolution du phonème, c'est-à-dire de l'unité de parole du début, à la syllabe, au mot et à la phrase se fait dans un ordre de succession strict et universellement valable.

Le langage, beaucoup plus que le développement moteur, est fonction de la qualité affective et culturelle du milieu mais le langage ne peut se constituer si la

perception auditive est déficiente : c'est dire que tout trouble du développement du langage doit faire suspecter une atteinte de l'audition.

4.3 En dehors de l'étude du comportement et de l'acquisition du langage chez l'enfant, différents tests de dépistage ont été proposés :

4.3.1 Au cours des 6 premiers mois, on recherchera essentiellement la rotation conjuguée de la tête et des yeux vers le stimulus sonore. Cette rotation apparaît entre 16 et 38 semaines selon les auteurs.

4.3.2 Après 6 mois, les auteurs anglais à la suite des travaux de Sheridan, utilisent différentes techniques d'examen dont le principal mérite est la facilité de réalisation, ce qui n'exclut pas, néanmoins, une grande rigueur.

Ils utilisent des stimuli vocaux en tenant compte de la réceptivité de l'enfant, c'est-à-dire en utilisant des sons que l'enfant connaît et auxquels il est habitué : voyelles "ou-ou-ou" ou sons à base de linguodentale "th" ou de combinaisons linguodentales sifflantes "psh" plus communes dans la langue anglaise que dans la langue française. D'autres stimuli familiers à l'enfant sont également utilisés : hochet, bruit de la cuillère heurtant doucement la timbale, clochette, froissement de papier.

Tous les stimuli sont calibrés et ne dépassent pas 40 décibels grâce au respect d'une technique bien au point. Ainsi le bruit par froissement de papier est obtenu en refermant la main sur une boule de papier de cellophane. Pour la voix chuchotée, une main masque les lèvres de l'examineur pour éviter l'excitation directe du pavillon de l'oreille. Tous les stimuli sont émis à 50 cm, l'enfant étant sur les genoux de sa mère et son attention fixée par un jouet mis à sa disposition sur la table. Dans ces conditions, l'enfant normal tourne la tête vers le bruit, à l'horizontale à 6 mois, en bas à 9 mois, en haut à 12 mois.

Les jeunes enfants répondent plus volontiers à ces stimuli concrets, mais les plus âgés préfèrent des stimuli nouveaux. Le prénom de l'enfant est alors un bon stimulus.

4.3.3 Les jouets de Moatti

Dans cette voie, Moatti a mis au point un matériel simple : il s'agit de quatre petits jouets imitant les cris d'animaux (vache, mouton, chat, oiseau), sons complexes dont les fréquences sont, pour la vache de 100 à 4500 Hertz, le mouton de 500 à 5000 Hertz le chat de 1000 à 8000 Hertz et l'oiseau de 2000 à 9000 Hertz. Le son, lié à la chute d'un poids dans un cylindre, est produit en retournant lentement l'objet et non en le secouant. L'intensité est ainsi calculée pour atteindre 60 décibels à un mètre, 55 à deux mètres, 50 à trois mètres, 45 à quatre mètres, pour chacun des jouets. L'enfant étant sur les genoux de sa mère, on commence par le jouet donnant le son le plus aigu (oiseau) en se plaçant à quatre mètres de l'enfant, hors de sa vue, et en se rapprochant progressivement en cas de non réponse. La réaction d'orientation investigation peut être remplacée par des modifications au niveau de la face, des modifications de la respiration, des phénomènes moteurs. Les réponses négatives ne permettent pas d'affirmer l'absence de perception et l'examen doit être pratiqué à nouveau, soit le jour même soit quelques jours plus tard. Si le doute persiste, l'enfant doit être dirigé vers un centre spécialisé. Bien qu'il ne s'agisse pas d'une véritable mesure audiométrique, les réactions obtenues suivant le jouet utilisé permettent d'apprécier grossièrement le champ auditif de l'enfant. Il faut se méfier des fausses réponses positives, parfois induites par une réaction de la mère, des fausses

réponses négatives qui, elles, conduisent à répéter l'examen. Enfin, la méthode risque de méconnaître les hypo-acousies inférieures à 50 décibels.

Les grelots du "Boel-test" répondent au même principe des tests d'orientation.

4.3.4 A 2 ans, et surtout à 2 ans et demi, on peut avoir recours au test du nom : placé derrière l'enfant occupé à jouer, on émet son nom à voix nue ou par haut-parleur : l'enfant se retourne s'il entend, vers la source sonore.

4.3.5 On peut également avoir recours au test de phrases : dans les mêmes conditions que pour le test du nom, on demande à l'enfant de répéter des phrases ou d'exécuter des ordres.

4.3.6 Un peu plus tard, on utilise le test des mots avec indication d'images, l'enfant montre du doigt l'image correspondant à la forme phonétique entendue. En fonction de mots bien choisis, il est possible de préciser les troubles de prononciation.

Dans le **test d'Olivaux**, on dispose de 25 images que l'enfant a appris à reconnaître. Les images étant placées devant lui, l'observateur placé à 1 mètre en face de l'enfant nomme les images à voix chuchotée et note sur la liste les bonnes réponses. Si le pourcentage de bonnes réponses est inférieur à 25, il faut recommencer en invitant l'enfant à regarder l'observateur chaque fois qu'il nomme une image. Si le pourcentage de bonnes réponses est meilleur, on peut avoir des doutes sur la valeur de l'audition. Il faut tenir compte de la fatigabilité de l'enfant et ne pas hésiter à recommencer l'épreuve un autre jour.

4.3.7 C'est à partir de 4 ans, mais mieux, à 5 ans, que, grâce à un appareil audiométrique simple, dont peuvent disposer maintenant tous les médecins scolaires, on peut réaliser rapidement le "**test de balayage de fréquences**". L'enfant coiffé d'un casque à deux écouteurs reçoit un son, soit d'un côté, soit de l'autre. On peut, grâce à l'appareil, faire varier l'intensité émise de 20 à 40 décibels et la fréquence de 250 (sons graves) à 4000 Hertz (sons aigus).

En notant les réponses de l'enfant, on peut classer l'audition en normale, suspecte ou mauvaise. L'examen par une personne entraînée demande 3 minutes.

4.3.8 Tout enfant suspect doit être adressé à un centre disposant d'une installation spéciale permettant de réaliser : le **réflexe d'orientation conditionnée** (ROC) de Suzuki et Ogiba ou le "**Peep Show**" de Dix et Hallpike. Ces deux techniques nécessitent une participation active de l'enfant. Celui-ci est d'abord conditionné à répondre aux stimuli sonores par un geste qui fait apparaître sur un écran une image de préférence mobile et attrayante : train, automobile, bateau. Cet apprentissage l'incite ensuite à découvrir le son qui l'autorise à faire le geste. En faisant varier le son produit par haut-parleur puis au casque, on peut tester séparément chaque oreille. La méthode peut être également utilisée pour juger de la récupération chez l'enfant appareillé.

Un examen est important et devrait être systématique pour confirmer et évaluer le déficit auditif : l'**impédancemétrie** qui permet d'établir la courbe tympanométrique et d'étudier le réflexe stapédien (contraction du muscle à une excitation donnée). Cet examen renseigne sur l'état de la caisse du tympan (épanchement éventuel) et la mobilité de la chaîne des osselets. Il détecte les surdités de transmission, notamment en cas d'otite séreuse. Celle-ci est très fréquente chez l'enfant et entraîne un déficit auditif prédominant sur les fréquences graves de 5 à 40 décibels.

4.3.9 A côté de ces tests, on peut pratiquer une audiométrie objective par deux techniques neurophysiologique :

- **les potentiels évoqués auditifs** : des sons d'intensité et de fréquence connues entraînent des modifications de l'E.E.G. Ces modifications, non visibles sur le tracé ordinaire sont décelées et cumulées par un moyenneur (ordinateur) qui en trace la courbe.

- **l'électrocochléogramme** consiste à placer une électrode transtympanique sur le promontoire et à exciter directement l'oreille interne. Les deux méthodes sont complémentaires mais réservées à des centres spécialisés. La nouvelle technique des oto-émissions provoquées, citées au début du chapitre semble très prometteuse.

Conclusion

Beaucoup de ces tests sont difficiles et notre préférence va aux tests les plus simples. Nous ne saurions assez insister sur la difficulté d'apprécier une hypoacousie au cours des deux premières années de vie. C'est la raison pour laquelle nous attachons une grande importance à l'examen de 3 ans, âge d'entrée à l'école maternelle. Effectué après deux mois ou trois mois de séjour à l'école, il permet de connaître les observations faites par la maîtresse qui vit avec l'enfant plusieurs heures par jour. Il devrait même être possible de demander à ces institutrices d'effectuer un certain nombre de ces tests en les intégrant dans les pratiques de jeux, de danses, d'expression corporelle qui sont la base de la formation à cette période de la vie. Toute suspicion de troubles de l'audition doit conduire à pratiquer un nouvel examen et, si le doute persiste, à adresser l'enfant au spécialiste ORL.

La surveillance de l'audition doit être renforcée chez les enfants "à risque", c'est-à-dire :

- ayant des antécédents familiaux de surdité,
- atteint pendant la vie embryonnaire ou foetale,
- ayant présenté des affections néonatales (anoxie, méningite, hyperbilirinémie),
- présentant des malformations de la tête et du cou.

Examen de l'oeil et de la vision

Les déficiences sensorielles, privant l'enfant de relations normales avec son environnement, entravent son développement mental et doivent être corrigées donc dépistées le plus tôt possible.

C'est un des objectifs essentiels des 20 examens systématiques prévus pour la protection de l'enfant de 0 à 6 ans et en particulier des certificats médicaux obligatoires aux 9ème et 24ème mois et des examens pratiqués à l'entrée à l'école maternelle (3-4 ans) et avant l'entrée à l'école élémentaire (5 ans) (cf chapitre examens systématiques).

1 Examen de la vision au cours de la première année de vie

1.1 Chez le nouveau-né

Nous ne reprendrons pas l'examen de la vision à la naissance, mais nous rappellerons cependant que l'examen est souvent difficile. Il faut éviter d'essayer d'ouvrir les paupières trop brutalement, ce qui entraîne un réflexe de fermeture. On peut obtenir l'ouverture spontanée soit en faisant téter l'enfant, soit en le

mettant en position verticale. Ce n'est qu'exceptionnellement qu'il faudra avoir recours à l'utilisation de deux petits bâtonnets recouverts de coton, pour maintenir les paupières écartées et plus exceptionnellement encore, qu'il faudra utiliser un blépharostat. Nous rappellerons également qu'à la naissance existent :

- un **réflexe photo-moteur** qui doit être vif et rapide,
- un **réflexe d'attraction du regard** vers la source lumineuse douce.
- un **réflexe de fermeture des yeux** à l'éblouissement avec rejet de la tête en arrière, qui n'est à rechercher qu'en cas d'absence de réflexe photo-moteur.
- une **instabilité oculaire**.

L'examen sera complété par :

- l'appréciation de la position des globes mais un strabisme à cet âge n'a pas de valeur,
- la manoeuvre des yeux de poupée japonaise,
- l'examen du segment antérieur de l'oeil, c'est-à-dire de la cornée, de l'iris, avec un ophtalmoscope, appareil que devrait avoir tout médecin ayant des enfants dans sa clientèle. Cet appareil permet, de plus, d'obtenir la lueur papillaire lors de l'éclairage de face.
- un oeil larmoyant au cours des premiers mois, sans anomalie de taille des globes oculaires, doit faire suspecter une obstruction du canal lacrymal, nécessitant le passage d'une sonde.

Toute anomalie de taille ou d'aspect doit être précisée par un spécialiste, certaines [cataracte (opacité du cristallin), glaucome (hypertension intraoculaire)] nécessitant un traitement d'urgence.

1.2 Au cours du premier trimestre

Le développement de la vision et des nerfs moteurs de l'oeil font disparaître le phénomène des yeux de poupée tandis qu'apparaissent :

- le **réflexe de fixation** : les yeux fixent un objet de préférence rouge, bien éclairé, situé à 80 cm de l'enfant ;
- le **réflexe de convergence** : les yeux convergent lorsqu'on rapproche l'objet de l'enfant, puis
- le **réflexe de poursuite** : les yeux de l'enfant suivent l'objet qu'on déplace latéralement et l'angle de poursuite devient de plus en plus important. Il se complète alors par :
- le **réflexe conjugué de la tête et des yeux**, lors du déplacement latéral de l'objet les yeux et la tête tournent pour suivre l'objet.

Rappelons qu'en maintenant la tête de l'enfant, il est capable d'ébaucher des gestes de préhension (motricité libérée de Grenier).

A cet âge, il n'est pas possible d'évaluer cliniquement l'acuité visuelle de l'enfant.

Toute déviation bloquée des yeux doit être examinée par un spécialiste.

Toute indifférence à la lumière et à l'entourage est suspecte.

1.3 Pendant le deuxième trimestre

La synergie oculo-céphalique se précise, les mouvements binoculaires sont stabilisés. **Toute déviation des yeux est déjà pathologique** à 4 mois. L'enfant réagit mieux à la couleur rouge vif qu'aux autres couleurs mais son acuité visuelle, difficilement mesurable, est encore médiocre : 1/30ème à 1/10ème.

1.4 Pendant les troisième et quatrième trimestre

La coordination praxique oeil-main se développe. La préhension manuelle s'accompagne d'une convergence. La vision binoculaire se développe. L'acuité

visuelle est estimée à 2/10ème. Entre 9 et 11 mois, on juge le comportement de l'enfant en particulier par le test de préhension de la pastille qui nécessite une participation visuelle.

1.5 Une indifférence complète à la lumière et à l'entourage est le signe d'une cécité centrale, mais la non-survenue de l'évolution précédemment décrite doit faire rechercher un trouble oculaire qui peut s'extérioriser, de plus :

- par une **position anormale et des mouvements anormaux**, incoordonnés des globes oculaires, voire un nystagmus,
- par le **signe digito-oculaire de Franceschetti** : l'enfant ayant une acuité visuelle très faible, cherche à provoquer des phosphènes, seules sensations lumineuses qu'il puisse avoir, en comprimant son oeil avec son poing ou en enfonçant son pouce entre l'oeil et le rebord orbitaire,
- par le **signe de l'éventail ou de l'essuie-glace** : l'enfant promène sa main régulièrement devant les yeux, d'un mouvement latéral pour voir ombre et lumière se succéder.

2 Mesure de l'acuité visuelle

La mesure de l'acuité visuelle constitue l'examen de base de l'étude de la vision : c'est le mètre étalon de l'efficiencia visuelle. L'acuité visuelle subjective est cependant une fonction complexe comportant la perception des détails, la reconnaissance des formes, l'interprétation des images. Elle comporte plusieurs étapes : la formation de l'image sur la rétine, sa transmission au cortex, son intégration et sa reconnaissance au niveau de l'encéphale et enfin son expression par le sujet.

On utilise en clinique l'acuité résolutive basée sur le "minimum separabile", c'est-à-dire l'ouverture angulaire minimale capable de donner des images susceptibles d'être séparées par la rétine.

L'acuité visuelle se mesure par l'analyse des détails d'une image appelée optotype et consiste à mesurer l'image rétinienne de cet optotype placé à une certaine distance. On sait en effet que la dimension de l'image rétinienne dépend de la dimension de l'objet et de la distance entre l'objet et l'oeil . En maintenant une distance fixe (5 mètres), il suffit de faire varier la dimension de l'image pour mesurer l'acuité visuelle.

L'optotype de référence est l'anneau brisé de Landolt dont la hauteur sous-tend un angle de 5 minutes, le détail caractéristique un angle de 1 minute, l'épaisseur de l'anneau étant également de 1 minute. Si le détail caractéristique (angle de 1 minute) est reconnu à une distance de 5 mètres, l'acuité visuelle est égale à 1 ou 10/10ème.

Si le détail est vu :

- sous un angle de 2 minutes, l'A.C = 0,5 (5/10ème),
- sous un angle de 10 minutes, l'A.C = 0,1 (1/10ème).

Le E de SNELLEN présente les mêmes caractéristiques :

Pour faire passer le test, on habitue d'abord l'enfant en utilisant la vision binoculaire, puis ensuite, on teste séparément l'oeil droit et l'oeil gauche en masquant l'oeil du côté opposé par une lunette en verre opaque ou un objet opaque (cuillère). Il convient également de présenter l'objet à reconnaître avec un bon contraste sur le fond et dans ce sens, un rétro-éclairage est bénéfique.

Il faut également tenir compte de l'éclairage de la pièce (luminance) qui joue sur le diamètre pupillaire. Un éclairage moyen est le plus favorable.

2.1 Chez un enfant d'âge scolaire

On utilise l'échelle de **Monoyer** constituée par des lettres d'imprimerie dont la dimension globale est 5 fois la dimension du détail caractéristique qui sous-tend lui-même, un angle de 1 minute pour l'acuité unité. L'épaisseur des traits est le cinquième de la hauteur de la lettre.

Les lettres sont habituellement présentées en tableau groupant, outre la ligne correspondant à l'acuité visuelle unité, différentes lignes de caractères plus grands ou plus petits, correspondant aux acuités visuelles plus basses ou plus grandes, dans une progression arithmétique ou mieux, logarithmique.

2.2 Chez un enfant plus jeune

Pour tester l'acuité visuelle d'un enfant plus jeune qui ne connaît pas encore les lettres d'imprimerie, différents optotypes ont été proposés. Pour faciliter leur reconnaissance, une présentation isolée des différents tests est recommandable, ainsi que l'utilisation de la méthode d'appariement : l'enfant désigne l'objet qui lui est présenté en mettant le doigt sur l'image identique qu'il a devant lui. Cette méthode améliore beaucoup la reconnaissance car elle supprime toute expression verbale, facteur fréquent d'inhibition à cet âge. Ces tests sont généralement présentés à 5 mètres. On peut les présenter à 2,50 mètres mais il faut alors diminuer de moitié l'acuité visuelle déterminée. On peut également, si on ne dispose pas de locaux suffisants, utiliser la réflexion dans une glace, mais l'image est alors inversée.

2.2.1 Les tests directionnels

Ils présentent un détail mesurable en minute d'arc qui permet l'orientation de l'optotype tout entier. Il y en a trois principaux : l'anneau brisé de Landolt, le E de Snellen dont le détail caractéristique est l'écart entre deux branches, la main de Sjögren que l'on présente dans différentes positions et l'enfant doit indiquer par la position de sa main l'orientation qu'il voit. La latéralisation imparfaite de l'enfant jeune est une cause d'erreur dans l'interprétation de ces tests directionnels.

2.2.2 Les tests géométriques

Ils ont des critères qui se rapprochent de ceux exigés pour les optotypes lettres et ne sont pas dénués d'intérêt. Les principaux sont :

- l'échelle de **Dor** avec seulement deux images (carré et cercles pleins, de couleur noire),
- les optotypes géométriques de **Casanova** avec quatre symboles de surface équivalente (cercle, carré, étoile, croix),
- les images fermées de **Feooks** avec trois symboles (carré, cercle, triangle) qui sont les premières figures géométriques reconnues par les enfants. On a reproché à ces tests de ne pas susciter suffisamment l'intérêt de l'enfant.

2.2.3 Les tests lettres simplifiées

Shéridan et Pugmire ont montré que certaines lettres symétriques pouvaient être utilisées assez facilement pour la détermination de l'acuité visuelle (O X V T H et A U). Les lettres sont présentées dans un ordre déterminé correspondant à des acuités visuelles de plus en plus fortes sur des cartons reliés par une spirale. Cinq lettres pour les enfants de 4 ans ; 7 pour les enfants plus âgés. L'enfant a devant lui un carton et doit indiquer du doigt la lettre qui lui est présentée à 5 mètres (appariement). Les acuités visuelles vont de 0,1 à 2 , ce qui permet une présentation à mi-distance pour les enfants très jeunes ; ce test a été adapté aux

normes internationales (centimètres et mètres) par Delthil et Sourdille avec la collaboration de l'INSERM. Le E de Snellen , l'anneau brisé de Landolt et le test de Shéridan INSERM ont pu être comparés et il a été ainsi démontré que le test de Shéridan INSERM était le meilleur. C'est donc celui qui doit être employé. Il est très facilement appliqué aux enfants de 5 ans et même de 4 ans, mais n'est accepté que par un pourcentage d'enfants doués de 3 ans.

2.2.4 Les tests images

En raison des difficultés pour les jeunes enfants de reconnaître les tests précédents, différents auteurs ont proposé de recourir à des tests images d'objets usuels. Ce sont les images de Rossano Weiss, les images de Casanova (inspirées du folklore espagnol), les images de Madame Pigassou réalisées à partir de dessins d'enfants d'écoles maternelles représentant un enfant courant, une maison, une voiture, le soleil, une fleur, un arbre, un oiseau. Ce test est offert en présentation très variée : tableau rétro-éclairé, tableau sur plaque d'opaline transportable, petites plaques d'opaline pour l'appariement. C'est un des tests les plus fiables. On peut lui reprocher la densité optique différente des images (maison = carré blanc cerné de noir ; soleil = tache noire).

Les images du "test animaux" visent à remédier à ce défaut en présentant des images dont le détail caractéristique est périphérique.

2.2.5 D'autres tests peuvent être utilisés chez les enfants plus jeunes, tels que les jouets calibrés et les balles calibrées de Shéridan. Mais ces tests sont de réalisation plus difficile, peu réalisés en pratique courante car n'ayant pas de relation établie avec les ototypes lettres et étudiant essentiellement la vision périphérique et non la vision centrale.

2.3 L'acuité visuelle subjective de près

Elle se mesure avec des optotypes de même type placés à 60 centimètres ; cette mesure présente en général moins d'intérêt que la mesure de l'acuité visuelle de loin : les sujets myopes non corrigés ne sont pas gênés par la vision de près et les jeunes sujets, très souvent hypermétropes, ont habituellement une telle faculté d'accommodation qu'ils compensent aisément leur défaut. Cette mesure est cependant très importante pour les déficients visuels bilatéraux puisqu'elle donne une idée plus précise de ce que le sujet voit réellement et juge l'aptitude de l'organe visuel pour un travail déterminé. Elle conditionne le choix de la méthode d'éducation. Il est facile de comprendre qu'elle peut alors être réservée à des centres spécialisés.

2.4 L'acuité visuelle objective

La difficulté d'obtenir une réponse subjective verbale ou gestuelle, au-dessous de 3 ans, a conduit à tenter d'utiliser des méthodes objectives de mesure basées sur des réflexes visuels parmi lesquels, les réflexes de poursuite d'objets mobiles sont les plus commodes à observer. Néanmoins, ils ne peuvent être appliqués en dépistage chez le médecin généraliste ou le pédiatre, il est nécessaire pour cela d'adresser l'enfant à l'ophtalmologiste.

Certaines méthodes d'électrophysiologie : électrorétinogramme et potentiels évoqués visuels permettent une exploration plus stricte de la fonction visuelle mais ils sont réservés aux centres hautement spécialisés pour préciser le degré d'atteinte d'une vision reconnue déficiente.

3 Examen de la vision des couleurs

Les troubles de la vision des couleurs sont fréquents mais heureusement relativement mineurs. Il s'agit le plus souvent de maladies à transmission récessive liée à l'X touchant 8 % des sujets masculins et environ 0,5 % des sujets féminins. La plus courante est le **daltonisme**. Le dépistage des troubles de la vision des couleurs se fait par des atlas dans lesquels les planches sont faites de pastilles de différentes couleurs avec, au milieu, une ligne sinueuse ou différentes images, que le sujet doit reconnaître (tests d'Ishihara, de Hardy-Hand-Ritler, de Gardiner). Le Farnsworth est un test différent nécessitant le classement dans un ordre déterminé, de 15 pastilles de couleurs très légèrement différentes qu'il convient de classer à partir d'une pastille de référence, de couleur bleue, les suivantes étant de plus en plus violacées et rosées.

4 Dépistage du strabisme

Le strabisme mérite une mention spéciale par sa fréquence, (3 à 4 % des enfants au cours des 5 premières années de vie sont atteints d'un strabisme) et la nécessité d'un dépistage et d'un traitement précoces pour prévenir les complications. Certains strabismes sont évidents, d'autres sont intermittents ou latents et peuvent être mis en évidence par des tests de complexité croissante. Il faut d'abord éliminer les faux strabismes par épicanthus (3ème paupière interne ou hypertélorisme (écartement des orbites).

4.1 Le test de la lampe de poche (Hirschberg)

L'enfant étant assis sur les genoux de sa mère, on éclaire les yeux de l'enfant avec une lampe de poche placée à 80 cm. Normalement, le reflet de la lumière se situe très légèrement en dedans du centre de la cornée (angle Kappa) et est symétrique lorsque l'enfant fixe la lumière. En cas de strabisme, le reflet sur l'oeil dévié sera déplacé. C'est le test le plus simple mais il dépiste trop de suspects.

4.2 Le test de Sarniguet-Badoche

Ce test utilise des lunettes dont les verres sont opaques (ou obturés) dans le champ nasal. L'enfant regarde droit devant lui et la limite de l'opacité déborde sur la pupille de chaque côté chez l'enfant normal. Chez l'enfant atteint de strabisme, l'opacité déborde sur la pupille (strabisme convergent) ou ne l'atteint pas (strabisme divergent). La dimension des lunettes doit varier avec l'âge de l'enfant et chez certains enfants, il est difficile de placer les lunettes et de faire fixer un objet.

4.3 Le test de l'écran

L'enfant est invité à fixer un objet lumineux situé à un mètre. L'opérateur obture un oeil au moyen d'un écran (carte, cuillère en bois, etc...) ou plus simplement chez les jeunes enfants, avec le pouce de la main fixée sur le crâne. L'écran est successivement placé d'un côté et de l'autre et on note à ce moment là :

- *premièrement l'oeil découvert* : ou bien cet oeil garde sa position et continue à fixer l'objet, il s'agit d'un enfant normal ; ou bien cet oeil se déplace pour prendre la fixation et il s'agit alors d'un strabisme.
- *deuxièmement, l'oeil masqué est découvert* : s'il ne bouge pas lorsqu'il est découvert, ceci veut dire qu'il fixait normalement l'objet, il y a orthophorie (équilibre oculomoteur parfait). S'il se déplace pour reprendre la fixation il y a hétérophorie. C'est le strabisme.

4.4 Le test de transillumination de Bruckner

Ce test nécessite un ophtalmoscope ; le test consiste à observer à un mètre de distance l'aspect de la lueur pupillaire dont la teinte varie suivant la position du fond d'oeil qui reçoit le faisceau lumineux. Normalement le faisceau lumineux doit tomber sur la macula et donner une lueur gris-rose soutenue. S'il s'agit de la pupille, la teinte est rose clair et si le faisceau tombe sur la rétine, la pupille s'éclaire d'orange ou de rose. Cette technique nécessite une bonne expérience et en pratique relève de l'ophtalmologiste ; elle permet en outre de mettre en évidence certaines lésions organiques (opacité du cristallin, hémorragie, décollement rétinien, tumeur, atrophie optique ou choroïdienne).

Tout strabisme dépisté doit être traité précocement pour éviter les complications. Ces complications sont :

- d'une part, le développement d'une *correspondance rétinienne anormale* et d'une fixation excentrique, tentative imparfaite pour établir un certain degré de vision binoculaire. Cette complication, d'autant plus ancrée que le strabisme évolue depuis plus longtemps, constitue une difficulté parfois insurmontable pour la guérison complète du strabisme ;

- d'autre part, *l'amblyopie fonctionnelle de l'oeil dévié par un non développement ou une régression de l'acuité visuelle centrale* du côté dévié et la neutralisation cérébrale d'une image pour éviter la diplopie.

Deux tests simples permettent de **dépister l'amblyopie fonctionnelle strabique** :

- *le test de l'occlusion alternée ou test d'échappement*. L'occlusion d'un oeil puis de l'autre est bien acceptée lorsqu'il existe une bonne acuité visuelle des deux côtés. S'il existe une amblyopie, l'enfant réagira vivement à l'occlusion du bon oeil alors qu'il n'aura aucune réaction lors de l'occlusion de l'oeil amblyope.

- *manoeuvre droite-gauche avec les lunettes à écran binasal*. La manoeuvre consiste à déplacer alternativement de la droite vers la gauche, puis de la gauche vers la droite, un jouet de fixation devant les yeux d'un enfant porteur de lunettes à écran nasal ;

- si l'enfant a une bonne vision des deux yeux, il changera automatiquement d'oeil fixateur, sans déplacer la tête lorsque l'objet se déplacera d'un côté et de l'autre ;
- s'il existe une amblyopie relative d'un oeil, l'enfant gardera plus ou moins longtemps la fixation avec son bon oeil, en effectuant une rotation de la tête et l'importance de cette rotation est en relation directe avec l'importance de l'amblyopie,
- si l'amblyopie est profonde, l'enfant maintiendra constamment la fixation avec le bon oeil, effectuant une rotation non seulement de la tête, mais aussi du corps pour suivre l'objet, réalisant ainsi le "signe de la toupie".

Ces deux procédés permettent l'appréciation de la présence et du degré de l'amblyopie avant l'âge où il est possible de déterminer l'acuité visuelle qui, comme ceci vient d'être exposé, ne se situe guère avant deux ans.

C'est donc entre 6 et 9 mois qu'un strabisme reconnu doit être traité. Il faut se garder de dire que le trouble oculaire s'arrangera avec l'âge.

Le rétablissement de la vision binoculaire est entrepris par la pose de prismes de correction pour lesquels beaucoup de progrès ont été réalisés. Enfin, le traitement

chirurgical apparaît actuellement comme un traitement complémentaire et terminal. Il faut en effet continuer à surveiller l'enfant pour éviter les rechutes ou les récurrences, pour éviter une correction imparfaite qui maintiendrait une déviation légère ou au contraire pour éviter une surcorrection. Entrepris tôt, le traitement permet une guérison complète. C'est souligner l'importance de bien expliquer la maladie aux parents afin d'obtenir leur complète collaboration.

Quelques détails pratiques sont intéressants à connaître : ainsi l'enfant peut porter des lunettes très tôt, dès l'âge de 7 mois, à condition que les verres soient en matière organique incassable, que les montures prennent bien appui sur la base du nez et soient suffisamment importantes pour que l'enfant ne puisse tricher et regarder au-dessus des lunettes. Le port des lunettes doit être constant toute la journée. L'indication des verres de contact est discutée en particulier après opération de cataracte congénitale. De plus, chez l'enfant très jeune et chez le nourrisson, on ne peut utiliser que des lentilles molles (hydrophiles à 38%) qui doivent être retirées et stérilisées tous les soirs.

Conclusion

Les anomalies visuelles par leur nombre, par leur retentissement sur le développement psychomoteur et mental, donc sur l'avenir de l'enfant doivent être recherchées par tout médecin prenant en charge la santé d'un enfant.

Le médecin doit s'habituer à utiliser un ophtalmoscope et inclure dans son examen général un certain nombre de tests simples :

- **A la naissance**, outre le dépistage des troubles sérieux dont certains réclament une thérapeutique rapide (glaucome, cataracte), il pourra, par l'examen oculaire, perfectionner l'examen neurologique du nouveau-né.

- **Dans les jours et les semaines qui suivent la naissance**, l'acquisition de nouveaux réflexes oculaires (fixation, convergence, poursuite oculaire puis oculo-céphalique) renseigne sur le bon développement du cerveau. Dès le 4ème mois, un strabisme éventuel sera dépisté.

- **Au 9ème et 24ème mois**, âge des certificats de santé, la convergence et la poursuite oculaire sont encore recherchées et complétées par le test de préhension et le test d'échappement de la main.

- **A deux ans**, les jouets calibrés, à 3 ans les tests images et après 4 ans les tests lettres simplifiées permettront d'apprécier l'acuité visuelle.

Pour le dépistage du strabisme : le test de la lampe de poche suivi du test de couverture, aisément pratiqué à la main sur un oeil puis l'autre, et le test des lunettes à obturation nasale qui permet également de dépister une amblyopie. La difficulté de mesurer l'acuité visuelle avant 2 ou 3 ans explique que nous connaissons mal le développement de cette fonction qui de 1/10ème au cours des premiers jours de vie atteint vraisemblablement 14 à 20 dixièmes entre 4 et 6 ans. La mesure de l'acuité visuelle permet de dépister des enfants présentant une amétropie (myopie, astigmatisme, hypermétropie) dont la correction peut rétablir une acuité visuelle normale.

Certains signes cliniques doivent attirer l'attention : céphalées frontales, blépharite en relation avec un astigmatisme ou une hypermétropie, comportement particulier de l'enfant lors de la marche, du travail ou du jeu.

Il faut tenir compte également du facteur familial et surveiller de près la vision lorsque les parents présentent eux-mêmes des troubles.

La loi désigne sous le terme de cécité, les acuités visuelles inférieures à 1/ 20ème pour les deux yeux.

On appelle malvoyants (autrefois amblyopes) les sujets dont la vue du meilleur oeil, après correction se situe entre 1/20è et 4/10è.

Certains enfants peuvent avoir une déficience visuelle relative entre 4 et 7/10è. Ils devront alors faire l'objet d'un examen par un ophtalmologiste. Les déficiences plus légères unies ou bilatérales doivent être surveillées pour dépister une aggravation, fréquente en cas de myopie.

Chez l'enfant de 2 à 4 ans, toute acuité n'atteignant pas 10/10è doit faire l'objet d'un nouvel examen et être surveillée.

Les déficiences visuelles relèvent d'un trouble :

- de la rétine 54 %
- du cristallin 28 %
- de l'iris 10 %
- des voies optiques 6 %
- de la cornée 2 %

LES ANOMALIES DU DEVELOPPEMENT NEUROMOTEUR

- L'ensemble des capacités motrices et comportementales d'un age donné, correspond au niveau d'évolution motrice (NEM).
- Le NEM peut être décalé dans le temps (Retard) ou dissocié.
- La notion de retard est trompeuse: rattrapage possible?
- Il faut distinguer retards moteurs, intellectuels ou mixtes.
- Il faut essayer d'en apprécier:
 - L'origine: centrale ou périphérique.
 - L'évolution: Retard primaire ou secondaire, c'est à dire avec un "Intervalle Libre" pendant lequel l'enfant s'est développé normalement.
 - La cause car cela permet une prise en charge mieux adaptée et surtout un conseil génétique quand il s'agit d'une maladie familiale.

Les Retards d'origine centrale.

- Ils peuvent être à expression motrice : Les Infirmités Motrices Cérébrales (IMC).
 - L'Hémiplégie Cérébrale Infantile et la Diplégie Spastique de Little sont les plus classiques, souvent non dépistées en période néonatale car asymptomatique à cette date. C'est surtout la surveillance d'enfants à risque qui les fait découvrir: Prématurés, souffrances foetales ou néonatales. Les raideurs spastiques qui les caractérisent apparaissent progressivement entre 3 et 10 mois avec une progression céphalo-caudale. Le risque évolutif est surtout orthopédique.
 - L'Ataxie Cérébelleuse congénitale est beaucoup plus rare.
 - La Choréo-athétose est maintenant du fait d'une origine ischémique toujours associée à un retard intellectuel.
- Les atteintes centrales peuvent être mixtes:
 - IMOC: ou IMC avec retard intellectuel.
 - Polyhandicaps quand retard intellectuel et moteur sont très profonds.

- Certains tableaux centraux s'expriment par une hypotonie: c'est en particulier le cas des malformation cérébrales.

Les Retards d'origine Périphérique.

- Il s'expriment surtout par une hypotonie et une faiblesse musculaire survenant le plus souvent après un intervalle libre.
 - Il y a une prédominance proximale dans les Myopathies et les Amyotrophies Spinales (Corne antérieure de la moelle).
 - Une prédominance distale dans les neuropathies.
- Il s'agit presque toujours d'affections génétiques.

Les Troubles Sensoriels peuvent retentir sur le Développement.

- Un retard de langage doit toujours faire rechercher une surdité.
- Une mauvaise vision peut expliquer un retard de communication du bébé ou un manque d'intérêt.
- C'est surtout au cours de la première année.

Les troubles du comportement:

- Qu'ils soit primitifs ou secondaires à une anomalie sensorielle ou neurologique, ils peuvent aussi gravement retentir sur le DPM et entraîner des refus de communication avec renfermements de type Autistique et régression intellectuelle secondaire.
- La capacité de communication doit toujours faire partie de l'examen de l'enfant quel que soit son age.

CONDUITE A TENIR DEVANT UN RETARD DU Développement

Un retard peut être constaté dans différentes circonstances:

- Examen systématique ou obligatoire (cf Carnet de Santé)
- Surveillance spécifique d'un enfant à risque.
- A la demande de parents inquiets sur le DPM de leur enfant.

Etablir la réalité du retard et son importance par un examen doux et progressif permettant l'observation de l'enfant sans pleurs.

Apprécier la nature du retard: Moteur, Intellectuel ou mixte, global ou prédominant sur certains éléments (dysharmonie).

Rechercher des signes d'accompagnement:

- Difficultés sensorielles (vision, audition)
- Troubles du comportement et de la communication.
- Présence d'une dysmorphie: Faciale, crânienne, ou autres.

- Présence de taches cutanées, ou d'autres anomalies dans d'autres organes.

Faire l'histoire de ce retard : en particulier pour savoir s'il a toujours existé ou s'il y a un Intervalle Libre.

EN CONCLUSION

Si le retard est important, qu'il y a des signes d'accompagnement ou s'il existe un Intervalle Libre, il faut immédiatement réaliser un bilan spécialisé.

Si le retard est simple il peut s'agir d'un retard transitoire, mais il faut donner des conseils de stimulation de l'enfant et reconstruire.

Les enfants peuvent présenter des convulsions dans un contexte fébrile, dans un tableau d'épilepsie codifiée. D'autre part, les médicaments utilisés dans ce cadre peuvent aussi interférer avec le développement et le comportement de l'enfant.

CONVULSIONS ET EPILEPSIE DE L'ENFANT

A) DEFINITIONS

- Crise d'épilepsie : manifestation clinique résultant d'une décharge neuronale hypersynchrone qu'elle soit motrice (convulsion) ou non.
- Epilepsie : maladie chronique caractérisée par la répétition des crises d'épilepsie (1 crise unique ne constitue pas une épilepsie !)
- Crise d'épilepsie occasionnelle : crise survenant chez un sujet non épileptique à l'occasion d'un facteur déclenchant (sans lésion cérébrale) comme la fièvre (C.H.T.), un traumatisme crânien, un trouble ionique (hypoglycémie, hypocalcémie, hypo ou hypernatrémie).
- Etat de mal épileptique : crise d'épilepsie durant au moins 30 mn ou crises survenant en séries sans récupération de conscience entre les crises (risque de séquelles neurologiques).

B) DIAGNOSTIC DE CRISE D'EPILEPSIE et d'EPILEPSIE

1) D'abord sur l'interrogatoire précisant : circonstance, début, déroulement, fin, durée, phase post-critique :

- orientant vers la nature épileptique du ou des malaises,
- éliminant malaise vagal, spasmes du sanglot, malaise de RGO, dystonie (PRIMPERAN), trémulations, sursaut de sommeil, crise de tétanie, crise d'hystérie,
- précisant le type de crise (classification internationale).

2) Puis confirmation, parfois sur l'EEG

- un EEG normal n'élimine pas une crise d'épilepsie
- l'EEG précise le tracé de fond (normal ou non), le type d'anomalie paroxystique et donc le type d'épilepsie (en cas de crises répétées).

3) S'agit-il... de convulsion occasionnelle ?, crise d'épilepsie unique ?, ou d'épilepsie ? (préciser alors le type d'épilepsie et donc le pronostic, les examens nécessaires).

C) CONVULSION HYPERTHERMIQUE : convulsion avec température supérieure ou égale à 38° sans infection du système nerveux central, liée à l'âge (risque maximum à 2 ans puis diminue avec l'âge). Récidives fréquentes (40 %), bénignes (seul risque rare : convulsion supérieure à 30 mn avec risque de séquelles).

- Eliminer une méningite : PL systématique avant 1 an ou en cas de signes méningés,
- Eliminer une encéphalite : en cas de doute : PL, EEG, scanner
- Préciser CHT simple ou compliquée, c'est à dire sévère avec risque de récurrence prolongée ou d'épilepsie sévère ultérieurement.

- Signes de gravité : âge inférieur à 1 an, convulsion supérieure à 15 mn, convulsion focalisée avec ou non déficit post-critique, antécédent personnel neurologique, antécédents familiaux d'épilepsie.
- EEG à faire en cas de CHT compliquée afin de discuter un traitement anti-épileptique. Sinon : anti-pyrétique en cas de fièvre et VALIUM intra-rectal en cas de récurrence convulsive.

D) TYPE D'ÉPILEPSIE du nourrisson et de l'enfant : E. généralisée ou focalisée, E. idiopathique (primaire/bénigne) ou symptomatique/cryptogénique (secondaire, grave).

1) Critères de bénignité :

- Développement psychomoteur normal
- Examen neurologique normal
- Tracé de fond EEG normal
- Absence de lésion cérébrale invoquée
- Antécédents familiaux d'épilepsie bénigne

2) Causes d'épilepsie secondaire : TABLEAU II avec examens complémentaires nécessaires si une E. symptomatique/cryptogénique est évoquée.

3) E. généralisée idiopathique : pronostic intellectuel excellent, traitement efficace nécessaire transitoirement sauf chez l'adolescent avec risque de récurrences ++ à l'arrêt de traitement.

- E. absence "petit mal" : enfant ou adolescent, absences atypiques, EEG : pointe-ondes à 3 c/s (hyperpnée ++)
- E. généralisée "grand mal" : tout âge, crises tonico-cloniques, EEG : pointe-ondes généralisées.
- E. myoclonique de l'adolescent : myoclonies et crises TC (réveil ++), EEG : poly-pointe-ondes (SLI ++)
- E. photosensible : crise TC devant la TV ou l'ordinateur, EEG : pointe-ondes à la SLI.

4) E. généralisée, symptomatique, cryptogénique : pronostic intellectuel réservé, épilepsie difficile à contrôler.

- Syndrome de WEST : âge inférieur à 1 an, spasmes épileptiques, régression neurologique. EEG : hypersyndrome.
- Syndrome de LENNOX GASTAUT : âge supérieur à 2 ans, crises atoniques + absences atypiques + crises toniques, retard psychomoteur, trouble du comportement, EEG : tracé de fond lent + pointe-ondes lentes (variante de myoclonie de DOOSE : myoclonies ++, chutes ++).
- Encéphalopathie épileptique

5) E. focalisée (partielle) idiopathique : pronostic intellectuel excellent, traitement transitoire.

- Épilepsie à paroxysmes rolandiques (EPR) : enfant, crises oro-faciales ou hémicorporelles, parfois secondairement généralisées (réveil, sommeil), EEG : pointes rolandiques tantôt droites, tantôt gauches.
- Autres plus rares (occipitales, ...).

6) E. focalisée symptomatique (lésion visible)/cryptogénique (lésion très probable mais non visualisée par les techniques neuro-radiologiques actuelles) : type de crises, localisation des anomalies EEG et pronostic dépendant de la maladie sous-jacente.

7) E. partielle ou généralisée de nature indéterminée.

- E. myoclonique sévère du nourrisson : C.H.T. fréquente et prolongée avant 1 an (EEG : SLI ++), puis myoclonie, retard psychomoteur + autres types de crises, pronostic sévère.
- E. avec pointe-ondes continues du sommeil (POCS) : enfant, crises partielles ou généralisées rares avec apparition de troubles des fonctions supérieures (langage, mémoire...) EEG : POCS., pronostic variable.
- Syndrome de LANDAU KLEFFNER : enfant, aphasie acquise plus ou moins crises, EEG : pointes bi-temporales ou POCS, pronostic variable.
- Epilepsie inclassable.

E) TRAITEMENT D'UNE CRISE D'EPILEPSIE

- L'enfant ne convulse plus : position de sécurité, ne rien donner per os, surveiller jusqu'au réveil complet (prendre la température avec si besoin anti-pyrétiques).
- L'enfant convulse toujours : VALIUM intra-rectal : 0,5 mg/kg soit 0,1 ml/kg d'une ampoule de 10 mg sans dépasser 1 ampoule.
- Si échec protocole état de mal avec soit 2ème injection de VALIUM IR 0,5 mg/kg, soit RIVOTRIL IV, soit GARDENAL IV, DILANTIN IV, DEPAKINE IV...: Hospitalisation, milieu de REANIMATION.

F) TRAITEMENT D'UNE EPILEPSIE

1) Le médicament anti-épileptique dépend du type d'épilepsie (Tableau) : un seul médicament est habituellement suffisant, débuté progressivement (2 à 6 jours suivant l'urgence) pour éviter les effets secondaires d'introduction, arrêté progressivement après 2 ans d'efficacité dans les épilepsies idiopathiques (sauf l'adolescent).

- Le dosage d'anti-épileptique (le matin avant la prise médicamenteuse) est nécessaire si le traitement est inefficace (pour adaptation des posologies), si doute sur prise médicamenteuse, si signe de surdosage.
- Si le traitement anti-épileptique est inefficace à bonnes doses, après s'être assuré que le diagnostic du type d'épilepsie est correct par EEG et consultation spécialisée : CHANGEMENT pour un autre anti-épileptique, voire utilisation d'une polythérapie (E. sévère).

2) CAS PARTICULIERS DES CORTICOIDES (Hydrocortisone*) dans le syndrome de WEST sur 1 à 2 mois (après essai du SABRIL, sous réserve des récentes données sur les effets secondaires de ce médicament), dans l'épilepsie avec POCS et syndrome de LANDAU KLEFFNER sur environ 1 année (après essai d'URBANYL).

3) MESURES PSYCHO-EDUCATIVES

- Dans l'épilepsie idiopathique : il faut rassurer l'enfant et sa famille sur la bénignité et le caractère souvent transitoire de l'épilepsie. Tous les sports sont autorisés sauf la

plongée sous-marine et l'escalade mais la natation est pratiquée sous surveillance individuelle. Conseils : prendre régulièrement son traitement, éviter le manque de sommeil.

- Dans l'épilepsie symptomatique/cryptogénique : l'épilepsie s'accompagne d'un retard psychomoteur et/ou de signes neurologiques d'où prise en charge spécialisée (séances de psychomotricité, orthophonie ou centre adapté).

Convulsions hyperthermiques

C'est une pathologie fréquente puisqu'elle touche environ 5% des enfants de 1 à 4 ans. Il faut d'emblée individualiser la convulsion fébrile bénigne largement majoritaire de la convulsion hyperthermique complexe. La conduite à tenir, le bilan et le pronostic sont différents.

1 Diagnostic clinique

Le diagnostic repose sur la **coexistence d'une crise convulsive et d'une fièvre élevée**, souvent supérieure à 39°C, en dehors de toute infection du système nerveux central (méningite, méningo-encéphalite).

1.1 Convulsion hyperthermique simple : 90% des cas

Les caractéristiques cliniques de la convulsion sont :

1. Age de survenue : entre 9 mois et 5 ans
2. Durée brève (inférieure à 10 minutes)
3. Crise généralisée, absence de déficit moteur post-critique
4. Absence de pathologie neurologique sous jacente

1.2 Convulsion hyperthermique complexe : 10% des cas

Les signes de gravité sont :

1. Age de survenue : < à 9 mois ou > à 5 ans
2. Durée de la crise > à 15 minutes
3. Caractère focal de la crise, touchant un hémicorps ou accompagnée d'un déficit moteur post critique
4. Retard psychomoteur antérieur à la crise convulsive ou examen neurologique anormal
5. Antécédents familiaux d'épilepsie

2 Conduite à tenir

Toute première convulsion hyperthermique doit être hospitalisée chez le nourrisson de moins de 2 ans et en cas de crise complexe.

2.1 Examens complémentaires

Le seul examen indispensable est la ponction lombaire. Elle permet d'éliminer une infection du système nerveux central dont les signes sont trompeurs chez le petit nourrisson.

Les dosages de la glycémie et de la calcémie sont fréquemment réalisés mais non obligatoires si l'enfant a récupéré rapidement et s'il prend bien sa supplémentation en vitamine D.

Recherche et traitement du foyer infectieux.

2.2 Cas particuliers : convulsion hyperthermique compliquée, convulsions hyperthermiques simples récidivantes (>2).

Un bilan neurologique est effectué comprenant au minimum un EEG et un scanner crânien.

Ce bilan sera complété par un examen ophtalmologique, un bilan biologique sanguin et LCR, une IRM en fonction des éléments d'orientation clinique.

3 Pronostic

Le pronostic est bon dans les convulsions hyperthermiques simples. La récurrence est possible mais elle n'a pas de gravité propre. Lorsqu'il y a récurrence, elle a lieu dans les 6 mois suivant la première convulsion fébrile dans 50% des cas et dans les 2 ans dans 90% des cas.

Le pronostic est plus réservé dans les convulsions hyperthermiques complexes. Le risque de récurrence est plus élevé (il est évalué à 50% lorsque la première convulsion fébrile survient avant l'âge de 1 an). Le risque d'épilepsie secondaire est également plus élevé, estimé à 2,8 à 3,5% selon les études.

4 Traitement

4.1 Traitement de la crise convulsive

Toute crise convulsive ne cédant pas spontanément en 10 minutes, doit être traitée par l'injection intra-rectale de **valium à la dose de 0,5 mg/Kg** (sans dépasser 10 mg/injection). Les parents et le personnel soignant doivent savoir utiliser le valium intra-rectal en cas de crise.

Si la crise persiste au bout de 10 minutes, une nouvelle dose de 0,5 mg/Kg peut être effectuée par le médecin. Au delà, si la crise persiste, il s'agit d'un état de mal convulsif et le traiter comme tel (QS)

Des mesures de protection seront systématiquement associées: position latérale de sécurité, libération des voies aériennes supérieures.

4.2 Traitement préventif des convulsions hyperthermiques

Un traitement préventif des convulsions hyperthermiques est indiqué dans les convulsions hyperthermiques compliquées et discuté dans les formes simples mais récidivantes. Au delà de la deuxième ou troisième crise convulsive fébrile, on peut être amené à traiter si les crises sont proches dans le temps ou mal tolérées par le milieu familial.

Deux attitudes thérapeutiques sont possibles :

Traitement quotidien pendant 1 à 2 ans utilisant soit le valproate de sodium, soit le phénobarbital . La préférence va plutôt au valproate de sodium qui est mieux toléré cliniquement, notamment au niveau du comportement. Le valproate de sodium est utilisé à la posologie moyenne de 30 mg/ Kg/j en deux prises. Un bilan hépatique est nécessaire avant le début du traitement. La mise en route du traitement est progressive sur quelques jours.

Traitement préventif à la demande, en cas de fièvre, par du diazépam (VALIUM) à la dose de 1 mg/Kg/j réparti en 3 prises (= 0,33 mg/Kg/8h). A cette posologie, le diazépam a un effet préventif mais peut être responsable d'une ataxie, d'une somnolence ou d'une hyperactivité paradoxale. De plus, la convulsion est souvent révélatrice de la fièvre réduisant à néant toute prévention de ce type.

Dans tous les cas, le traitement de l'hyperthermie s'impose par le paracétamol et l'ibuprofène.

Lecture additive : Pharmacology of antiepileptic drugs

INTRODUCTION – Increased knowledge of mechanisms involved in the development of seizures as well as improved understanding of the cellular effects of antiepileptic drugs (AEDs) have resulted in links between demonstrated molecular actions of these drugs and the types of seizures against which they are most effective [1]. As an example, both carbamazepine and phenytoin inhibit voltage-dependent neuronal sodium channels; this action is predictive of efficacy against tonic and tonic-clonic seizures. At the same time, there has been recognition that new AEDs act against novel targets that are increasing the possibilities for even more effective agents as well as suggesting a basis for rational polytherapy in the future. These discoveries highlight the importance of understanding the basic mechanisms of AEDs [2,3].

With the exception of felbamate, second generation AEDs (eg, gabapentin, lamotrigine, topiramate, levetiracetam, oxcarbazepine, zonisamide) have a number of potential advantages over older AEDs (eg, phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, valproate). These include generally lower side-effect rates, little or no need for serum monitoring, once or twice daily dosing for some, and fewer drug interactions. However, these drugs are not a panacea. The National Institute for Clinical Excellence (UK) practice guidance evaluated newer AEDs (excluding zonisamide and felbamate) and made the following observations [4,5]:

- Monotherapy data in newly diagnosed epilepsy patients do not show significant differences in effectiveness between older and newer AEDs.
- Insufficient evidence exists to support the claim that newer AEDs are generally associated with an improved quality of life.
- There is a high degree of uncertainty about the costs and benefits associated with individual drugs.
- Freedom from seizures, the desired outcome, is infrequently achieved with combination therapy in patients who have failed monotherapy; insufficient evidence exists to determine whether any of the newer AEDs is superior to other AEDs in providing long-term freedom from seizures.

The pharmacology of AEDs is reviewed here. Their use in a treatment plan for patients with seizures is discussed separately. ([See "Overview of the management of epilepsy in adults"](#)).

DRUGS THAT BLOCK VOLTAGE-DEPENDENT SODIUM CHANNELS – Depolarization of neuronal membranes (such as by excitatory neurotransmitters at postsynaptic receptor sites) produces an influx of sodium ions from the extracellular space into the neuron through sodium channels along the neuronal membrane. As the cell membrane depolarizes, this influx further increases the number of open sodium channels in the cell membrane, further increasing the incoming current of sodium ions. Thus, these sodium channels are termed voltage-dependent.

The sodium channels are termed resting or closed when the cell is at resting membrane potential. During the process of depolarization, the sodium channels are activated or open. After activation, they are inactivated (closed) or refractory. Sodium channels cannot be further activated by depolarization during the refractory state. Thus, the membrane potential starts to repolarize and the sodium channels eventually resume the resting or closed state.

The inactivated period is usually brief enough to allow for rapid, high-frequency action potentials. Blocking voltage-dependent sodium channels (eg, with tetrodotoxin from the puffer fish), or extending their inactivated state (eg, with certain antiepileptic drugs [AEDs]), prevents neurons from firing rapidly, although single action potentials are unaffected. This inhibition also can prevent post-tetanic potentiation, a phenomenon consisting of an unusually large response of a postsynaptic neuron to an incoming single action potential after previous exposure to rapid, high-frequency (tetanic) incoming stimulation. Neurons that undergo post-tetanic potentiation may be responsible for spreading abnormal electrical responses after being exposed to intermittently rapid firing neurons. This action may correlate with the rapid spread of epileptic activity from a circumscribed seizure focus to other cortical areas.

Carbamazepine (CBZ) has been used to treat partial and generalized seizures since being introduced in Switzerland and the United Kingdom over 35 years ago. It is also effective for the treatment of affective illnesses such as bipolar disorder and chronic pain syndromes such as trigeminal neuralgia [6,7].

Carbamazepine is approximately 70 percent protein bound. It is metabolized in the liver by the cytochrome P-450 (CYP) system, an inducible enzyme. The main metabolite, carbamazepine epoxide, has anticonvulsant activity and can be measured in the serum.

CBZ binds to voltage-dependent sodium channels, probably after they change from the activated to the inactivated state. This binding extends the inactivated phase and inhibits the generation of rapid action potentials when the cell is experiencing incoming depolarizing trains [8]. The effectiveness of CBZ in inhibiting action potentials by extending the inactivated phase of sodium channel function increases with the rate of neuronal firing.

CBZ is used for the initial therapy of primary generalized tonic-clonic seizures and for partial seizures, with or without secondary generalization (show table 1A-1C). The usual initial starting dose is 2 to 3 mg/kg per day given twice, three, or four times daily; the dose is increased every five days to 10 mg/kg daily. Generally, three times daily dosing is recommended. However, if patients experience side effects two to four hours after a dose, then the total daily dosage could be redistributed over four doses. Further increases up to 15 to 20 mg/kg per day may be necessary after two to three months because of hepatic autoinduction of the cytochrome P-450 enzyme.

Extended-release formulations allow for twice daily dosing with more stable blood levels. Two open-label studies found that switching from immediate-release to extended-release formulation decreased side effects [9,10]. The larger of these two studies (453 patients) also showed improved seizure control [9].

Serum CBZ levels should be measured initially at three, six, and nine weeks, with a goal level of 4 to 12 mcg/mL. Frequent levels are needed early in therapy due to autoinduction, which results in decreased serum concentrations. Serum levels subsequently should be checked at least every two months until successive determinations are constant, more frequently if CBZ dosages or concomitant antiepileptic drug doses are changed. A number of drugs can influence the serum concentration of CBZ (show table 2 and show table 3A).

Common systemic side effects of CBZ include nausea, vomiting, diarrhea, hyponatremia, rash, pruritus, and fluid retention (show table 4A-4B). Men with localization-related (focal) epilepsy taking CBZ have higher rates of sexual dysfunction and low testosterone levels, that may be reversible if CBZ is withdrawn [11,12].

CBZ has been associated with the Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Most cases occur during the first eight weeks of therapy [13,14]. This reaction is significantly more common (estimated incidence of 5 percent) in patients with the HLA-B*1502 allele, which occurs almost exclusively in patients of Asian ancestry, including South Asian Indians [15,16]. The FDA recommends screening for this allele in patients of these ethnic groups prior to starting CBZ [16,17]. (See "Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in adults").

Neurotoxic side effects include drowsiness, dizziness, blurred or double vision, lethargy, and headache. Hyponatremia related to CBZ and oxcarbazepine is discussed separately. (See "Hyponatremia" below).

Leukopenia occurs in approximately 12 percent of children and 7 percent of adults with CBZ treatment [18]. It may be transient or persistent and does not usually require immediate discontinuation of CBZ therapy [19,20]. The onset is typically within the first three months of treatment. Patients who have a low or low-normal white blood cell (WBC) or neutrophil count before CBZ treatment may be at higher risk for developing CBZ-induced leukopenia or neutropenia.

Aplastic anemia (pancytopenia) is a rare, idiosyncratic, non-dose-related side effect that is most likely to occur within the first three or four months after initiating CBZ therapy [19]. Daily laboratory checks would be necessary to monitor for aplastic anemia, agranulocytosis, and thrombocytopenia because of their rapid onset [18], and such frequent monitoring is neither practical nor necessary for most patients taking CBZ. A more suitable approach is to monitor for aplastic anemia by informing patients and physicians to carefully watch for signs and symptoms [18]. (See "Aplastic anemia: Pathogenesis; clinical manifestations; and diagnosis").

Some experts recommend monitoring WBC counts of high-risk patients during the first three months of CBZ treatment, with the monitoring frequency determined by results of each laboratory value. White blood cell counts less than 3000/microliter or neutrophil counts below 1000/microliter warrant either a decrease in CBZ dose with frequent WBC monitoring, or CBZ discontinuation [18].

Phenytoin – Phenytoin was introduced nearly 60 years ago for use in epilepsy and is still widely prescribed for partial and generalized seizures [21]. Similar to carbamazepine, it blocks voltage-dependent neuronal sodium channels [22]. Other effects of phenytoin include diminishing synaptic transmission, limiting fluctuation of neuronal ionic gradients via sodium-potassium ATPase, and affecting second messenger systems by inhibiting calcium-calmodulin protein phosphorylation [23,24]. The first step in the metabolism of phenytoin, which takes place in the liver, involves arene oxidase, which has nonlinear kinetics.

In addition to partial and generalized seizures, phenytoin is a second line agent for patients with mixed seizures (myoclonic and tonic-clonic) (show table 1A-1C). It is administered orally or intravenously; the latter, or the prodrug fosphenytoin, can be used in patients who are having active seizures. The initial oral dose is 15 mg/kg in three divided doses, followed by a maintenance dose of 5 mg/kg daily in one or two divided doses. Fosphenytoin is administered in phenytoin equivalents (PE). Maintenance oral and intravenous phenytoin doses are roughly equivalent. Initial blood levels should be obtained two to three weeks after the first dose with a goal concentration of 10 to 20 mcg/mL in patients with normal renal function. In the presence of low serum albumin or other highly protein bound drugs (such as valproate), free levels should be followed with a goal of 1 to 2 mcg/mL.

After an oral or intravenous loading dose, the initial phenytoin blood level can be drawn several hours after the conclusion of the loading dose. The results can be used to guide the determination of the maintenance dose or the need for additional loading. Given the long half-life of phenytoin, serum levels should always be checked within five to seven days following any change (increase or decrease) in the daily dose in order to determine the steady-state serum concentration at the new maintenance dose.

Like all AEDs, phenytoin dosing should be guided primarily by effect (ie, seizure control) and tolerability. Most, but not all, patients who have normal renal function and serum albumin levels can achieve seizure freedom without side effects with a serum phenytoin concentration of 10 to 20 mcg/mL.

A number of drugs can influence the serum concentration of phenytoin (show table 2 and show table 3B). Renal failure impairs the protein-binding of phenytoin; the pharmacologically active free concentration may increase relative to the total concentration.

Commercially available brand and generic phenytoin products may differ in phenytoin content and other formulation characteristics that can affect bioavailability [25]. These differences may occasionally result in an increase [26] or decrease [27-29] in serum phenytoin levels, which in turn might adversely affect seizure control or cause toxicity when patients are switched from one preparation to another. Therefore, more frequent serum levels and heightened clinical vigilance may be warranted when substituting phenytoin formulations in patients with difficult-to-control seizures or those prone to side effects, particularly in light of phenytoin's nonlinear kinetics and relatively narrow therapeutic window.

The major systemic side effects of phenytoin are gingival hypertrophy, body hair increase, rash, and lymphadenopathy (show table 4A-4B). Like carbamazepine, phenytoin has been associated with the Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, particularly during the first eight weeks of therapy [13,14]. Age-related sexual dysfunction and low testosterone levels are more common in men taking phenytoin than in controls [11]. Neurotoxic side effects include confusion, slurred speech, double vision, ataxia, and neuropathy (with long-term use).

Lamotrigine – The cellular mechanism of action of lamotrigine (LTG) is not completely understood; in rodent brain preparations, LTG blocks the repetitive firing of neurons by inactivating voltage-dependent sodium channels (show table 1A-1C). However, there is some evidence that LTG, unlike carbamazepine and phenytoin, may selectively influence neurons that synthesize glutamate and aspartate, since it diminishes the release of these excitatory neurotransmitters [30,31]. These findings suggest that the anticonvulsant effect of LTG may relate to actions on synaptic as well as membrane functions.

LTG is efficacious for the treatment of partial seizures in adults and children ([show table 1A-1B](#)) [32-34]. It also has demonstrated efficacy as adjunctive therapy in primary generalized tonic clonic seizures [35]. Guidelines issued by the American Academy of Neurology (AAN) state that LTG can be used as initial therapy in patients with newly diagnosed partial epilepsy and idiopathic generalized epilepsy, as well as mixed seizure disorders [32]. LTG may also be used for the treatment of newly diagnosed absence seizures in children [32]. One prospective study in more than 200 patients suggested that it is safe and possibly efficacious for partial seizures in infants aged 1 to 24 months [36,37]. However, LTG is not approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for these indications.

An extended release formulation of LTG, which can be given once as opposed to twice daily, provides more stable serum concentrations than the immediate release formulation, and in one trial was shown to be effective as an adjunctive therapy for partial seizure in individuals greater than 12 years [38]. This formulation is not currently available in the United States. Substitution of extended-release LTG in the same total daily dose as immediate-release LTG results in maintenance of trough concentrations [39].

LTG is quickly and totally absorbed when given orally, and plasma concentrations have an apparent linear relationship to dose. The drug is approximately 55 percent bound to plasma proteins, and the liver metabolizes LTG to inactive glucuronide conjugates excreted in the urine. Serum concentrations of LTG are not influenced by interactions with most non-AEDs. However, drug levels are markedly increased by an interaction with valproate, which inhibits glucuronidation, the main metabolic pathway of LTG ([show table 3A-3C](#)). Levels are decreased in the presence of enzyme-inducing drugs (including [phenytoin](#), [carbamazepine](#), and to a lesser extent [oxcarbazepine](#)) [40]. This interaction leads to two different dosing schemes:

- For patients taking an AED that induces hepatic enzymes (eg, carbamazepine, phenytoin, or mysoline), the initial dose is 25 mg twice daily, increasing to 50 mg per day after two weeks and titrating upward by 50 mg per day increments every one to two weeks as needed.
- For patients taking valproate, the initial dose is 12.5 to 25 mg every other day, with increases of 25 mg every two weeks as needed to a maximum of 300 to 500 mg per day.

Therapeutic serum levels of LTG have not been definitively established. However, data from 811 patients who took LTG as monotherapy or adjunctive therapy revealed a significant correlation between LTG serum concentrations and clinical toxicity [41]. Toxicity was defined as any side effect that required a dose decrease or discontinuation of LTG. The following observations were made.

- Toxicity increased with increasing serum LTG levels; 7 percent of patients developed toxicity at <5.0 mcg/mL compared with 59 percent at >20 mcg/mL.
- Toxicity was uncommon at the most frequently encountered serum concentrations (<10 microgram/mL).

To put this in perspective, the highest LTG level encountered in any of the major LTG clinical trials was 8.8 mcg/mL, and most patients in those trials had LTG levels in the low single digits (1.53 to 3.60 mcg/mL) [41]. Thus, the authors of this study suggest an initial target range of 1.5 to 10 mcg/mL for LTG therapy, while noting that efficacy may increase at higher levels for patients with refractory seizures.

Hormone replacement therapy and oral contraceptive agents increase LTG clearance and are associated with decreased LTG blood levels [42-46]. This can result in increased concentrations during the "placebo" week used with many preparations, with decreases when the active drug is resumed. This effect appears to be limited to contraceptives containing ethinyl [estradiol](#); progesterone-only compounds have not been found to alter LTG levels [42]. LTG clearance also increases by about 65 percent in pregnancy and may lead to an increase in seizures [47,48]. Co-medication with valproate appears to attenuate the increased clearance of LTG that is associated with pregnancy and oral contraceptive use [49]. Frequent monitoring of LTG serum levels and appropriate dose adjustments are advised when oral contraceptive therapy is initiated or withdrawn and during pregnancy and after delivery to avoid significant fluctuations in LTG levels.

LTG is excreted in breast milk and may lead to significant serum levels in breast fed infants [50].

Systemic side effects of LTG include rash and nausea (show table 4A-4B). A benign rash may develop in up to 10 percent of patients during the initial one to two months of therapy and necessitates discontinuation of the drug. Patients who have previously had a rash with another AED are more likely to experience rash with LTG [14,51]. The risk of developing a life-threatening rash such as Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, or angioedema is approximately 1 in 1000 adults; this risk is increased in children. LTG is also rarely associated with acute multi-organ failure, hypersensitivity reactions and disseminated intravascular coagulation.

Neurotoxic side effects are predominantly dizziness and somnolence. In rare cases, LTG has exacerbated or initiated myoclonus and even myoclonic status in juvenile myoclonic and other idiopathic generalized epilepsies and also in Unverricht-Lundborg disease [52,53]. This disappears with withdrawal of the medication and sometimes with lowering the dose. The risk of this side effect is low, and LTG is still considered a treatment option in these patients. LTG intoxication after deliberate overdose has been associated with status epilepticus in one patient with localization-related epilepsy [54].

Oxcarbazepine – Oxcarbazepine is a compound with a similar chemical structure to carbamazepine and likely a similar mechanism of action (show table 1A-1C) [55]. The efficacy of oxcarbazepine is comparable to carbamazepine and other first line therapies for partial and secondarily generalized tonic clonic seizures (show table 1B) [32,33,55-57]. However, it is considerably more expensive than the older drugs [58].

Oxcarbazepine is almost completely absorbed regardless of food intake. Serum concentrations of its active metabolite, 10-monohydroxy metabolite (MHD), reach a peak in four to six hours, with a half-life of 8 to 10 hours [55]. The half-life does not change significantly with chronic administration due to a lack of autoinduction. The concentration of this metabolite decreases during pregnancy and increases after delivery [59]. This, with the observation that oxcarbazepine monotherapy was associated with increased seizures in one large pregnancy registry, supports close clinical monitoring during pregnancy and after delivery [60]. There are little other published data on this drug in pregnancy.

Metabolism of oxcarbazepine occurs in the liver, but only minimally affects the cytochrome P450 system [55]. This represents a major advantage over carbamazepine, particularly in patients who require polytherapy. Monotherapy in adults begins with 300 to 600 mg/day, increasing to a dose of 900 to 3000 mg/day in two or three divided doses. In infants and young children, one study showed that higher maintenance doses (60 mg/kg per day) were significantly more effective than lower doses (10 mg/kg per day) when used as adjunctive therapy for partial seizures [61].

The most common side effects of oxcarbazepine are sedation, headache, dizziness, rash, vertigo, ataxia, nausea, hyponatremia, and diplopia (show table 4A-4B) [52]. Studies have also found decreased thyroid hormone levels in patients on both short and long-term treatment with oxcarbazepine; the clinical significance of these findings is not yet known [62,63]. (See "Drug interactions with thyroid hormones", section on Drugs that affect thyroid hormone metabolism).

Rare but serious dermatological reactions, including Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN), have been associated with oxcarbazepine use in both children and adults; the median time of onset for reported cases was 19 days [14,64]. These reports prompted the manufacturer and US FDA to issue revised labeling with an updated WARNINGS section in April 2005. In addition, rare multiorgan hypersensitivity reactions have occurred in close temporal association (median time to detection 13 days; range 4 to 60 days) to the initiation of oxcarbazepine therapy in both children and adults. Rare cases of anaphylaxis and angioedema have been reported in patients taking a first or subsequent dose of oxcarbazepine. If a patient develops one of these reactions, the drug should be discontinued permanently.

Hyponatremia – Hyponatremia associated with oxcarbazepine and carbamazepine is due at least in part to increased responsiveness of collecting tubules to antidiuretic hormone, and it is considered to be one of the forms of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). (See "Causes of the SIADH", section on Drugs).

The incidence of hyponatremia associated with oxcarbazepine therapy may be higher than that seen with carbamazepine [65,66]. The following observations have been made about the incidence of this complication:

- Hyponatremia occurred in 23 percent of patients in a postmarketing study, but only 1 percent of patients discontinued oxcarbazepine because of hyponatremia [67]. Hyponatremia may be less common in children than in adults [68,69].
- Serum sodium values below 125 meq/L emerged during the first months in 3 percent of patients treated with oxcarbazepine in clinical trials [70]. A cross-sectional analysis of an epilepsy patient database found a prevalence of 12.4 percent for sodium levels less than 128 meq/L among patients taking oxcarbazepine [66].
- Elderly patients, particularly those on concomitant natriuretic drugs, are significantly more likely to develop hyponatremia [66,71].
- Hyponatremia typically develops gradually in the first few months of therapy, which may explain why most patients are asymptomatic [72].
- Evidence for a dose relationship between oxcarbazepine and hyponatremia is conflicting [66,73,74].

Although symptoms attributable to hyponatremia are to some degree related to the severity of the abnormality, the rate of onset is of primary importance. Acute hyponatremia can cause cerebral edema, which can lead to encephalopathy and seizures. Because of a cerebral adaptation, the degree of cerebral edema is less with chronic hyponatremia, and most patients seem to be asymptomatic. (See "Manifestations of hyponatremia and hypernatremia").

Oxcarbazepine-related hyponatremia tends to be mild, asymptomatic, and reversible [67,72], and overall tolerability of oxcarbazepine appears to be better than that of carbamazepine. There is no need to measure the serum sodium concentration at baseline or during oxcarbazepine or carbamazepine therapy unless the patient has some other predisposing factor such as renal failure or a central nervous system lesion that itself causes the syndrome of inappropriate ADH secretion, or the patient has suggestive symptoms [72]. (See "Causes of hyponatremia").

Cessation of oxcarbazepine therapy because of hyponatremia is uncommon, being required in only 1 percent of patients in a postmarketing study. For patients with mild to moderate asymptomatic hyponatremia, the oxcarbazepine can be continued and, if deemed necessary, water restriction and a high salt intake can be initiated in an attempt to raise the serum sodium concentration. (See "Treatment of hyponatremia: SIADH and reset osmostat").

Zonisamide — Zonisamide is a sulfonamide derivative that is chemically and structurally unrelated to other anticonvulsants [75]. Its primary mechanism of action appears to be related to blockage of voltage dependent sodium and T-type calcium channels (show table 1A-1C) [76].

Zonisamide is a broad spectrum agent that has been proven effective in randomized, controlled trials as add-on therapy for both partial and generalized seizures (show table 1A-1C) [32,33,77-79]. Zonisamide also appears to be effective for myoclonic epilepsy [80,81]. Observational studies suggest that it is effective in monotherapy as well [82,83].

The recommended initial daily dose is 100 to 200 mg per day in two divided doses. Because of its long half-life, once a day dosing is often effective. The dose is increased at two-week intervals to a target maintenance dose of 400 to 600 mg per day, although higher doses may be necessary in some patients. Drug interactions are limited; however, clearance may be increased when used with carbamazepine, phenytoin, or phenobarbital [84]. Adjustments of zonisamide dose may be required when these drugs are added or removed.

The most commonly reported side effects of zonisamide are somnolence, ataxia, anorexia, confusion, abnormal thinking, nervousness, fatigue, and dizziness; in children decreased sweating and fever have been reported (show table 4A-4B) [77,78]. Most of these are self-limited, and the likelihood of adverse effects can be reduced by

gradually titrating the dose over four to eight weeks [85]. However, in one study, cognitive deficits associated with initiation of zonisamide treatment were dose-related and persisted one year after treatment was started [86].

Zonisamide is a weak carbonic anhydrase inhibitor. Nephrolithiasis was reported in 3.7 percent of patients in an early clinical trial [87], but later studies found a much lower risk [3]. (See "Nephrolithiasis in renal tubular acidosis", section on Carbonic anhydrase inhibitors).

DRUGS THAT AFFECT CALCIUM CURRENTS – There are three types of calcium channels in neurons, each of which is distinguished by its rate of reactivation and voltage dependency. Low-threshold T-type calcium currents inactivate quickly and have been described in experimental preparations of thalamic relay neurons. These neurons probably are an integral component of the thalamocortical circuits associated with absence seizures, a subtype of generalized seizures associated with brief episodes of staring and a characteristic 3-per-second spike and wave pattern on the electroencephalogram (EEG) [88].

Ethosuximide – Ethosuximide is effective for the treatment of absence seizures; it has no activity against generalized tonic-clonic or partial seizures (show table 1A-1C). Ethosuximide diminishes T-type calcium currents in thalamic neurons, which are further reduced as membrane potentials become more hyperpolarized (show table 1A-1C) [89]. The metabolite of trimethadione, another AED for absence seizures, acts similarly.

The recommended dose of ethosuximide is 20 to 40 mg/day in one to three divided doses. Blood levels should be checked initially after one to three weeks, with a goal therapeutic concentration of 40 to 100 mcg/mL. There are no significant reactions reported with other drugs. The major side effects include nausea, vomiting, sleep disturbance, drowsiness, and hyperactivity (show table 4A-4B).

DRUGS THAT AFFECT GABA ACTIVITY – Gamma-aminobutyric acid (GABA) is a neurotransmitter that is widely distributed throughout the central nervous system and exerts postsynaptic inhibition. The GABA(A) receptor complex has binding sites for GABA, benzodiazepines, and phenobarbital. Picrotoxin and other similar proconvulsants bind to the GABA(A) receptor and block chloride channels, thereby preventing postsynaptic inhibition. Thus, reduced GABAergic tone is viewed as epileptogenic, while increasing GABAergic tone generally has an anticonvulsant effect [90-92].

Synthesis of GABA is dependent upon the enzyme glutamic acid decarboxylase (GAD), which requires pyridoxine as a coenzyme. Pyridoxine deficient infants lack the capacity to synthesize GABA normally and are prone to seizures. The metabolism of GABA to succinate occurs in presynaptic neurons and glia by means of the mitochondrial enzyme GABA transaminase (GABA-T).

Over the past two decades, antiepileptic drugs (AEDs) have been designed to increase the supply of GABA by lowering GABA metabolism by GABA-T, reducing the reuptake of GABA into neurons and glia, or increasing the production of GABA by GAD. Other AEDs have been designed to imitate the action of GABA, while still others improve endogenous GABA-mediated inhibition (show table 1A-1C).

Phenobarbital – Phenobarbital (PBOB) is among the oldest AEDs still in use. It is effective for the treatment of generalized and partial seizures (show table 1A-1B). However, its clinical utility is limited by its sedating effects (show table 4A-4B).

PBOB binds to the GABA(A) receptor, improving the effect of GABA by extending the duration of GABA-mediated chloride channel openings [93]. This process permits an increasing flow of chloride ions across the membrane, causing neuronal hyperpolarization (eg, membrane inhibition to depolarization). Benzodiazepines also bind to the GABA(A) receptor and facilitate the attachment of GABA to its binding site on the receptor. The inhibitory action of endogenous GABA is magnified because benzodiazepines increase the occurrence of chloride channel openings.

The oral dose of PBOB is 1 to 5 mg/kg per day; it may also be administered intravenously. Serum PBOB concentrations should be checked three to four weeks after the initial dose, with a goal therapeutic level of 10 to 40 mcg/mL. A number of drugs can influence the serum concentration of PBOB (show table 2 and show table 3A-3C).

Tiagabine – Tiagabine (TGB) is a second generation AED that is indicated as adjunctive treatment for partial seizures (show table 1B) [32,33,94]. It is a potent enhancer of GABA action via specific inhibition of GABA reuptake into presynaptic neurons and glia in vitro (show table 1A-1C) [95]. Thus it decreases the elimination of GABA from the synaptic space, making endogenously produced GABA more available for post-synaptic inhibitory effects.

The initial dose of TGB is 4 to 8 mg/day. It can be titrated in adults at weekly increments of 4 to 8 mg/day until there is a clinical response, or up to 56 mg/day in divided doses. There are no established therapeutic serum levels. TGB has no significant drug interactions. Major side effects include dizziness, lack of energy, somnolence, nausea, nervousness, tremor, difficulty concentrating, and abdominal pain (show table 4A-4B). In one study, however, cognitive function after one year of TGB monotherapy was similar to that in untreated controls and those on carbamazepine monotherapy [96].

There is concern that TGB has a potential proconvulsive effect. In February 2005, the FDA added a warning label regarding more than 30 reports of seizures, including seven cases of status epilepticus, which were associated with off-label use of TGB for patients without epilepsy [97-99]. This issue is not resolved.

TGB has been associated with nonconvulsive status epilepticus in patients being treated for localization-related epilepsy in a number of case reports, but this was not observed in randomized, controlled clinical trials or in long-term safety studies [100]. In a retrospective review of patients with localization-related epilepsy, 7.8 percent of 90 TGB-treated patients developed nonconvulsive status epilepticus compared with 2.7 percent of the 1165 patients not receiving TGB [101]. The frequency of generalized convulsive status epilepticus was not increased. (See "Localization-related epilepsy: Causes and clinical features").

The apparent discrepancy between the risk in seizure and nonseizure patients may be explainable [102]:

- TGB was developed and is approved for use as an adjunctive treatment for epilepsy. Virtually all patients treated with TGB in clinical trials were taking at least one hepatic-enzyme inducing AED, which decreased the concentration of TGB; it is likely that patients without epilepsy have increased concentrations of TGB.
- Another potential contributor is the fact that patients taking TGB for off-label indications (psychiatric disease and pain) are also on other medications that potentially lower seizure threshold.

Vigabatrin – Vigabatrin (VGB) is an irreversible inhibitor of GABA-transaminase that raises the concentration of GABA in the central nervous system [103]. It is effective as an add-on agent in patients with refractory partial seizures [78,104,105]. It is also useful as monotherapy [106], although probably less effective than carbamazepine for this purpose [107,108]. Clinical observations also suggest that it is effective for infantile spasms and partial seizures in children with tuberous sclerosis [109].

VGB is not available in the United States. It is licensed in Canada and in many countries of Europe and Asia.

As many as 30 to 50 percent of patients with long-term exposure to VGB have developed irreversible concentric visual field loss of varying severity that is often asymptomatic [110-114]. While this adverse effect was not related to daily dose, duration of exposure, or cumulative dose of VGB in one cohort [115], other studies have found that both higher dose and longer duration of therapy increase the risk of vision loss, as do older age and male gender [112,116,117]. VGB treatment in laboratory rats is associated with irreversible injury of cone photoreceptors [118]. These findings indicate that VGB should be reserved for patients with partial epilepsy that is refractory to other drugs. Visual field testing should be performed before starting therapy and repeated every six months [119].

Other frequent adverse events with VGB include drowsiness, fatigue, headache, and dizziness [107]. Depression and weight gain also have been reported.

Benzodiazepines – Benzodiazepines enhance GABA inhibition by increasing the frequency of GABA-mediated chloride channel openings. Clonazepam is most often used as an adjunctive therapy for myoclonic and

atonic seizures. Clorazepate, diazepam, and lorazepam are effective for those seizure types as well as for partial and generalized tonic-clonic seizures.

The starting dose of clonazepam in adults is 0.5 to 1.0 mg/day with weekly increments of 0.5 to 1.0 mg/day as needed. Lorazepam and diazepam (especially rectal diazepam) are usually used as PRN medications for acute repetitive seizures or status epilepticus.

As a class, the benzodiazepines may be associated with the development of tolerance, limiting their usefulness in the chronic treatment of epilepsy [120]. Side effects include sedation, irritability, ataxia, and depression. Sudden discontinuation of benzodiazepines may lead to withdrawal seizures.

DRUGS WITH MULTIPLE MECHANISMS OF ACTION – A number of antiepileptic drugs (AEDs) have multiple mechanisms by which they prevent seizures.

Valproate – Valproate (valproic acid VPA) is a broad-spectrum AED used alone and in combination for the treatment of generalized and partial seizures (show table 1A-1B).

It has multiple cellular mechanisms of action consistent with its broad clinical effectiveness [121-124]. VPA seems to suppress high frequency, repetitive neuronal firing by blocking voltage-dependent sodium channels, but at sites different than carbamazepine and phenytoin. VPA increases brain gamma-aminobutyric acid (GABA) concentrations at clinically relevant doses, although the basis of this effect is debated. VPA does not seem to have any direct effects on the GABA-alpha receptor, but GABA release may be enhanced by a presynaptic effect of VPA on GABA-beta receptors. Inhibition of nerve terminal GABA transaminase (GABA-T) probably also increases presynaptic GABA levels. Furthermore, VPA may increase GABA synthesis by activating glutamic acid decarboxylase (GAD). Finally, VPA acts against T-type calcium currents, although this action is weaker than that observed with ethosuximide.

VPA is tightly protein-bound. It is metabolized in the liver by means of several processes involving oxidation and conjugation. The initial dose is 15 mg/kg per day in three divided doses; it may be increased by 5 to 10 mg/kg per day every week as needed. A serum level should be checked one to two weeks after the initial dose; therapeutic concentrations are usually in the 50 to 150 mcg/mL range. A number of drugs affect the serum level of VPA (show table 2 and show table 4C).

VPA is available in several formulations, listed here with the corresponding US brand name:

- Valproic acid capsule, as Depakene
- Valproic acid syrup, as Depakene
- Divalproex sodium capsule sprinkles, as Depakote Sprinkle
- Delayed release divalproex sodium tablet, as Depakote
- Extended release divalproex sodium tablet, as Depakote ER
- Valproate sodium injection solution, as Depacon

VPA can be delivered by both oral and intravenous (IV) routes. Current prescribing information recommends slow administration of IV VPA (Depacon) over 60 minutes at a rate of ≈ 20 mg/minute, or more rapid infusion of single doses up to 15 mg/kg over 5 to 10 minutes at 1.5 to 3 mg/kg per minute. Accumulating evidence suggests that IV VPA can be safely infused at rates up to 10 mg/kg per minute in adults without adverse effects on blood pressure or heart rate [125-129]. Rapid IV loading may be desirable as a way to achieve serum concentrations >100 mcg/mL quickly.

Side effects of VPA include weight gain, obesity, and insulin resistance [130,131], nausea, vomiting, hair loss, easy bruising, and tremor (show table 4A-4B). VPA can also cause thrombocytopenia and other coagulation disturbances [132,133] and has also been associated with subclinical hypothyroidism with mild to moderate

elevations in thyrotropin (TSH) levels [62,134]. (See "[Drug interactions with thyroid hormones](#)", section on Drugs that affect thyroid hormone metabolism).

In the United States between 1978 and 1998, there were 37 fatalities due to hepatic failure attributed to VPA use. Among those receiving monotherapy, the calculated rate of fatality was 1 per 37,000 [135]. The rate was much higher for children under the age of two years and for children receiving polytherapy. There were no liver-related fatalities reported in patients over the age of 10 years who were receiving monotherapy. However, a survey of physicians in Germany revealed nine cases of fatal hepatotoxicity between 1994 and 2003, which included two adults on VPA monotherapy [136]. Although routine monitoring of hepatic function has not been shown to permit early identification of serious toxicity or improve outcome, many physicians choose to obtain liver function tests (LFTs) once or twice a year in patients who are clinically asymptomatic. The FDA recommends checking LFTs prior to initiating treatment and at frequent intervals thereafter, especially during the first six months.

VPA-related hyperammonemic encephalopathy (VHE) causes lethargy, increased seizures, and rarely coma and death. VHE can occur without abnormalities of liver function tests or elevated serum VPA levels. (See "[Valproic acid poisoning](#)", section on VHE).

A number of case reports and case series have described a syndrome of reversible parkinsonism and cognitive decline associated with VPA use [137-141]. The reported frequency of this adverse effect ranges from 1.4 to 5 percent among patients with epilepsy who are treated with VPA. Advanced age and prolonged duration of therapy may be risk factors. The parkinsonism does not respond to levodopa therapy, but usually reverses within a few weeks to months after VPA is discontinued.

Felbamate – The mechanism of action of [felbamate](#) is not well understood. It blocks the channel at the N-methyl-D-aspartate (NMDA) excitatory amino acid receptor and augments GABA function in rat hippocampal neuronal cultures [142]. It is almost totally absorbed by the gastrointestinal tract, approximately 30 percent bound to plasma protein, and metabolized by the hepatic cytochrome P-450 system.

[Felbamate](#) can be used to treat partial seizures; [Felbamate](#) can also be used to treat the Lennox-Gastaut syndrome, a mixed seizure disorder of childhood onset associated with multiple seizure types, slow spike-wave electroencephalograms, mental retardation, and resistance to standard AEDs [143,144]. However, [felbamate](#) has been associated with fatal aplastic anemia and hepatic failure ([show table 4A-4B](#)). Aplastic anemia may not occur for several months after the start of therapy, may not be reliably detected by routine testing, and may continue to be a risk for patients even after cessation of the drug. (See "[Aplastic anemia: Pathogenesis; clinical manifestations; and diagnosis](#)").

Therapeutic blood levels of [felbamate](#) have not been established, but patients should have baseline laboratory testing including a complete blood count and liver enzymes. These tests should continue to be monitored every one to two months, and monitoring of the blood counts should continue following cessation of therapy.

[Felbamate](#) is not recommended for first-line therapy of seizures because of the potential for serious adverse reactions; use of this drug is mostly confined to cases of Lennox-Gastaut syndrome [145]. The manufacturer recommends that written consent be obtained prior to beginning therapy.

Topiramate – [Topiramate](#) (TPM) also has multiple mechanisms of action. It blocks voltage-dependent sodium channels, enhances the activity of GABA at a nonbenzodiazepine site on GABA(A) receptors, and antagonizes an NMDA – glutamate receptor. It also weakly inhibits carbonic anhydrase in the central nervous system [146].

TPM is effective as adjunctive therapy for the treatment of adults and children with partial seizures, and may have efficacy for other seizure types ([show table 1A-1C](#)) [32,33,147,148]. One randomized trial in 151 children (ages 6 to 15 years), reported efficacy for TPM as monotherapy for newly diagnosed epilepsy; seizures were partial onset or generalized-onset tonic clonic [149].

American Academy of Neurology (AAN) guidelines state that TPM may be used as initial therapy for newly diagnosed partial and mixed seizure disorders [33]; the guidelines also state that TPM may be used as monotherapy for refractory generalized tonic-clonic convulsions and partial seizures in adults and children [147].

However, TPM is not approved by the US Food and Drug administration (FDA) for initial therapy or monotherapy; it is approved for adjunct therapy of partial and primary generalized tonic-clonic seizures.

The starting dose of TPM is 50 mg/day for one week, titrated at weekly increments of 50 mg to an effective dose. The recommended total daily dose for adjunctive therapy is 200 mg twice daily. Therapeutic levels have not been established. TPM's clearance is increased twofold by enzyme-inducing agents (eg, phenytoin, carbamazepine), requiring twofold increased dosages in this setting. TPM may increase phenytoin concentration, but there do not appear to be any clinically significant interactions with valproate (show table 3A-3C).

Weight loss is a common dose-related side effect. In a double-blind placebo-controlled trial of TPM added to existing AEDs in 264 patients, TPM was associated with a 2.0 kg mean decrease in weight at three months [150]. A smaller, uncontrolled trial found that at one year weight loss occurred in 86 percent with a mean cumulative weight loss of 5.9 kg [151]. Weight loss is associated with fat loss and correlates with reduced caloric intake. Follow-up studies suggest that weight loss stabilizes after two to three years of taking the medication [152].

Impaired cognition is a reported side effect in a minority of patients taking TPM, but it is a common reason for discontinuing therapy [150]. Studies suggest that this may be a more common phenomenon than patient complaints would indicate [153-157]. Impaired cognitive measures with TPM have been recorded in studies of healthy adult volunteers compared to their own baseline as well as to non-drug control patients and to patients taking lamotrigine and carbamazepine [153-155,158]. Cognitive and behavioral worsening have also been observed in children with mental retardation [159]. Adults treated for epilepsy and children treated for obesity have similar cognitive side effects from TPM [156,157]. The observed cognitive deficits are broad in spectrum but appear to be reversible when the drug is discontinued and attenuated with dose reductions [154,157,160].

Other side effects of TPM include paresthesias, headache, fatigue, dizziness, depression, and mood problems (show table 4A-4B). The incidence of most side effects decrease with continued dosing; weight loss and paresthesia are the exceptions [150]. Despite reports of a high frequency of somnolence when TPM was used as add-on therapy in patients with epilepsy [161], monotherapy with TPM 200 mg/day does not appear to impair daytime vigilance in adult patients [162].

TPM has been associated with decreased sweating leading to heat intolerance and hyperthermia, particularly in children; there have also been case reports of decreased sweating in adults [163,164]. Acute myopia and secondary angle glaucoma, characterized by the acute onset of decreased visual acuity and/or ocular pain, also have been reported with TPM therapy (23 cases out of approximately 825,000 users), typically within one month of initiating treatment [165].

Metabolic acidosis may result from renal bicarbonate loss due to the inhibitory effect of TPM on carbonic anhydrase, which can cause both proximal and distal acidification defects. The following observations have been made [166,167]:

- Metabolic acidosis is common, occurring in 32 to 44 percent of adults and 67 percent of children.
- It is dose-related and usually mild with an average decrease in serum bicarbonate of 4 meq/L at daily doses of TPM 400 mg in adults and 6 mg/kg per day in children. However, reductions in serum bicarbonate of as much as 10 meq/L have been described.
- It is most likely to occur early in treatment.

The main clinical manifestation of metabolic acidosis is tachypnea, although calcium phosphate nephrolithiasis can occur [168], presumably via a mechanism similar to that seen with other carbonic anhydrase inhibitors such as acetazolamide [169,170] and perhaps zonisamide [3]. It is not known if the risk of nephrolithiasis is increased when two carbonic anhydrase inhibitors are used concurrently. (See "Nephrolithiasis in renal tubular acidosis", section on Carbonic anhydrase inhibitors).

Measuring serum bicarbonate at baseline and periodically (for example, every two to four months) is recommended. Gradual dose reduction or cessation of TPM (after tapering) is advised if significant metabolic

acidosis develops. Alkali treatment may be helpful if TPM is continued in patients with symptoms or more marked acidosis [166]. (See "Treatment of type 1 and type 2 renal tubular acidosis").

DRUGS WITH OTHER MECHANISMS OF ACTION

Gabapentin – Gabapentin binds to the auxiliary alpha-2-delta subunit of a voltage-dependent calcium channel, which may inhibit inward calcium currents and attenuate neurotransmitter release [171]. Structure/activity studies of gabapentin and related compounds show a strong correlation between binding at this receptor and anticonvulsant activity, further supporting that this is the site of action relevant in epilepsy [172,173].

Gabapentin is used as add-on therapy for refractory partial seizures (show table 1B) [33]. The American Academy of Neurology (AAN) guidelines state that gabapentin may also be used as initial monotherapy in newly diagnosed partial epilepsy [32], although it is not approved by the United States Food and Drug Administration (FDA) for this indication.

Gabapentin is absorbed by means of amino acid transport systems in the gut [174]. The drug does not bind to plasma protein and is not metabolized; it is excreted entirely in the urine, corresponding with the creatinine clearance [175].

The initial dose of gabapentin is 300 mg the first day, 300 mg twice daily the second day, 300 mg three times a day on the third day, and then increased as needed to 1800 mg/day in three divided doses. A rapid initiation schedule, with a starting dose of 900 mg/day, also appears to be well tolerated [176]. There are no established therapeutic serum levels.

A major advantage of gabapentin is that it has no significant drug interactions, making it ideal for use in combination with other antiepileptic drugs (AEDs). However, it should be taken at least two hours after the use of antacids since concurrent administration decreases the bioavailability of gabapentin. The major side effect is sedation (show table 4A-4B); it appears to have fewer adverse cognitive effects than carbamazepine [177]. Gabapentin has not been approved in the United States for use in children.

In studies of six women taking gabapentin during pregnancy, there was evidence of active transplacental transport and accumulation of the drug in the fetus [178]. Gabapentin is also transferred to breast milk. In this limited series, no adverse consequences of gabapentin on the newborn were seen.

Levetiracetam – Levetiracetam (LEV) is a broad spectrum AED and is approved as adjunctive therapy to treat partial-onset seizures in patients aged 4 years or older with epilepsy, as adjunctive therapy in treating myoclonic seizures in patients aged 12 years or older with juvenile myoclonic epilepsy, and as adjunctive therapy for primary generalized tonic-clonic seizures in patients 6 years of age and older with idiopathic generalized epilepsy (show table 1A-1C) [32,33,179-184].

Uncontrolled studies suggest that it may also be effective as monotherapy in patients with partial seizures [185-187], and as adjunctive therapy in patients with infantile spasms [188-190]. In a randomized clinical trial in adults with newly diagnosed epilepsy, LEV had similar efficacy and tolerability compared with controlled-release carbamazepine [191]. The efficacy of LEV in younger children has not been well studied, but open-label studies suggest that it is effective and well-tolerated in children younger than four years [192-194].

The mechanism of action for LEV is unknown. However, LEV binds to the synaptic vesicle protein SV2A, which has been linked in animal models to epilepsy [195,196]. Binding at this site may modulate synaptic transmission through alteration of vesicle fusion [197].

LEV is an attractive AED for several reasons [75]:

- Metabolism is independent of the cytochrome P450 (CYP) system, limiting the potential for pharmacokinetic interaction with other antiepileptic drugs. Some studies have found that coadministration of enzyme-inducing antiepileptic drugs is associated with an approximate 25 percent increase in LEV clearance; however, this is felt to have limited clinical significance [198].

- LEV does not act as an inducer of the CYP system; thus, there is little potential for pharmacokinetic interactions with other drugs, such as oral contraceptives, or immunosuppressant drugs commonly used in organ transplantation [199,200].
- LEV does not require a titration period, and it appears to have a very rapid onset of action as demonstrated by a significant increase in the proportion of patients who achieved seizure-free status on the first day of LEV 500 mg twice daily treatment compared with placebo [201].
- The drug is relatively well tolerated. The most common adverse events include fatigue, somnolence, dizziness, and infection (upper respiratory). Most adverse events associated with LEV are mild to moderate in intensity and most often occur during the initial titration phase (show table 4A-4B).
- An intravenous formulation of LEV has been approved for use in clinical situations when patients are temporarily unable to take oral medication [193,202,203]. Intravenous infusion of LEV is bioequivalent to oral tablets.

In a postmarketing surveillance study of 373 patients at a single epilepsy center, both the efficacy of LEV and cumulative probability of 74 percent for remaining on LEV at 12 months compared favorably with published data for vigabatrin, lamotrigine, and topiramate [204]. This was corroborated in a larger, multicenter study in which a 58 percent three-year retention rate was estimated [205]. Sedation was the most common side effect of LEV, occurring in 38 patients (10.7 percent), but mood disturbance was not rare (17 patients or 4.8 percent), and was more likely to lead to discontinuation [204]. Psychiatric adverse effects led to discontinuation in an additional nine patients (2.5 percent), including behavioral disturbance in eight and psychosis in one. Other anecdotal reports and observational studies describe increased agitation and aggression with LEV that may be problematic in some patients, particularly those who are intellectually disabled and have baseline behavioral problems [206]. This patient population may also be at increased risk of a paradoxical worsening of seizures in the first few weeks of starting LEV, particularly when high doses are used [207]. Some have reported that problematic weight loss occurs in a small proportion of patients taking LEV [208-210].

Treatment of LEV is initiated at 500 mg twice daily. It is titrated by 1000 mg every two weeks, as needed for seizure control, to a maximum dose of 4000 mg daily. In one report, an oral load of 1500 mg in a single dose was well tolerated and rapidly yielded therapeutic serum concentrations in 37 adult patients with epilepsy [211].

Pregabalin is chemically related to gabapentin [212]. Pregabalin also has multiple potential mechanisms of action. It binds to the alpha2-delta subunit of voltage-gated calcium channels and modulates calcium currents [213,214]. Pregabalin also modulates the release of several neurotransmitters including glutamate, noradrenaline, and substance P. The net result of pregabalin's action appears to be inhibition of neuronal excitability [215].

Pregabalin was approved by the European Medicines Agency (EMA) in July 2004 as adjunctive therapy for partial seizures and for the treatment of peripheral neuropathic pain. Pregabalin has also received FDA approval for the adjunctive treatment of partial seizures in adults as well as for neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy and postherpetic neuralgia and for fibromyalgia [216].

Pregabalin is renally excreted virtually unchanged, and it is not hepatically metabolized [215,217]. Pregabalin does not induce or inhibit the cytochrome P450 system. In addition, it does not bind to plasma proteins. Thus, pregabalin does not have significant interactions with other AEDs and is not expected to have pharmacokinetic interactions with other drugs [218].

Pregabalin exhibits linear pharmacokinetics, has a time to maximal plasma drug concentration (T_{max}) of about one hour and a plasma half-life (T_{1/2}) of about six hours [217]. Experimental data suggest that the pharmacodynamic half-life (ie, anticonvulsant effect) of pregabalin is longer than the six-hour pharmacokinetic half-life [219]. The T_{max} may be delayed to about three hours if the drug is taken with food, but total absorption is not affected by food. Steady state is achieved within 24 to 48 hours.

Pregabalin is effective for the adjunctive treatment of partial seizures as demonstrated in randomized controlled trials [220-222]. In a study that tested pregabalin at the highest anticipated total daily dose of 600 mg, 313 patients with medically refractory partial seizures were randomly assigned to 12 weeks of treatment with pregabalin (either 300 mg twice daily or 200 mg three times daily) or placebo [221]. Both pregabalin regimens were significantly more effective in reducing the frequency of partial-onset seizures than placebo (43 and 53 percent reductions versus a 1 percent increase).

The starting dose of pregabalin for the treatment of partial seizures is 150 mg daily given with or without food in either two or three divided doses [223]. Pregabalin may be increased to a daily dose of 300 mg after one week and to a maximum daily dose of 600 mg after an additional week, based on patient response and tolerability.

The most common side effects with pregabalin in the studies cited above were dizziness, somnolence, and ataxia (show table 4A-4B) [220-222]. Other side effects include weight gain, peripheral edema, blurred or double vision, asthenia, and abnormal thinking (most often impaired concentration). Pregabalin may also cause euphoria and is classified as a schedule V controlled substance. New onset myoclonus has been reported in patients taking pregabalin for epilepsy [224].

REFERENCES

1. French, JA, Dichter, MA, Leppik, IE (Eds). *New Antiepileptic Drug Development: Preclinical and Clinical Aspects*. Elsevier, Amsterdam 1993. p.255.
2. Schachter, SC. Review of the mechanisms of action of antiepileptic drugs. *CNS Drugs* 1995; 4:469.
3. LaRoche, SM, Helmers, SL. The new antiepileptic drugs: scientific review. *JAMA* 2004; 291:605.
4. Perucca, E. NICE guidance on newer drugs for epilepsy in adults. *BMJ* 2004; 328:1273.
5. National Institute for Clinical Excellence (UK). *Newer drugs for epilepsy in adults, full guidance*. Technology Appraisal Guidance 76, Mar. 2004. www.nice.org.uk/TA076guidance (Accessed 3/7/05).
6. Post, RM, Uhde, TW. Treatment of mood disorders with antiepileptic medications: clinical and theoretical implications. *Epilepsia* 1983; 24 Suppl 2:S97.
7. Rose, FC, Johnson, FN. Carbamazepine in the treatment of non-seizure disorders: trigeminal neuralgia, other painful disorders, and affective disorders. *Rev Contemp Pharmacother* 1997; 8:123.
8. MacDonald, RL. Antiepileptic drug actions. *Epilepsia* 1989; 30:S19.
9. Ficker, DM, Privitera, M, Krauss, G, et al. Improved tolerability and efficacy in epilepsy patients with extended-release carbamazepine. *Neurology* 2005; 65:593.
10. Miller, AD, Krauss, GL, Hamzeh, FM. Improved CNS tolerability following conversion from immediate- to extended-release carbamazepine. *Acta Neurol Scand* 2004; 109:374.
11. Herzog, AG, Drislane, FW, Schomer, DL, et al. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and hormones in men with epilepsy. *Neurology* 2005; 65:1016.
12. Lossius, MI, Tauboll, E, Mowinckel, P, et al. Reversible effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in men and women with epilepsy--a prospective randomized double-blind withdrawal study. *Epilepsia* 2007; 48:1875.
13. Rzany, B, Correia, O, Kelly, JP, et al. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. *Lancet* 1999; 353:2190.
14. Arif, H, Buchsbaum, R, Weintraub, D, et al. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology* 2007; 68:1701.
15. Man, CB, Kwan, P, Baum, L, et al. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia* 2007; 48:1015.
16. Hung, SI, Chung, WH, Jee, SH, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16:297.
17. <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/carbamazepineHCP.htm>; accessed December 12, 2007.

18. [Sobotka, JL, Alexander, B, Cook, BL. A review of carbamazepine's hematologic reactions and monitoring recommendations. DICP 1990; 24:1214.](#)
19. [Porter, RJ. How to initiate and maintain carbamazepine therapy in children and adults. Epilepsia 1987; 28 Suppl 3:S59.](#)
20. [Bertolino, JG. Carbamazepine. What physicians should know about its hematologic effects. Postgrad Med 1990; 88:183.](#)
21. Merritt, HH, Putnam, TJ. Sodium diphenyl hydantoinate in the treatment of convulsive disorders. JAMA 1938; 111:1068.
22. [Yaari, Y, Selzer, M, Pincus, J. Phenytoin: mechanisms of its anticonvulsant action. Ann Neurol 1986; 20:171.](#)
23. Ferrendelli, JA, Mathews, GC. Neuropharmacology of antiepileptic medications: mechanisms of action. In: The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice, Wyllie, E (Ed), Lea and Febiger, Philadelphia 1993. p.735.
24. Delgado-Escueta, AV, Horan, MP. Phenytoin: biochemical membrane studies. Adv Neurol 1980; 27:377.
25. [Soryal, I, Richens, A. Bioavailability and dissolution of proprietary and generic formulations of phenytoin. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55:688.](#)
26. [Mikati, M, Bassett, N, Schachter, S. Double-blind randomized study comparing brand-name and generic phenytoin monotherapy. Epilepsia 1992; 33:359.](#)
27. [Rosenbaum, DH, Rowan, AJ, Tuchman, L, French, JA. Comparative bioavailability of a generic phenytoin and Dilantin. Epilepsia 1994; 35:656.](#)
28. [Borgheni, G. The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs. Clin Ther 2003; 25:1578.](#)
29. [Burkhardt, RT, Leppik, IE, Blesi, K, et al. Lower phenytoin serum levels in persons switched from brand to generic phenytoin. Neurology 2004; 63:1494.](#)
30. [Leach, MJ, Marden, CM, Miller, AA. Pharmacological studies on lamotrigine, a novel potential antiepileptic drug: II. Neurochemical studies on the mechanism of action. Epilepsia 1986; 27:490.](#)
31. [Lee, CY, Fu, WM, Chen, CC, et al. Lamotrigine inhibits postsynaptic AMPA receptor and glutamate release in the dentate gyrus. Epilepsia 2008; 49:888.](#)
32. [French, JA, Kanner, AM, Bautista, J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology 2004; 62:1252.](#)
33. [French, JA, Kanner, AM, Bautista, J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology 2004; 62:1261.](#)
34. Schachter, SC. Efficacy and safety of lamotrigine, a new anticonvulsant. Today's Therapeutic Trends 1995; 12:135.
35. [Biton, V, Sackellares, JC, Vuong, A, et al. Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine in primary generalized tonic-clonic seizures. Neurology 2005; 65:1737.](#)
36. [Pina-Garza, JE, Levisohn, P, Gucuyener, K, et al. Adjunctive lamotrigine for partial seizures in patients aged 1 to 24 months. Neurology 2008; 70:2099.](#)
37. [Pina-Garza, JE, Elterman, RD, Ayala, R, et al. Long-term tolerability and efficacy of lamotrigine in infants 1 to 24 months old. J Child Neurol 2008; 23:853.](#)
38. [Naritoku, DK, Warnock, CR, Messenheimer, JA, et al. Lamotrigine extended-release as adjunctive therapy for partial seizures. Neurology 2007; 69:1610.](#)
39. [Tompson, DJ, Ali, I, Oliver-Willwong, R, et al. Steady-state Pharmacokinetics of Lamotrigine when Converting from a Twice-daily Immediate-release to a Once-daily Extended-release Formulation in Subjects with Epilepsy \(The COMPASS Study\). Epilepsia 2008; 49:410.](#)
40. [Weintraub, D, Buchsbaum, R, Resor, SR Jr, Hirsch, LJ. Effect of antiepileptic drug comedication on lamotrigine clearance. Arch Neurol 2005; 62:1432.](#)

41. [Hirsch, LJ, Weintraub, D, Du, Y, et al. Correlating lamotrigine serum concentrations with tolerability in patients with epilepsy. Neurology 2004; 63:1022.](#)
42. [Reimers, A, Helde, G, Brodtkorb, E. Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. Epilepsia 2005; 46:1414.](#)
43. [Harden, CL, Herzog, AG, Nikolov, BG, et al. Hormone replacement therapy in women with epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Epilepsia 2006; 47:1447.](#)
44. [O'Brien, MD, Guillebaud, J. Contraception for women with epilepsy. Epilepsia 2006; 47:1419.](#)
45. [Contin, M, Albani, F, Ambrosetto, G, et al. Variation in lamotrigine plasma concentrations with hormonal contraceptivemonthly cycles in patients with epilepsy. Epilepsia 2006; 47:1573.](#)
46. [Christensen, J, Petrenaite, V, Atterman, J, et al. Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. Epilepsia 2007; 48:484.](#)
47. [Tran, TA, Leppik, IE, Blesi, K, et al. Lamotrigine clearance during pregnancy. Neurology 2002; 59:251.](#)
48. [de Haan, GJ, Edelbroek, P, Segers, J, et al. Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. Neurology 2004; 63:571.](#)
49. [Tomson, T, Luef, G, Sabers, A, et al. Valproate effects on kinetics of lamotrigine in pregnancy and treatment with oral contraceptives. Neurology 2006; 67:1297.](#)
50. [Rambeck, B, Specht, U, Wolf, P. Pharmacokinetic interactions of the new antiepileptic drugs. Clin Pharmacokinet 1996; 31:309.](#)
51. [Hirsch, LJ, Weintraub, DB, Buchsbaum, R, et al. Predictors of Lamotrigine-associated rash. Epilepsia 2006; 47:318.](#)
52. [Crespel, A, Genton, P, Berramdane, M, et al. Lamotrigine associated with exacerbation or de novo myoclonus in idiopathic generalized epilepsies. Neurology 2005; 65:762.](#)
53. [Magaudda, A, Ferlazzo, E, Nguyen, VH, Genton, P. Unverricht-Lundborg disease, a condition with self-limited progression: long-term follow-up of 20 patients. Epilepsia 2006; 47:860.](#)
54. [Dinnerstein, E, Jobst, BC, Williamson, PD. Lamotrigineintoxication provoking status epilepticus in an adult with localization-related epilepsy. Arch Neurol 2007; 64:1344.](#)
55. [Tecoma, ES. Oxcarbazepine. Epilepsia 1999; 40 Suppl 5:S37.](#)
56. [Reinikainen, KJ, Keränen, T, Halonen, T, et al. Comparison of oxcarbazepine and carbamazepine: a double-blind study. Epilepsy Res 1987; 1:284.](#)
57. [Schachter, S, Vazquez, B, Fisher, RS, et al. Oxcarbazepine: double-blind, randomized, placebo-controlled, monotherapy trial for partial seizures. Neurology 1999; 52:732.](#)
58. [Two new drugs for epilepsy. Med Lett Drugs Ther 2000; 42:33.](#)
59. [Mazzucchelli, I, Onat, FY, Ozkara, C, et al. Changes in the disposition of oxcarbazepine and its metabolites during pregnancy and the puerperium. Epilepsia 2006; 47:504.](#)
60. [Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. Neurology 2006; 66:354.](#)
61. [Pina-Garza, JE, Espinoza, R, Nordli, D, et al. Oxcarbazepine adjunctive therapy in infants and young children with partial seizures. Neurology 2005; 65:1370.](#)
62. [Cansu, A, Serdaroglu, A, Camurdan, O, et al. The evaluation of thyroid functions, thyroid antibodies, and thyroid volumes in children with epilepsy during short-term administration of oxcarbazepine and valproate. Epilepsia 2006; 47:1855.](#)
63. [Vainionpaa, LK, Mikkonen, K, Rattya, J, et al. Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after withdrawal of medication. Epilepsia 2004; 45:197.](#)
64. [U.S. Food and Drug Administration MedWatch. 2005 Medical Product Safety Alerts. Trileptal \(oxcarbazepine\) Tablets and Oral Solution. Available online at www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#trileptal \(Accessed 5/6/05\).](#)
65. [Asconape, JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. Semin Neurol 2002; 22:27.](#)
66. [Dong, X, Leppik, IE, White, J, Rarick, J. Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. Neurology 2005; 65:1976.](#)

67. Friis, ML, Kristensen, O, Boas, J, et al. Therapeutic experiences with 947 epileptic out-patients in oxcarbazepine treatment. Acta Neurol Scand 1993; 87:224.
68. Gaily, E, Granstrom, ML, Liukkonen, E. Oxcarbazepine in the treatment of early childhood epilepsy. J Child Neurol 1997; 12:496.
69. Glauser, TA, Nigro, M, Sachdeo, R, et al. Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. The Oxcarbazepine Pediatric Study Group. Neurology 2000; 54:2237.
70. Glauser, TA. Oxcarbazepine in the treatment of epilepsy. Pharmacotherapy 2001; 21:904.
71. Kutluay, E, McCague, K, D'Souza, J, Beydoun, A. Safety and tolerability of oxcarbazepine in elderly patients with epilepsy. Epilepsy Behav 2003; 4:175.
72. Schmidt, D, Arroyo, S, Baulac, M, et al. Recommendations on the clinical use of oxcarbazepine in the treatment of epilepsy: a consensus view. Acta Neurol Scand 2001; 104:167.
73. Nielsen, OA, Johannessen, AC, Bardrum, B. Oxcarbazepine-induced hyponatremia, a cross-sectional study. Epilepsy Res 1988; 2:269.
74. Pendlebury, SC, Moses, DK, Eadie, MJ. Hyponatraemia during oxcarbazepine therapy. Hum Toxicol 1989; 8:337.
75. Schachter, SC. The next wave of anticonvulsants. Focus on levetiracetam, oxcarbazepine and zonisamide. CNS Drugs 2000; 14:229.
76. Leppik, IE. Zonisamide. Epilepsia 1999; 40 Suppl 5:S23.
77. Schmidt, D, Jacob, R, Loiseau, P, et al. Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: a European double-blind trial. Epilepsy Res 1993; 15:67.
78. Marson, AG, Kadir, ZA, Hutton, JL, Chadwick, DW. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. Epilepsia 1997; 38:859.
79. Brodie, MJ, Duncan, R, Vespignani, H, et al. Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures. Epilepsia 2005; 46:31.
80. Henry, TR, Leppik, IE, Gummit, RJ, Jacobs, M. Progressive myoclonus epilepsy treated with zonisamide. Neurology 1988; 38:928.
81. Kyllerman, M, Ben-Menachem, E. Zonisamide for progressive myoclonus epilepsy: long-term observations in seven patients. Epilepsy Res 1998; 29:109.
82. Tosches, WA, Tisdell, J. Long-term efficacy and safety of monotherapy and adjunctive therapy with zonisamide. Epilepsy Behav 2006; 8:522.
83. Kothare, SV, Kaleyias, J, Mostofi, N, et al. Efficacy and safety of zonisamide monotherapy in a cohort of children with epilepsy. Pediatr Neurol 2006; 34:351.
84. Sills, G, Brodie, M. Pharmacokinetics and drug interactions with zonisamide. Epilepsia 2007; 48:435.
85. Bergen, D. Incidence of adverse events is reduced with titrated dosing of Zonegran (zonisamide) for partial seizures in the United States (abstract). Epilepsia 1999; 40 Suppl 7:94.
86. Park, SP, Hwang, YH, Lee, HW, et al. Long-term cognitive and mood effects of zonisamide monotherapy in epilepsy patients. Epilepsy Behav 2008; 12:102.
87. Leppik, IE, Willmore, LJ, Homan, RW, et al. Efficacy and safety of zonisamide: results of a multicenter study. Epilepsy Res 1993; 14:165.
88. Coulter, DA, Huguenard, JR, Prince, DA. Specific petit mal anticonvulsants reduce calcium currents in thalamic neurons. Neurosci Lett 1989; 98:74.
89. Coulter, DA, Huguenard, JR, Prince, DA. Characterization of ethosuximide reduction of low-threshold calcium current in thalamic neurons. Ann Neurol 1989; 25:582.
90. Meldrum, BS. Epilepsy and gamma-aminobutyric acid-mediated inhibition. Int Rev Neurobiol 1975; 17:1.
91. Meldrum, B. GABA-agonists as anti-epileptic agents. Adv Biochem Psychopharmacol 1981; 26:207.
92. Dichter, MA, Ayala, GF. Cellular mechanisms of epilepsy: a status report. Science 1987; 237:157.

93. [Twyman, R, Rogers, C, MacDonald, R. Differential regulation of gamma-aminobutyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital. Ann Neurol 1989; 25:213.](#)
94. Schachter, SC. Tiagabine: current status and potential clinical applications. *Exp Opin Invest Drugs* 1996; 5:1377.
95. [Braestrup, C, Nielsen, EB, Sonnewald, U, et al. \(R\)-N-\(4,4-bis\(3-methyl-2-thienyl\)but-3-en-1-yl\)nipecotic acid binds with high affinity to the brain GABA uptake carrier. J Neurochem 1990; 54:639.](#)
96. [Aikia, M, Jutila, L, Salmenpera, T, et al. Comparison of the cognitive effects of tiagabine and carbamazepine as monotherapy in newly diagnosed adult patients with partial epilepsy: pooled analysis of two long-term, randomized, follow-up studies. Epilepsia 2006; 47:1121.](#)
97. FDA public health advisory: seizure in patients without epilepsy being treated with Gabitril (tiagabine). February 18, 2005. <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/gabitril.htm/> (Accessed on March 7, 2006).
98. The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. 2005 Safety Alert: Gabitril (tiagabine HCl): important drug warning. February 14, 2005. http://www.fda.gov/MEDWATCH/SAFETY/2005/gabitril_DHCP.htm/ (Accessed on March 7, 2006).
99. [Jette, N, Cappell, J, VanPassel, L, Akman, CI. Tiagabine-induced nonconvulsive status epilepticus in an adolescent without epilepsy. Neurology 2006; 67:1514.](#)
100. [Shinnar, S, Berg, AT, Treiman, DM, et al. Status epilepticus and tiagabine therapy: review of safety data and epidemiologic comparisons. Epilepsia 2001; 42:372.](#)
101. [Koepp, MJ, Edwards, M, Collins, J, et al. Status epilepticus and tiagabine therapy revisited. Epilepsia 2005; 46:1625.](#)
102. Flowers, CM, Racoosin, JA, Kortepeter, C. Seizure activity and off-label use of tiagabine. *N Engl J Med* 2006; 354:773.
103. [Petroff, OA, Rothman, DL, Behar, KL, et al. Human brain GABA levels rise rapidly after initiation of vigabatrin therapy. Neurology 1996; 47:1567.](#)
104. [Loiseau, P, Hardenberg, JP, Pestre, M, et al. Double-blind, placebo-controlled study of vigabatrin \(gamma-vinyl GABA\) in drug resistant epilepsy. Epilepsia 1986; 27:115.](#)
105. [Hemming, K, Maguire, MJ, Hutton, JL, Marson, AG. Vigabatrin for refractory partial epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2008; :CD007302.](#)
106. [Tanganelli, P, Regesta, G. Vigabatrin vs. carbamazepine monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy: a randomized response conditional cross-over study. Epilepsy Res 1996; 25:257.](#)
107. [Chadwick, D, for the Vigabatrin European Monotherapy Study Group. Safety and efficacy of vigabatrin and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: a multicentre randomised double-blind study. Lancet 1999; 354:13.](#)
108. [Kälviäinen, R, Äikiä, M, Mervaala, E, et al. Vigabatrin versus carbamazepine monotherapy in newly diagnosed patients with epilepsy. Arch Neurol 1995; 52:989.](#)
109. [Camposano, SE, Major, P, Halpern, E, Thiele, EA. Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsy: a retrospective chart review of efficacy and safety profile. Epilepsia 2008; 49:1186.](#)
110. [Eke, T, Talbot, JF, Lawden, MC. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. BMJ 1997; 314:180.](#)
111. [Kalviainen, R, Nousiainen, I, Mantjarvi, M, et al. Vigabatrin, a gabaergic antiepileptic drug, causes concentric visual field defects. Neurology 1999; 53:922.](#)
112. [Miller, NR, Johnson, MA, Paul, SR, et al. Visual dysfunction in patients receiving vigabatrin: clinical and electrophysiologic findings. Neurology 1999; 53:2082.](#)
113. [Daneshvar, H, Racette, L, Coupland, SG, et al. Symptomatic and asymptomatic visual loss in patients taking vigabatrin. Ophthalmology 1999; 106:1792.](#)
114. [Kälviäinen, R, Nousiainen, I. Visual field defects with vigabatrin: Epidemiology and therapeutic implications. CNS Drugs 2001; 15:217.](#)
115. [Kinirons, P, Cavalleri, GL, O'Rourke, D, et al. Vigabatrin retinopathy in an Irish cohort: lack of correlation with dose. Epilepsia 2006; 47:311.](#)

116. Wild, JM, Ahn, HS, Baulac, M, et al. Vigabatrin and epilepsy: lessons learned. *Epilepsia* 2007; 48:1318.
117. Conway, M, Cubbidge, RP, Hosking, SL. Visual field severity indices demonstrate dose-dependent visual loss from vigabatrin therapy. *Epilepsia* 2008; 49:108.
118. Duboc, A, Hanoteau, N, Simonutti, M, et al. Vigabatrin, the GABA-transaminase inhibitor, damages cone photoreceptors in rats. *Ann Neurol* 2004; 55:695.
119. Hardus, P, Verduin, WM, Engelsman, M, et al. Visual field loss associated with vigabatrin: quantification and relation to dosage. *Epilepsia* 2001; 42:262.
120. Cook, PJ, Flanagan, R, James, IM. Diazepam tolerance: effect of age, regular sedation, and alcohol. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289:351.
121. McLean, MJ, MacDonald, RL. Sodium valproate, but not ethosuximide, produces use- and voltage-dependent limitation of high frequency repetitive firing of action potentials of mouse central neurons in cell culture. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 237:1001.
122. Gram, L. Experimental studies and controlled clinical testing of valproate and vigabatrin. *Acta Neurol Scand* 1988; 78:241.
123. Loscher, W. Valproate-induced changes in GABA metabolism at the subcellular level. *Biochem Pharmacol* 1981; 30:1364.
124. Láscher, W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2002; 16:669.
125. Sinha, S, Naritoku, DK. Intravenous valproate is well tolerated in unstable patients with status epilepticus. *Neurology* 2000; 55:722.
126. Ramsay, RE, Cantrell, D, Collins, SD, et al. Safety and tolerance of rapidly infused Depacon. A randomized trial in subjects with epilepsy. *Epilepsy Res* 2003; 52:189.
127. Wheless, JW, Vazquez, BR, Kanner, AM, et al. Rapid infusion with valproate sodium is well tolerated in patients with epilepsy. *Neurology* 2004; 63:1507.
128. Limdi, NA, Shimpi, AV, Faught, E, et al. Efficacy of rapid IV administration of valproic acid for status epilepticus. *Neurology* 2005; 64:353.
129. Limdi, NA, Knowlton, RK, Cofield, SS, et al. Safety of rapid intravenous loading of valproate. *Epilepsia* 2007; 48:478.
130. Biton, V, Mirza, W, Montouris, G, et al. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology* 2001; 56:172.
131. Kim, JY, Lee, HW. Metabolic and hormonal disturbances in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia* 2007; 48:1366.
132. Gerstner, T, Teich, M, Bell, N, et al. Valproate-associated coagulopathies are frequent and variable in children. *Epilepsia* 2006; 47:1136.
133. Nasreddine, W, Beydoun, A. Valproate-induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study. *Epilepsia* 2008; 49:438.
134. Castro-Gago, M, Novo-Rodriguez, MI, Gomez-Lado, C, et al. Evolution of subclinical hypothyroidism in children treated with antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol* 2007; 37:426.
135. Dreifuss, FE, Santilli, N, Langer, DJ, et al. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. *Neurology* 1987; 37:379.
136. Koenig, SA, Buesing, D, Longin, E, et al. Valproic acid-induced hepatopathy: nine new fatalities in Germany from 1994 to 2003. *Epilepsia* 2006; 47:2027.
137. Ristic, AJ, Vojvodic, N, Jankovic, S, et al. The frequency of reversible parkinsonism and cognitive decline associated with valproate treatment: a study of 364 patients with different types of epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47:2183.
138. Armon, C, Shin, C, Miller, P, et al. Reversible parkinsonism and cognitive impairment with chronic valproate use. *Neurology* 1996; 47:626.
139. Easterford, K, Clough, P, Kellett, M, et al. Reversible parkinsonism with normal beta-CIT-SPECT in patients exposed to sodium valproate. *Neurology* 2004; 62:1435.

140. Masmoudi, K, Gras-Champel, V, Masson, H, Andrejak, M. Parkinsonism and/or cognitive impairment with valproic acid therapy: a report of ten cases. *Pharmacopsychiatry* 2006; 39:9.
141. Jamora, D, Lim, SH, Pan, A, et al. Valproate-induced Parkinsonism in epilepsy patients. *Mov Disord* 2007; 22:130.
142. Rho, JM, Donevan, SD, Rogawski, MA. Mechanism of action of the anticonvulsant felbamate: opposing effects on N-methyl-D-aspartate and gamma-aminobutyric acid A receptors. *Ann Neurol* 1994; 35:229.
143. Bourgeois, BF. Felbamate in the treatment of partial-onset seizures. *Epilepsia* 1994; 35:S58.
144. Leppik, IE. Felbamate: a new drug for the treatment of patients with epilepsy. *Neurology Forum* 1992; 3:2.
145. Troupin, AS, Montouris, G, Hussein, G. Felbamate: therapeutic range and other kinetic information. *J Epilepsy* 1997; 10:26.
146. Meldrum, BS. Update on the mechanism of action of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1996; 37 Suppl 6:S4.
147. Ben-Menachem, E. Clinical efficacy of topiramate as add-on therapy in refractory partial epilepsy: the European experience. *Epilepsia* 1997; 38 Suppl 1:S28.
148. Reife, RA, Pledger, GW. Topiramate as adjunctive therapy in refractory partial epilepsy: pooled analysis of data from five double-blind, placebo-controlled trials. *Epilepsia* 1997; 38 Suppl 1:S31.
149. Glauser, TA, Dlugos, DJ, Dodson, WE, et al. Topiramate monotherapy in newly diagnosed epilepsy in children and adolescents. *J Child Neurol* 2007; 22:693.
150. Majkowski, J, Neto, W, Wapenaar, R, Van Oene, J. Time course of adverse events in patients with localization-related epilepsy receiving topiramate added to carbamazepine. *Epilepsia* 2005; 46:648.
151. Ben-Menachem, E, Axelsen, M, Johanson, EH, et al. Predictors of weight loss in adults with topiramate-treated epilepsy. *Obes Res* 2003; 11:556.
152. El Yaman, SH, Mroueh, SM, Sinno, DD, Mikati, MA. Long-term patterns of weight changes during topiramate therapy: an observational study. *Neurology* 2007; 69:310.
153. Salinsky, MC, Storzbach, D, Spencer, DC, et al. Effects of topiramate and gabapentin on cognitive abilities in healthy volunteers. *Neurology* 2005; 64:792.
154. Meador, KJ, Loring, DW, Vahle, VJ, et al. Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and topiramate in healthy volunteers. *Neurology* 2005; 64:2108.
155. Smith, ME, Gevins, A, McEvoy, LK, et al. Distinct cognitive neurophysiologic profiles for lamotrigine and topiramate. *Epilepsia* 2006; 47:695.
156. Blum, D, Meador, K, Biton, V, et al. Cognitive effects of lamotrigine compared with topiramate in patients with epilepsy. *Neurology* 2006; 67:400.
157. Aarsen, FK, van den Akker EL, Drop, SL, Catsman-Berrevoets, CE. Effect of topiramate on cognition in obese children. *Neurology* 2006; 67:1307.
158. Kang, HC, Eun, BL, Wu Lee, C, et al. The effects on cognitive function and behavioral problems of topiramate compared to carbamazepine as monotherapy for children with benign rolandic epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48:1716.
159. Coppola, G, Verrotti, A, Resicato, G, et al. Topiramate in children and adolescents with epilepsy and mental retardation: a prospective study on behavior and cognitive effects. *Epilepsy Behav* 2008; 12:253.
160. Chadwick, D, Privitera, M. How skeptical should we be about industry-sponsored studies?. *Neurology* 2006; 67:378.
161. Glauser, TA. Topiramate. *Epilepsia* 1999; 40 Suppl 5:S71.
162. Bonanni, E, Galli, R, Maestri, M, et al. Daytime sleepiness in epilepsy patients receiving topiramate monotherapy. *Epilepsia* 2004; 45:333.
163. De Carolis, P, Magnifico, F, Pierangeli, G, et al. Transient hypohidrosis induced by topiramate. *Epilepsia* 2003; 44:974.
164. Cerminara, C, Seri, S, Bombardieri, R, et al. Hypohidrosis during topiramate treatment: a rare and reversible side effect. *Pediatr Neurol* 2006; 34:392.

165. Stavskaia, SS, Krivets, IA, Nastoishchaia, NI. [Reorganization of the strain's cellular lipids-- degradation of anionic surfactants during "detergent" stress]. Mikrobiol Z 2001; 63:22.
166. Mukhin, NA, Kozlovskaya, LV, Bobkova, IN, et al. [The key role of tubulointerstitium remodeling in progression of chronic renal diseases]. Arkh Patol 2004; 66:16.
167. Takeoka, M, Holmes, GL, Thiele, E, et al. Topiramate and metabolic acidosis in pediatric epilepsy. Epilepsia 2001; 42:387.
168. Kuo, RL, Moran, ME, Kim, DH, et al. Topiramate-induced nephrolithiasis. J Endourol 2002; 16:229.
169. Ahlstrand, C, Tiselius, HG. Urine composition and stone formation during treatment with acetazolamide. Scand J Urol Nephrol 1987; 21:225.
170. Tawil, R, Moxley, RT 3rd, Griggs, RC. Acetazolamide-induced nephrolithiasis: implications for treatment of neuromuscular disorders. Neurology 1993; 43:1105.
171. van Hoof, JA, Dougherty, JJ, Endeman, D, et al. Gabapentin inhibits presynaptic Ca(2+) influx and synaptic transmission in rat hippocampus and neocortex. Eur J Pharmacol 2002; 449:221.
172. Bryans, JS, Davies, N, Gee, NS, et al. Identification of novel ligands for the gabapentin binding site on the alpha2delta subunit of a calcium channel and their evaluation as anticonvulsant agents. J Med Chem 1998; 41:1838.
173. Belliotti, TR, Capiris, T, Ekhato, IV, et al. Structure-activity relationships of pregabalin and analogues that target the alpha(2)-delta protein. J Med Chem 2005; 48:2294.
174. Leiderman, DB. Gabapentin as add-on therapy for refractory partial epilepsy: results of five placebo-controlled trials. Epilepsia 1994; 35:S74.
175. McLean, MJ. Clinical pharmacokinetics of gabapentin. Neurology 1994; 44:S17.
176. Fisher, RS, Sachdeo, RC, Pellock, J, et al. Rapid initiation of gabapentin: A randomized, controlled trial. Neurology 2001; 56:743.
177. Meador, KJ, Loring, DW, Ray, PG, et al. Differential cognitive effects of carbamazepine and gabapentin. Epilepsia 1999; 40:1279.
178. Ohman, I, Vitols, S, Tomson, T. Pharmacokinetics of gabapentin during delivery, in the neonatal period, and lactation: does a fetal accumulation occur during pregnancy?. Epilepsia 2005; 46:1621.
179. Shorvon, SD, Lowenthal, A, Janz, D, et al. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. European Levetiracetam Study Group. Epilepsia 2000; 41:1179.
180. Tsai, JJ, Yen, DJ, Hsieh, MS, et al. Efficacy and safety of levetiracetam (up to 2000 mg/day) in Taiwanese patients with refractory partial seizures: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Epilepsia 2006; 47:72.
181. Shorvon, SD. Levetiracetam's potential in generalized seizures. In: Levetiracetam: profile of a novel anti-epileptic drug. Summary from Satellite Symposia in Quebec and Milan. UCB Pharma 1999; 10-1.
182. Berkovic, SF, Knowlton, RC, Leroy, RF, et al. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. Neurology 2007; 69:1751.
183. Glauser, TA, Ayala, R, Elterman, RD, et al. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. Neurology 2006; 66:1654.
184. Noachtar, S, Andermann, E, Meyvisch, P, et al. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. Neurology 2008; 70:607.
185. Ben-Menachem, E. Preliminary efficacy of levetiracetam in monotherapy. Epileptic Disord 2003; 5 Suppl 1:S51.
186. Falip, M, Carreno, M, Amaro, S, et al. Use of levetiracetam in hospitalized patients. Epilepsia 2006; 47:2186.
187. Khurana, DS, Kothare, SV, Valencia, I, et al. Levetiracetam monotherapy in children with epilepsy. Pediatr Neurol 2007; 36:227.
188. Mikati, MA, El Banna, D, Sinno, D, Mroueh, S. Response of infantile spasms to levetiracetam. Neurology 2008; 70:574.

189. [Lagae, L, Buyse, G, Deconinck, A, Ceulemans, B. Effect of levetiracetam in refractory childhood epilepsy syndromes. Eur J Paediatr Neurol 2003; 7:123.](#)
190. [Lawlor, KM, Devlin, AM. Levetiracetam in the treatment of infantile spasms. Eur J Paediatr Neurol 2005; 9:19.](#)
191. [Brodie, MJ, Perucca, E, Ryvlin, P, et al. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. Neurology 2007; 68:402.](#)
192. [Perry, MS, Benatar, M. Efficacy and tolerability of levetiracetam in children younger than 4 years: a retrospective review. Epilepsia 2007; 48:1123.](#)
193. [Goraya, JS, Khurana, DS, Valencia, I, et al. Intravenous levetiracetam in children with epilepsy. Pediatr Neurol 2008; 38:177.](#)
194. [Krief, P, Li, Kan, Maytal, J. Efficacy of levetiracetam in children with epilepsy younger than 2 years of age. J Child Neurol 2008; 23:582.](#)
195. [Lynch, BA, Lambeng, N, Nocka, K, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101:9861.](#)
196. [Crowder, KM, Gunther, JM, Jones, TA, et al. Abnormal neurotransmission in mice lacking synaptic vesicle protein 2A \(SV2A\). Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96:15268.](#)
197. [Custer, KL, Austin, NS, Sullivan, JM, Bajjalieh, SM. Synaptic vesicle protein 2 enhances release probability at quiescent synapses. J Neurosci 2006; 26:1303.](#)
198. [Hirsch, LJ, Arif, H, Buchsbaum, R, et al. Effect of age and comedication on levetiracetam pharmacokinetics and tolerability. Epilepsia 2007; 48:1351.](#)
199. [Glass, GA, Stankiewicz, J, Mithoefer, A, et al. Levetiracetam for seizures after liver transplantation. Neurology 2005; 64:1084.](#)
200. [Otoul, C, De Smedt, H, Stockis, A. Lack of pharmacokinetic interaction of levetiracetam on carbamazepine, valproic Acid, topiramate, and lamotrigine in children with epilepsy. Epilepsia 2007; 48:2111.](#)
201. [French, J, Arrigo, C. Rapid onset of action of levetiracetam in refractory epilepsy patients. Epilepsia 2005; 46:324.](#)
202. [Ramael, S, Daoust, A, Otoul, C, et al. Levetiracetam intravenous infusion: a randomized, placebo-controlled safety and pharmacokinetic study. Epilepsia 2006; 47:1128.](#)
203. [Baulac, M, Brodie, MJ, Elger, CE, et al. Levetiracetam intravenous infusion as an alternative to oral dosing in patients with partial-onset seizures. Epilepsia 2007; 48:589.](#)
204. [Nicolson, A, Lewis, SA, Smith, DF. A prospective analysis of the outcome of levetiracetam in clinical practice. Neurology 2004; 63:568.](#)
205. [Depondt, C, Yuen, AW, Bell, GS, et al. The long term retention of levetiracetam in a large cohort of patients with epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77:101.](#)
206. [Hurtado, B, Koepf, MJ, Sander, JW, Thompson, PJ. The impact of levetiracetam on challenging behavior. Epilepsy Behav 2006; 8:588.](#)
207. [Szucs, A, Clemens, Z, Jakus, R, et al. The risk of paradoxical levetiracetam effect is increased in mentally retarded patients. Epilepsia 2008; 49:1174.](#)
208. [Gelisse, P, Juntas-Morales, R, Genton, P, et al. Dramatic weight loss with levetiracetam. Epilepsia 2008; 49:308.](#)
209. [Hadjikhoutis, S, Pickersgill, TP, Smith, PE. Drug points: Weight loss associated with levetiracetam. BMJ 2003; 327:905.](#)
210. [Cramer, JA, Leppik, IE, Rue, KD, et al. Tolerability of levetiracetam in elderly patients with CNS disorders. Epilepsy Res 2003; 56:135.](#)
211. [Koubeissi, MZ, Amina, S, Pita, I, et al. Tolerability and efficacy of oral loading of levetiracetam. Neurology 2008; 70:2166.](#)
212. [Bryans, JS, Wustrow, DJ. 3-substituted GABA analogs with central nervous system activity: a review. Med Res Rev 1999; 19:149.](#)
213. [Gee, NS, Brown, JP, Dissanayake, VU, et al. The novel anticonvulsant drug, gabapentin \(Neurontin\), binds to the alpha2delta subunit of a calcium channel. J Biol Chem 1996; 271:5768.](#)

214. Fink, K, Dooley, DJ, Meder, WP, et al. Inhibition of neuronal Ca(2+) influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. Neuropharmacology 2002; 42:229.
215. Lauria-Horner, BA, Pohl, RB. Pregabalin: a new anxiolytic. Expert Opin Investig Drugs 2003; 12:663.
216. Pregabalin (lyrica) for neuropathic pain and epilepsy. Med Lett Drugs Ther 2005; 47:75.
217. Ben-Menachem, E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. Epilepsia 2004; 45 Suppl 6:13.
218. Brodie, MJ, Wilson, EA, Wesche, DL, et al. Pregabalin drug interaction studies: lack of effect on the pharmacokinetics of carbamazepine, phenytoin, lamotrigine, and valproate in patients with partial epilepsy. Epilepsia 2005; 46:1407.
219. Feng, MR, Turluck, D, Burleigh, J, et al. Brain microdialysis and PK/PD correlation of pregabalin in rats. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2001; 26:123.
220. Arroyo, S, Anhut, H, Kugler, AR, et al. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. Epilepsia 2004; 45:20.
221. Beydoun, A, Uthman, BM, Kugler, AR, et al. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. Neurology 2005; 64:475.
222. Lozsadi, D, Hemming, K, Marson, AG. Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2008; :CD005612.
223. Warner, G, Figgitt, DP. Pregabalin: as adjunctive treatment of partial seizures. CNS Drugs 2005; 19:265.
224. Huppertz, HJ, Feuerstein, TJ, Schulze-Bonhage, A. Myoclonus in epilepsy patients with anticonvulsive add-on therapy with pregabalin. Epilepsia 2001; 42:790.

Treatment of primary generalized tonic-clonic seizures

Drugs	Total daily adult dosage*		Total daily pediatric dosage*		Usual dosing interval
	Starting	Maintenance	Starting	Maintenance	
Primary generalized tonic-clonic					
Drugs of choice:					
Valproate *,Δ	500-1000 mg	1000-3500 mg	10-15 mg/kg	15-60 mg/kg	Once/bid/tid◊
or LamotrigineÂ§	12.5-50 mgÂ¥	100-700 mgÂ¥	0.15-0.6 mg/kg‡	1-15 mg/kg‡	Bid
or Levetiracetam†	500-1000 mg	1000-3000 mg	10-20 mg/kg	40-60 mg/kg	Bid
Some alternatives:					
Carbamazepine •	200-400 mg	800-1800 mg	10-20 mg/kg	10-30 mg/kg	Bid/tid
Topiramate	25-50 mg	200-400 mg	1-3 mg/kg	5-9 mg/kg	Bid
Zonisamide†	100 mg	100-600 mg	1-2 mg/kg**	6-8 mg/kg**	Once/bid
Oxcarbazepine†	300-600 mg	900-2400 mg	8-10 mg/kg	6-51 mg/kg	Bid
Phenytoin •	300-400 mg	300-400 mg**	5 mg/kg	4-8 mg/kg	Once/bid

- Dosage may need to be adjusted for renal or hepatic impairment, or concomitant use of other drugs.

Usual therapeutic serum concentrations are: carbamazepine 6-12 mcg/mL, phenobarbital 15-35 mcg/mL, phenytoin 10-20 mcg/mL, valproate 50-120 mcg/mL. Some patients achieve complete seizure control at lower concentrations, and occasional patients need higher concentrations.

•

•

•

⚠Not FDA-approved unless absence is involved.

Once daily for the extended-release formulation (Depakote ER).

Â§ FDA-approved for adjunctive therapy in adults and children ≥2 years old with partial seizures, with Lennox-Gastaut syndrome or with primary generalized seizures, and as monotherapy in adults with partial seizures as a substitute for carbamazepine, phenytoin, phenobarbital or valproate.

∆ Starting dosage is 25 mg every other day and maintenance dosage is 100 to 400 mg daily when given with valproate.

‡Starting dosage is 0.15 mg/kg daily and maintenance dosage is 1 to 5 mg/kg daily when given with valproate.

†Not FDA-approved for this indication.

** Not FDA-approved for pediatric use.

▪▪ Adjustments in maintenance dosage above 300 mg/day for adults should usually be made in 25- or 30-mg increments because metabolism becomes saturated.

Reproduced with permission from: Drugs for Epilepsy. Treatment guidelines from The Medical Letter 2008; 6(70): 37-46. Copyright ©2008 The Medical Letter.

AED dose choice partial

Treatment of partial seizures including secondarily generalized

Drugs	Total daily adult dosage*		Total daily pediatric dosage*		Usual dosing interval
	Starting	Maintenance	Starting	Maintenance	
Partial, including secondarily generalized					
Drugs of choice:					
Carbamazepine*	200-400 mg	800-1800 mg	10-20 mg/kg	10-30 mg/kg	Bid/tid
or Lamotrigine	12.5-50 mg Δ	100-700 mg Δ	0.15-0.6 mg/kg \diamond	1-15 mg/kg \diamond	Bid
or Oxcarbazepine	300-600 mg	900-2400 mg	8-10 mg/kg	6-51 mg/kg	Bid
or Levetiracetam $\hat{\S}$	500-1000 mg	1000-3000 mg	10-20 mg/kg	40-60 mg/kg	Bid
Some alternatives:					
Topiramate	25-50 mg	200-400 mg	1-3 mg/kg	5-9 mg/kg	Bid
Valproate*	500-1000 mg	1000-3500 mg	10-15 mg/kg	15-60 mg/kg	Once/bid/tid $\hat{\Upsilon}$
Gabapentin $\hat{\S}$	900-1200 mg	1800-6400 mg	10-15 mg/kg	25-40 mg/kg \ddagger	Tid
Zonisamide $\hat{\S}$	100 mg	100-600 mg	1-2 mg/kg \dagger	6-8 mg/kg \dagger	Once/bid
Phenytoin*	300-400 mg	300-400 mg**	5 mg/kg	4-8 mg/kg	Once/bid
Pregabalin $\hat{\S}$	150 mg	150-600 mg	-	-	Bid/tid
Absence					
Drugs of choice:					
Ethosuximide	500 mg	750-1500 mg	10-15 mg/kg	20-40 mg/kg	Bid
or Valproate*	500-1000 mg	1000-3500 mg	10-15 mg/kg	15-60 mg/kg	Once/bid/tid $\hat{\Upsilon}$
Alternatives:					
Lamotrigine**	12.5-50 mg Δ	100-700 mg Δ	0.15-0.6 mg/kg \diamond	1-15 mg/kg \diamond	Bid
Clonazepam	1.5 mg	1.5-8 mg	0.01-0.03 mg/kg	0.05-0.2 mg/kg	Bid/tid
Zonisamide**	100 mg	100-600 mg	1-2 mg/kg \dagger	6-8 mg/kg \dagger	Once/bid
Levetiracetam**	500-1000 mg	1000-3000 mg	10-20 mg/kg	40-60 mg/kg	Bid

* Dosage may need to be adjusted for renal or hepatic impairment, or concomitant use of other drugs.

■ Measurement of serum concentrations may be useful to guide therapy. Usual therapeutic serum concentrations are: carbamazepine 6-12 mcg/mL, phenobarbital 15-35 mcg/mL, phenytoin 10-20 mcg/mL, valproate 50-120 mcg/mL. Some patients achieve complete seizure control at lower concentrations, and occasional patients need higher concentrations.

▲Starting dosage is 25 mg every other day and maintenance dosage is 100 to 400 mg daily when given with valproate.

Starting dosage is 0.15 mg/kg daily and maintenance dosage is 1 to 5 mg/kg daily when given with valproate.

⚠ Only FDA-approved for adjunctive therapy.

∆ Once daily for the extended-release formulation (Depakote ER).

‡For children more than 5 years old, 25 to 35 mg/kg/day. For children 3-4 years old, 40 mg/kg/day.

†Not FDA-approved for pediatric use.

** Adjustments in maintenance dosage above 300 mg/day for adults should usually be made in 25- or 30-mg increments because metabolism becomes saturated.

■ ■ Not FDA-approved for this indication.

Reproduced with permission from: Drugs for Epilepsy. Treatment guidelines from The Medical Letter 2008; 6(70): 37-46. Copyright ©2008 The Medical Letter.

Treatment of atypical absense, myoclonic, atonic seizures

Drugs	Total daily adult dosage*		Total daily pediatric dosage*		Usual dosing interval
	Starting	Maintenance	Starting	Maintenance	
Atypical absense, myoclonic, atonic					
Drugs of choice:					
Valproate ^{*,Δ}	500-1000 mg	1000-3500 mg	10-15 mg/kg	15-60 mg/kg	Once/bid/tid [◊]
<i>or</i> Lamotrigine ^{Â§}	12.5-50 mg ^{Â¥}	100-700 mg ^{Â¥}	0.15-0.6 mg/kg [‡]	1-15 mg/kg [‡]	Bid
<i>or</i> Levetiracetam [†]	500-1000 mg	1000-3000 mg	10-20 mg/kg	40-60 mg/kg	Bid
Alternatives:					
Topiramate ^{**}	25-50 mg	200-400 mg	1-3 mg/kg	5-9 mg/kg	Bid
Zonisamide ^{**}	100 mg	100-600 mg	1-2 mg/kg ^{▲▲}	6-8 mg/kg ^{▲▲}	Once/bid
Clonazepam	1.5 mg	1.5-8 mg	0.01-0.03 mg/kg	0.05-0.2 mg/kg	Bid/tid
Felbamate ^{**}	600-800 mg	2400-4800 mg	15 mg/kg	15-60 mg/kg	Bid/qid

* Dosage may need to be adjusted for renal or hepatic impairment, or concomitant use of other drugs.

■ Measurement of serum concentrations may be useful to guide therapy. Usual therapeutic serum concentrations are: carbamazepine 6-12 mcg/mL, phenobarbital 15-35 mcg/mL, phenytoin 10-20 mcg/mL, valproate 50-120 mcg/mL. Some patients achieve complete seizure control at lower concentrations, and occasional patients need higher concentrations.

⚠Not FDA-approved unless absence is involved.

Once daily for the extended-release formulation (Depakote ER).

Â§ FDA-approved for adjunctive therapy in adults and children ≥2 years old with partial seizures, with Lennox-Gastaut syndrome or with primary generalized seizures, and as monotherapy in adults with partial seizures as a substitute for carbamazepine, phenytoin, phenobarbital or valproate.

∆ Starting dosage is 25 mg every other day and maintenance dosage is 100 to 400 mg daily when given with valproate.

‡Starting dosage is 0.15 mg/kg daily and maintenance dosage is 1 to 5 mg/kg daily when given with valproate.

†FDA-approved as adjunctive therapy for patients 12 years and older with myoclonic seizures.

** FDA-approved as adjunctive therapy for patients with Lennox-Gastaut syndrome.

■ ■ Not FDA-approved for this indication.

⚠⚠Not FDA-approved for pediatric use.

Reproduced with permission from: Drugs for Epilepsy. Treatment guidelines from The Medical Letter 2008; 6(70): 37-46. Copyright ©2008 The Medical Letter.

Antiepileptic drug-nonantiepileptic drug interactions

Nonantiepileptic drug	Antiepileptic drug	Outcome of drug interaction
Antacids	Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, and gabapentin	Reduced gut absorption of the AEDs
Anticancer agents	Enzyme-inducing AEDs (eg, carbamazepine, phenytoin, and phenobarbitone)	AEDs can increase the metabolism of anticancer agents and reduce therapeutic efficacy
Antiviral agents that are metabolized by CYP3A4	Enzyme-inducing AEDs (eg, carbamazepine, phenytoin, and phenobarbitone)	AEDs can increase the metabolism and reduce the plasma concentrations of antiviral agents
Benzodiazepines	Carbamazepine, phenytoin, and phenobarbitone	Increases metabolism and decreases plasma concentrations of benzodiazepines
Cimetidine	Phenytoin	Inhibition of phenytoin metabolism
Clarithromycin	Carbamazepine	Inhibition of AED metabolism and increased plasma concentrations of carbamazepine
Corticosteroids	Enzyme-inducing AEDs (eg, carbamazepine, phenytoin, and phenobarbitone)	Increased metabolism of the corticosteroid
Cyclosporine	Enzyme-inducing AEDs (eg, carbamazepine, phenytoin, and phenobarbitone)	AEDs can increase the metabolism and reduce the plasma concentrations of cyclosporine
Digoxin	Phenytoin, topiramate	Decreased plasma concentrations of digoxin
Erythromycin	Carbamazepine	Inhibition of the metabolism of the AEDs and increased plasma concentrations
Fluconazole	Phenytoin	Inhibition of phenytoin metabolism with a possible increase in phenytoin plasma concentrations
Fluoxetine	Carbamazepine and phenytoin	Inhibition of AED metabolism and increased plasma concentrations of carbamazepine and phenytoin
Folate	Phenytoin	Decreased phenytoin levels Phenytoin also decreases folate levels
Griseofulvin	Enzyme-inducing AEDs (eg, carbamazepine, phenytoin, and phenobarbitone)	Increased metabolism of griseofulvin and reduced plasma concentrations
Haloperidol	Enzyme-inducing AEDs (eg, carbamazepine, phenytoin, and phenobarbitone)	Increased metabolism of haloperidol with a subsequent decrease in plasma

		concentration
Omeprazole	Phenytoin	Inhibition of phenytoin metabolism
Oral contraceptive pill	Enzyme-inducing AEDs (eg, carbamazepine, phenytoin, phenobarbitone, felbamate, oxcarbazepine, and topiramate)	Increased metabolism of the contraceptive pill and reduced hormone levels
Sertraline	Lamotrigine	Inhibition of AED metabolism and increased plasma concentrations of lamotrigine
St. John's wort	Carbamazepine and phenytoin	The metabolism of carbamazepine and phenytoin may be increased by St. John's wort
Theophylline	Enzyme-inducing AEDs (eg, carbamazepine, phenytoin, and phenobarbitone)	Increased metabolism of theophylline
Tricyclic antidepressants (TCAs)	Enzyme-inducing AEDs (eg, carbamazepine, phenytoin, and phenobarbitone)	Bidirectional interaction with TCA concentrations reducing and AED concentrations increasing
Warfarin	Enzyme-inducing AEDs (eg, carbamazepine, phenytoin, and phenobarbitone)	Increased metabolism of warfarin and reduced anticoagulant activity

Reproduced with permission from: Patsalos, PN, Froscher, W, Pisani, F, van Rijn, CM, Epilepsia 2002; 43:365.

Some interactions between carbamazepine and other antiepileptic drugs*

Interacting drugs	Effects (probable mechanism)	Management
Carbamazepine, with:		
Clonazepam	Decreased clonazepam effect (increased metabolism)	Monitor clinical status
Lamotrigine	Carbamazepine toxicity (mechanism not established)	Monitor clinical status; serum carbamazepine measurements alone may not predict toxicity
	Decreased lamotrigine effect (increased metabolism; glucuronidation)	Lamotrigine dosage may need to be adjusted; monitor lamotrigine concentration and clinical status
Levetiracetam	Possible increased risk of carbamazepine toxicity (mechanism not established)	Monitor for clinical evidence of carbamazepine toxicity
Oxcarbazepine	Possible decreased oxcarbazepine effect (increased metabolism)	Monitor oxcarbazepine concentrations and clinical status
Phenytoin	Decreased carbamazepine effect (increased metabolism)	Monitor carbamazepine and phenytoin concentrations
	Altered phenytoin effect (mechanism not established)	
Tiagabine	Decreased tiagabine effect (increased metabolism)	Monitor clinical status
Topiramate	Possible decreased topiramate effect (increased metabolism)	Monitor topiramate concentrations and clinical status; may need higher doses of topiramate
Valproate	Decreased valproate effect and possible increased toxicity (increased metabolism and formation of toxic metabolite)	Monitor valproate concentrations and clinical status
	Carbamazepine toxicity (decreased metabolism of carbamazepine epoxide and displacement from binding)	Monitor carbamazepine and carbamazepine epoxide concentrations
Zonisamide	Decreased zonisamide effect (increased metabolism by CYP3A4)	Monitor zonisamide concentrations and clinical status; zonisamide dosage may need to be adjusted

* See The Medical Letter's Adverse Drug Interactions Program, which also includes references, for additional interactions between antiepileptic drugs.

Reproduced with permission from: Drugs for Epilepsy. Treatment guidelines from The Medical Letter 2008; 6(70): 37-46. Copyright ©2008 The Medical Letter.

Common side effects AEDs

Common side effects of antiepileptic drugs

Drug	Systemic side effects	Neurotoxic side effects
Carbamazepine	Nausea, vomiting, diarrhea, hyponatremia, rash, pruritus	Drowsiness, dizziness, blurred or double vision, lethargy, headache
Ethosuximide	Nausea, vomiting	Sleep disturbance, drowsiness, hyperactivity
Felbamate	Nausea, vomiting, anorexia, weight loss	Insomnia, dizziness, headache, ataxia
Gabapentin	None known	Somnolence, dizziness, ataxia
Lamotrigine	Rash, nausea	Dizziness, somnolence
Levetiracetam	Infection	Fatigue, somnolence, dizziness, agitation, anxiety
Oxcarbazepine	Nausea, rash, hyponatremia	Sedation, headache, dizziness, vertigo, ataxia, diplopia
Phenytoin	Gingival hypertrophy, body hair increase, rash, lymphadenopathy	Confusion, slurred speech, double vision, ataxia, neuropathy (with long-term use)
Pregabalin	Weight gain	Dizziness, somnolence, ataxia
Primidone, phenobarbital	Nausea, rash	Alteration of sleep cycles, sedation, lethargy, behavioral changes, hyperactivity, ataxia, tolerance, dependence
Tiagabine	None known	Dizziness, lack of energy, somnolence, nausea, nervousness, tremor, difficulty concentrating, abdominal pain
Topiramate	Weight loss, renal stones, paresthesias	Fatigue, nervousness, difficulty concentrating, confusion, depression, anorexia, language problems, anxiety, mood problems, tremor
Valproate	Weight gain, nausea, vomiting, hair loss, easy bruising	Tremor
Zonisamide	Nausea, anorexia	Somnolence, dizziness, ataxia, confusion, difficulty concentrating

Rare side effects of antiepileptic drugs

Drug	Side effects
Carbamazepine	Agranulocytosis, Stevens-Johnson syndrome, aplastic anemia, hepatic failure, dermatitis/rash, serum sickness, pancreatitis
Ethosuximide	Agranulocytosis, Stevens-Johnson syndrome, aplastic anemia, hepatic failure, dermatitis/rash, serum sickness
Felbamate	Aplastic anemia, liver failure
Gabapentin	Unknown
Lamotrigine	Stevens-Johnson syndrome, hypersensitivity
Levetiracetam	Unknown
Oxcarbazepine	Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, multiorgan hypersensitivity
Phenytoin	Agranulocytosis, Stevens-Johnson syndrome, aplastic anemia, hepatic failure, dermatitis/rash, serum sickness
Pregabalin	Unknown
Primidone, phenobarbital	Agranulocytosis, Stevens-Johnson syndrome, hepatic failure, dermatitis/rash, serum sickness
Tiagabine	Unknown
Topiramate	Acute myopia and glaucoma; oligohydrosis and hyperthermia which primarily occur in children
Valproate	Agranulocytosis, Stevens-Johnson syndrome, aplastic anemia, hepatic failure, dermatitis/rash, serum sickness, pancreatitis
Zonisamide	Rash, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, aplastic anemia, agranulocytosis, nephrolithiasis; in children, fever and hyperhidrosis

Some interactions between phenytoin and other antiepileptic drugs*

Interacting drugs	Effects (probable mechanism)	Management
Phenytoin, with:		
Carbamazepine	Decreased carbamazepine effect (increased metabolism)	Monitor carbamazepine and phenytoin concentrations
	Altered phenytoin effect (mechanism not established)	
Clonazepam	Decreased clonazepam effect (increased metabolism)	Monitor clonazepam effect or concentrations
	Variable effects on phenytoin concentrations (mechanism not established)	Monitor phenytoin concentrations
Lamotrigine	Decreased lamotrigine serum concentrations (increased metabolism; induction of glucuronidation by phenytoin)	Monitor lamotrigine serum concentrations and clinical status; lamotrigine dosage may need to be adjusted
Oxcarbazepine	Possible decreased oxcarbazepine effect (increased metabolism)	Monitor clinical status and serum concentration
	Possible phenytoin toxicity with oxcarbazepine doses of 1200 mg/day or higher (decreased metabolism)	Monitor phenytoin concentrations especially when oxcarbazepine dosage is 1200 mg/day or higher
Tiagabine	Decreased tiagabine effect (increased metabolism)	Monitor clinical status
Topiramate	Possible decreased topiramate effect (increased metabolism)	Monitor topiramate concentrations and clinical status; may need to increase topiramate dose
	Possible phenytoin toxicity (decreased metabolism by CYP2C19)	Monitor phenytoin concentrations and clinical status
Valproate	Possible phenytoin toxicity (displacement from binding)	Monitor phenytoin concentrations and clinical status (unbound concentrations may be more helpful than total)
	Possible decreased valproate effect and increased toxicity (increased metabolism and formation of toxic metabolite)	Monitor clinical status and valproate serum concentrations
Zonisamide	Decreased zonisamide effect (increased metabolism by CYP3A4)	Monitor zonisamide concentrations and clinical status; zonisamide dosage may need to be adjusted

* See The Medical Letter's Adverse Drug Interactions Program, which also includes references, for additional interactions between antiepileptic drugs.

Reproduced with permission from: Drugs for Epilepsy. Treatment guidelines from The Medical Letter 2008; 6(70): 37-46. Copyright ©2008 The Medical Letter.

AED dose choice primary

Treatment of primary generalized tonic-clonic seizures

Drugs	Total daily adult dosage*		Total daily pediatric dosage*		Usual dosing interval
	Starting	Maintenance	Starting	Maintenance	
Primary generalized tonic-clonic					
Drugs of choice:					
Valproate ^{*,†}	500-1000 mg	1000-3500 mg	10-15 mg/kg	15-60 mg/kg	Once/bid/tid [‡]
or Lamotrigine [§]	12.5-50 mg [¶]	100-700 mg [¶]	0.15-0.6 mg/kg [‡]	1-15 mg/kg [‡]	Bid
or Levetiracetam [†]	500-1000 mg	1000-3000 mg	10-20 mg/kg	40-60 mg/kg	Bid
Some alternatives:					
Carbamazepine [*]	200-400 mg	800-1800 mg	10-20 mg/kg	10-30 mg/kg	Bid/tid
Topiramate	25-50 mg	200-400 mg	1-3 mg/kg	5-9 mg/kg	Bid
Zonisamide [†]	100 mg	100-600 mg	1-2 mg/kg ^{**}	6-8 mg/kg ^{**}	Once/bid
Oxcarbazepine [†]	300-600 mg	900-2400 mg	8-10 mg/kg	6-51 mg/kg	Bid
Phenytoin [*]	300-400 mg	300-400 mg ^{**}	5 mg/kg	4-8 mg/kg	Once/bid

* Dosage may need to be adjusted for renal or hepatic impairment, or concomitant use of other drugs.

■ Measurement of serum concentrations may be useful to guide therapy. Usual therapeutic serum concentrations are: carbamazepine 6-12 mcg/mL, phenobarbital 15-35 mcg/mL, phenytoin 10-20 mcg/mL, valproate 50-120 mcg/mL. Some patients achieve complete seizure control at lower concentrations, and occasional patients need higher concentrations.

⚠Not FDA-approved unless absence is involved.

Once daily for the extended-release formulation (Depakote ER).

Â§ FDA-approved for adjunctive therapy in adults and children ≥2 years old with partial seizures, with Lennox-Gastaut syndrome or with primary generalized seizures, and as monotherapy in adults with partial seizures as a substitute for carbamazepine, phenytoin, phenobarbital or valproate.

∆ Starting dosage is 25 mg every other day and maintenance dosage is 100 to 400 mg daily when given with valproate.

‡Starting dosage is 0.15 mg/kg daily and maintenance dosage is 1 to 5 mg/kg daily when given with valproate.

†Not FDA-approved for this indication.

** Not FDA-approved for pediatric use.

▪▪ Adjustments in maintenance dosage above 300 mg/day for adults should usually be made in 25- or 30-mg increments because metabolism becomes saturated.

Reproduced with permission from: Drugs for Epilepsy. Treatment guidelines from The Medical Letter 2008; 6(70): 37-46. Copyright ©2008 The Medical Letter.

Treatment of partial seizures including secondarily generalized

Drugs	Total daily adult dosage*		Total daily pediatric dosage*		Usual dosing interval
	Starting	Maintenance	Starting	Maintenance	
Partial, including secondarily generalized					
Drugs of choice:					
Carbamazepine*	200-400 mg	800-1800 mg	10-20 mg/kg	10-30 mg/kg	Bid/tid
or Lamotrigine	12.5-50 mg Δ	100-700 mg Δ	0.15-0.6 mg/kg \diamond	1-15 mg/kg \diamond	Bid
or Oxcarbazepine	300-600 mg	900-2400 mg	8-10 mg/kg	6-51 mg/kg	Bid
or Levetiracetam $\hat{\S}$	500-1000 mg	1000-3000 mg	10-20 mg/kg	40-60 mg/kg	Bid
Some alternatives:					
Topiramate	25-50 mg	200-400 mg	1-3 mg/kg	5-9 mg/kg	Bid
Valproate*	500-1000 mg	1000-3500 mg	10-15 mg/kg	15-60 mg/kg	Once/bid/tid $\hat{\Upsilon}$
Gabapentin $\hat{\S}$	900-1200 mg	1800-6400 mg	10-15 mg/kg	25-40 mg/kg \ddagger	Tid
Zonisamide $\hat{\S}$	100 mg	100-600 mg	1-2 mg/kg \dagger	6-8 mg/kg \dagger	Once/bid
Phenytoin*	300-400 mg	300-400 mg**	5 mg/kg	4-8 mg/kg	Once/bid
Pregabalin $\hat{\S}$	150 mg	150-600 mg	-	-	Bid/tid
Absence					
Drugs of choice:					
Ethosuximide	500 mg	750-1500 mg	10-15 mg/kg	20-40 mg/kg	Bid
or Valproate*	500-1000 mg	1000-3500 mg	10-15 mg/kg	15-60 mg/kg	Once/bid/tid $\hat{\Upsilon}$
Alternatives:					
Lamotrigine**	12.5-50 mg Δ	100-700 mg Δ	0.15-0.6 mg/kg \diamond	1-15 mg/kg \diamond	Bid
Clonazepam	1.5 mg	1.5-8 mg	0.01-0.03 mg/kg	0.05-0.2 mg/kg	Bid/tid
Zonisamide**	100 mg	100-600 mg	1-2 mg/kg \dagger	6-8 mg/kg \dagger	Once/bid
Levetiracetam**	500-1000 mg	1000-3000 mg	10-20 mg/kg	40-60 mg/kg	Bid

* Dosage may need to be adjusted for renal or hepatic impairment, or concomitant use of other drugs.

■ Measurement of serum concentrations may be useful to guide therapy. Usual therapeutic serum concentrations are: carbamazepine 6-12 mcg/mL, phenobarbital 15-35 mcg/mL, phenytoin 10-20 mcg/mL, valproate 50-120 mcg/mL. Some patients achieve complete seizure control at lower concentrations, and occasional patients need higher concentrations.

▲Starting dosage is 25 mg every other day and maintenance dosage is 100 to 400 mg daily when given with valproate.

Starting dosage is 0.15 mg/kg daily and maintenance dosage is 1 to 5 mg/kg daily when given with valproate.

⚠ Only FDA-approved for adjunctive therapy.

∆ Once daily for the extended-release formulation (Depakote ER).

‡For children more than 5 years old, 25 to 35 mg/kg/day. For children 3-4 years old, 40 mg/kg/day.

†Not FDA-approved for pediatric use.

** Adjustments in maintenance dosage above 300 mg/day for adults should usually be made in 25- or 30-mg increments because metabolism becomes saturated.

■ ■ Not FDA-approved for this indication.

Reproduced with permission from: Drugs for Epilepsy. Treatment guidelines from The Medical Letter 2008; 6(70): 37-46. Copyright ©2008 The Medical Letter.

Carbamazepine AED interact

Some interactions between carbamazepine and other antiepileptic drugs*

Interacting drugs	Effects (probable mechanism)	Management
Carbamazepine, with:		
Clonazepam	Decreased clonazepam effect (increased metabolism)	Monitor clinical status
Lamotrigine	Carbamazepine toxicity (mechanism not established)	Monitor clinical status; serum carbamazepine measurements alone may not predict toxicity
	Decreased lamotrigine effect (increased metabolism; glucuronidation)	Lamotrigine dosage may need to be adjusted; monitor lamotrigine concentration and clinical status
Levetiracetam	Possible increased risk of carbamazepine toxicity (mechanism not established)	Monitor for clinical evidence of carbamazepine toxicity
Oxcarbazepine	Possible decreased oxcarbazepine effect (increased metabolism)	Monitor oxcarbazepine concentrations and clinical status
Phenytoin	Decreased carbamazepine effect (increased metabolism)	Monitor carbamazepine and phenytoin concentrations
	Altered phenytoin effect (mechanism not established)	
Tiagabine	Decreased tiagabine effect (increased metabolism)	Monitor clinical status
Topiramate	Possible decreased topiramate effect (increased metabolism)	Monitor topiramate concentrations and clinical status; may need higher doses of topiramate
Valproate	Decreased valproate effect and possible increased toxicity (increased metabolism and formation of toxic metabolite)	Monitor valproate concentrations and clinical status
	Carbamazepine toxicity (decreased metabolism of carbamazepine epoxide and displacement from binding)	Monitor carbamazepine and carbamazepine epoxide concentrations
Zonisamide	Decreased zonisamide effect (increased metabolism by CYP3A4)	Monitor zonisamide concentrations and clinical status; zonisamide dosage may need to be adjusted

* See The Medical Letter's Adverse Drug Interactions Program, which also includes references, for additional interactions between antiepileptic drugs.

Reproduced with permission from: Drugs for Epilepsy. Treatment guidelines from The Medical Letter 2008; 6(70): 37-46. Copyright ©2008 The Medical Letter.

Phenytoin AED interact

Some interactions between phenytoin and other antiepileptic drugs*

Interacting drugs	Effects (probable mechanism)	Management
Phenytoin, with:		
Carbamazepine	Decreased carbamazepine effect (increased metabolism)	Monitor carbamazepine and phenytoin concentrations
	Altered phenytoin effect (mechanism not established)	
Clonazepam	Decreased clonazepam effect (increased metabolism)	Monitor clonazepam effect or concentrations
	Variable effects on phenytoin concentrations (mechanism not established)	Monitor phenytoin concentrations
Lamotrigine	Decreased lamotrigine serum concentrations (increased metabolism; induction of glucuronidation by phenytoin)	Monitor lamotrigine serum concentrations and clinical status; lamotrigine dosage may need to be adjusted
Oxcarbazepine	Possible decreased oxcarbazepine effect (increased metabolism)	Monitor clinical status and serum concentration
	Possible phenytoin toxicity with oxcarbazepine doses of 1200 mg/day or higher (decreased metabolism)	Monitor phenytoin concentrations especially when oxcarbazepine dosage is 1200 mg/day or higher
Tiagabine	Decreased tiagabine effect (increased metabolism)	Monitor clinical status
Topiramate	Possible decreased topiramate effect (increased metabolism)	Monitor topiramate concentrations and clinical status; may need to increase topiramate dose
	Possible phenytoin toxicity (decreased metabolism by CYP2C19)	Monitor phenytoin concentrations and clinical status
Valproate	Possible phenytoin toxicity (displacement from binding)	Monitor phenytoin concentrations and clinical status (unbound concentrations may be more helpful than total)
	Possible decreased valproate effect and increased toxicity (increased metabolism and formation of toxic metabolite)	Monitor clinical status and valproate serum concentrations
Zonisamide	Decreased zonisamide effect (increased metabolism by CYP3A4)	Monitor zonisamide concentrations and clinical status; zonisamide dosage may need to be adjusted

* See The Medical Letter's Adverse Drug Interactions Program, which also includes references, for additional interactions between antiepileptic drugs.

Reproduced with permission from: Drugs for Epilepsy. Treatment guidelines from The Medical Letter 2008; 6(70): 37-46. Copyright ©2008 The Medical Letter.

Some interactions between valproate and other antiepileptic drugs*

Interacting drugs	Effects (probable mechanism)	Management
Valproate, with:		
Carbamazepine	Decreased valproate effect and possible increased toxicity (increased metabolism and formation of toxic metabolite)	Monitor valproate concentrations and clinical status
	Carbamazepine toxicity (decreased metabolism of carbamazepine epoxide and displacement from binding)	Monitor carbamazepine and carbamazepine epoxide concentrations
Clonazepam	Clonazepam may precipitate absence status (mechanism not established)	Monitor clinical status
Ethosuximide	Possible ethosuximide toxicity (decreased metabolism)	Monitor ethosuximide concentration
	Possible decreased valproate effect (mechanism not established)	Monitor valproate concentration
Lamotrigine	Possible lamotrigine toxicity (decreased metabolism; glucuronidation)	Decrease lamotrigine dose; monitor lamotrigine concentrations and clinical status
Oxcarbazepine	Possible decreased oxcarbazepine concentration (increased metabolism)	Monitor oxcarbazepine concentrations and clinical status
Phenytoin	Phenytoin toxicity (displacement from binding and decreased metabolism)	Monitor phenytoin concentrations and clinical status (unbound concentrations may be more helpful than total)
	Possible decreased valproate effect and increased toxicity (increased metabolism and formation of toxic metabolite)	Monitor clinical status and valproate serum concentrations
Topiramate	Possible increased hepatotoxic effect of valproate (mechanism not established)	Monitor clinical status

* See The Medical Letter's Adverse Drug Interactions Program, which also includes references, for additional interactions between antiepileptic drugs.

Reproduced with permission from: Drugs for Epilepsy. Treatment guidelines from The Medical Letter 2008; 6(70): 37-46. Copyright ©2008 The Medical Letter.

Treatment of partial seizures including secondarily generalized

Drugs	Total daily adult dosage*		Total daily pediatric dosage*		Usual dosing interval
	Starting	Maintenance	Starting	Maintenance	
Partial, including secondarily generalized					
Drugs of choice:					
Carbamazepine*	200-400 mg	800-1800 mg	10-20 mg/kg	10-30 mg/kg	Bid/tid
or Lamotrigine	12.5-50 mg Δ	100-700 mg Δ	0.15-0.6 mg/kg \diamond	1-15 mg/kg \diamond	Bid
or Oxcarbazepine	300-600 mg	900-2400 mg	8-10 mg/kg	6-51 mg/kg	Bid
or Levetiracetam \S	500-1000 mg	1000-3000 mg	10-20 mg/kg	40-60 mg/kg	Bid
Some alternatives:					
Topiramate	25-50 mg	200-400 mg	1-3 mg/kg	5-9 mg/kg	Bid
Valproate*	500-1000 mg	1000-3500 mg	10-15 mg/kg	15-60 mg/kg	Once/bid/tid Υ
Gabapentin \S	900-1200 mg	1800-6400 mg	10-15 mg/kg	25-40 mg/kg \ddagger	Tid
Zonisamide \S	100 mg	100-600 mg	1-2 mg/kg \dagger	6-8 mg/kg \dagger	Once/bid
Phenytoin*	300-400 mg	300-400 mg**	5 mg/kg	4-8 mg/kg	Once/bid
Pregabalin \S	150 mg	150-600 mg	-	-	Bid/tid
Absence					
Drugs of choice:					
Ethosuximide	500 mg	750-1500 mg	10-15 mg/kg	20-40 mg/kg	Bid
or Valproate*	500-1000 mg	1000-3500 mg	10-15 mg/kg	15-60 mg/kg	Once/bid/tid Υ
Alternatives:					
Lamotrigine**	12.5-50 mg Δ	100-700 mg Δ	0.15-0.6 mg/kg \diamond	1-15 mg/kg \diamond	Bid
Clonazepam	1.5 mg	1.5-8 mg	0.01-0.03 mg/kg	0.05-0.2 mg/kg	Bid/tid
Zonisamide**	100 mg	100-600 mg	1-2 mg/kg \dagger	6-8 mg/kg \dagger	Once/bid
Levetiracetam**	500-1000 mg	1000-3000 mg	10-20 mg/kg	40-60 mg/kg	Bid

* Dosage may need to be adjusted for renal or hepatic impairment, or concomitant use of other drugs.

■ Measurement of serum concentrations may be useful to guide therapy. Usual therapeutic serum concentrations are: carbamazepine 6-12 mcg/mL, phenobarbital 15-35 mcg/mL, phenytoin 10-20 mcg/mL, valproate 50-120 mcg/mL. Some patients achieve complete seizure control at lower concentrations, and occasional patients need higher concentrations.

▲Starting dosage is 25 mg every other day and maintenance dosage is 100 to 400 mg daily when given with valproate.

Starting dosage is 0.15 mg/kg daily and maintenance dosage is 1 to 5 mg/kg daily when given with valproate.

⚠ Only FDA-approved for adjunctive therapy.

∆ Once daily for the extended-release formulation (Depakote ER).

‡For children more than 5 years old, 25 to 35 mg/kg/day. For children 3-4 years old, 40 mg/kg/day.

†Not FDA-approved for pediatric use.

** Adjustments in maintenance dosage above 300 mg/day for adults should usually be made in 25- or 30-mg increments because metabolism becomes saturated.

■ ■ Not FDA-approved for this indication.

Reproduced with permission from: Drugs for Epilepsy. Treatment guidelines from The Medical Letter 2008; 6(70): 37-46. Copyright ©2008 The Medical Letter.

Some interactions between valproate and other antiepileptic drugs*

Interacting drugs	Effects (probable mechanism)	Management
Valproate, with:		
Carbamazepine	Decreased valproate effect and possible increased toxicity (increased metabolism and formation of toxic metabolite)	Monitor valproate concentrations and clinical status
	Carbamazepine toxicity (decreased metabolism of carbamazepine epoxide and displacement from binding)	Monitor carbamazepine and carbamazepine epoxide concentrations
Clonazepam	Clonazepam may precipitate absence status (mechanism not established)	Monitor clinical status
Ethosuximide	Possible ethosuximide toxicity (decreased metabolism)	Monitor ethosuximide concentration
	Possible decreased valproate effect (mechanism not established)	Monitor valproate concentration
Lamotrigine	Possible lamotrigine toxicity (decreased metabolism; glucuronidation)	Decrease lamotrigine dose; monitor lamotrigine concentrations and clinical status
Oxcarbazepine	Possible decreased oxcarbazepine concentration (increased metabolism)	Monitor oxcarbazepine concentrations and clinical status
Phenytoin	Phenytoin toxicity (displacement from binding and decreased metabolism)	Monitor phenytoin concentrations and clinical status (unbound concentrations may be more helpful than total)
	Possible decreased valproate effect and increased toxicity (increased metabolism and formation of toxic metabolite)	Monitor clinical status and valproate serum concentrations
Topiramate	Possible increased hepatotoxic effect of valproate (mechanism not established)	Monitor clinical status

Presenting features of inborn errors of metabolism

INTRODUCTION – Metabolic disorders result from the absence or abnormality of an enzyme or its cofactor, leading to either accumulation or deficiency of a specific metabolite. The concept of a single enzyme deficiency resulting in lifelong disease was recognized first by Sir Archibald Garrod in 1902, when he described alkaptonuria [1,2]. In this disorder, the activity of the enzyme homogentisic acid oxidase is deficient and blood concentrations of homogentisic acid are elevated, causing the clinical phenotype. Since Garrod's initial description, hundreds of inborn errors of metabolism (IEM) have been described [3], and new disorders continue to be identified.

Optimal outcome for children with IEM depends upon recognition of the signs and symptoms of metabolic disease, and prompt evaluation and referral to a center familiar with the management of these disorders. Delay in diagnosis may result in acute metabolic decompensation, progressive neurologic injury, or death. Most of these disorders are transmitted as autosomal recessive traits. In experienced centers, families with an affected child can be counseled appropriately on the risk of recurrence and the availability of prenatal diagnosis.

The most common clinical and laboratory presentations of IEM will be discussed below. The classification of IEM, the evaluation for IEM, and individual disorders are discussed separately. (See "[Overview of the classification of inborn errors of metabolism](#)", see "[Overview of the evaluation of inborn errors of metabolism in children](#)", and see individual topic reviews on specific disorders).

EPIDEMIOLOGY – Individual IEM are rare disorders, most having an incidence of less than 1 per 100,000 births. However, when considered collectively, the incidence may approach 1 in 800 to 2500 births [4,5]. In one review of cases of IEM diagnosed in British Columbia (a predominantly Caucasian population) between 1969 and 1996, estimates of incidence of various classes of disorders were as follows:

- Amino acid disorders (excluding phenylketonuria) – 7.6 per 100,000
- Phenylketonuria – 7.5 per 100,000
- Organic acidemias – 3.7 per 100,000
- Urea cycle diseases – 1.9 per 100,000
- Glycogen storage diseases – 2.3 per 100,000
- Lysosomal storage diseases – 7.6 per 100,000
- Peroxisomal disorders – 3.5 per 100,000
- Mitochondrial diseases – 3.2 per 100,000

In another review of cases of IEM diagnosed in the West Midlands of the United Kingdom (where approximately 11 percent of the population is from black and ethnic minority groups), the frequency of selected IEM during 1999 to 2003 were as follows [5]:

- Amino acid disorders (excluding phenylketonuria) – 18.7 per 100,000
- Phenylketonuria – 8.1 per 100,000
- Organic acidemias – 12.6 per 100,000
- Urea cycle diseases – 4.5 per 100,000
- Glycogen storage diseases – 6.8 per 100,000

- Lysosomal storage diseases ≈ 19.3 per 100,000
- Peroxisomal disorders ≈ 7.4 per 100,000
- Mitochondrial diseases ≈ 20.3 per 100,000

The greater incidence of disorders in the West Midlands study may be related to differences in the ethnicity of the populations, diagnostic methods and approaches between laboratories and countries, and improved technology, reporting, and awareness of some disorders (eg, mitochondrial disorders) over time.

OVERVIEW ≈ Initial symptoms of metabolic diseases may occur in any age group, from fetuses and newborns to people in their seventh decade of life. The onset and severity may be influenced by changes in dietary intake, fasting, dehydration, intercurrent illness, medications, strenuous activity, childbirth, trauma, or surgery [6]. The presenting signs of some disorders may vary with age. As an example, the typical presentation of urea cycle disorders or organic acidemias in newborns is an acute, severe illness characterized by lethargy, poor feeding, vomiting, and shock. However, less severe forms of these disorders may present in older children or adults with episodes of vomiting and lethargy, failure to thrive, protein intolerance, seizures, or psychomotor abnormalities. (See "[Clinical features and diagnosis of urea cycle disorders](#)" and see "[Organic acidemias](#)").

The presenting features of IEM may be acute or chronic. Acute signs include episodic vomiting accompanied by dehydration or shock, lethargy, and coma, rhabdomyolysis and hypoglycemia associated with minor illnesses, stress, or a prolonged fast. Chronic signs of metabolic disease include growth delay/failure to thrive, hepatomegaly, cardiomyopathy, spastic diplegia, and developmental delay or regression.

Newborn screening programs, discussed below, increase the detection of IEM, but cannot screen for all IEM. As an example, the urea cycle disorders ornithine transcarbamylase deficiency and carbamylphosphate synthetase deficiency cannot be detected by current newborn screening methods. Improved detection depends upon a high index of suspicion. The possibility of an IEM should be considered in infants, children, and adults who present with any of the clinical or laboratory features discussed below, particularly if the findings remain unexplained after standard evaluation [6-11]. Once the diagnosis of an IEM is entertained, general supportive measures and laboratory evaluation should be promptly initiated. (See "[Overview of the evaluation of inborn errors of metabolism in children](#)").

CLINICAL PRESENTATIONS ≈ The clinical presentation of IEM may include findings in virtually every system. Neurologic and gastrointestinal manifestations are the most frequent. In one review of 53 patients who presented to an emergency department and were subsequently diagnosed with an IEM, 85 percent had neurologic signs or symptoms, 58 percent had gastrointestinal signs or symptoms, and 51 percent had both neurologic and gastrointestinal signs or symptoms [12]. Neurologic symptoms included abnormal tone, lethargy, coma, seizures, and psychomotor delay. Gastrointestinal symptoms included vomiting and hepatic dysfunction.

Acute decompensation

Metabolic ≈ Acute metabolic decompensation may occur in several categories of IEM (amino acid disorders, organic acidemias, urea cycle disorders, disorders of carbohydrate metabolism, fatty acid oxidation defects and mitochondrial disorders). Acute metabolic decompensation may be triggered by specific circumstances (eg, intake of protein or certain carbohydrates, infection) and typically occurs after a period of apparent well-being. The duration of the symptom-free period may range from hours to months, and sometimes years.

Episodic metabolic decompensation with poor intake or fasting may be a feature of carbohydrate disorders, fatty acid oxidation disorders, and certain amino acid disorders. In many cases, the severity of decompensation may seem out of proportion to the precipitating condition (eg, mild gastroenteritis resulting in severe dehydration necessitating hospitalization for intravenous fluids or recurrent episodes of recurrent hypoglycemia in a school-aged child) [6,13].

Acute metabolic decompensation requires prompt recognition and intervention to prevent mortality and long-term morbidity. In neonates, the differential diagnosis includes sepsis, congenital viral infection [14], duct-dependent heart disease, drug withdrawal, and congenital adrenal hyperplasia [6,9,15]. In older children, the differential diagnosis includes diabetes, ingestion or intoxication, encephalitis, adrenal insufficiency [8]. Evaluation (and/or empiric therapy if indicated) for these conditions should be undertaken concurrently with the evaluation for IEM, since early initiation of supportive measures and definitive therapy is critical. (See ["Overview of the evaluation of inborn errors of metabolism in children"](#) and see ["Acute toxic-metabolic encephalopathy in children"](#)).

SIDS or ALTE – Sudden infant death syndrome or apparent lifethreatening event may occur in infants with amino acid disorders, organic acidemias, urea cycle disorders, fatty acid oxidation disorders, and mitochondrial disorders. (See ["Sudden infant death syndrome"](#), section on Metabolic disease and see ["Apparent life-threatening event in infants"](#)).

Neurologic – Neurologic manifestations of IEM include lethargy, coma, seizures, developmental delay or regression, peripheral neuropathy, abnormalities of tone, motor problems, ataxia, and neuropsychiatric manifestations.

Lethargy and coma – Lethargy and coma may occur in amino acid disorders, organic acidemias, urea cycle disorders, fatty acid oxidation defects, mitochondrial disorders, and disorders of carbohydrate metabolism (usually in the context of acute or episodic decompensation as described above). Lethargy and coma are uncommon features of lysosomal storage and peroxisomal disorders. (See ["Evaluation of stupor and coma in children"](#)).

Seizures – Although IEM are a rare cause of seizures in children, seizures may occur in virtually all IEM. Seizures may be the only manifestation of pyridoxine dependent seizures or folinic acid responsive seizures [8,9,16]. Seizures in other IEM are usually secondary to hypoglycemia or the accumulation of toxic metabolites in disorders of intermediary metabolism. Such seizures may respond poorly to standard anticonvulsant medications. (See ["Treatment of neonatal seizures"](#), section on Pyridoxine dependency).

Developmental delay – Developmental delay or regression and/or mental retardation may occur in all IEM. As with seizures, IEM are a rare cause of developmental delay: it is estimated that IEM are the underlying cause in only 1 to 5 percent of cases [17]. Associated clinical findings may provide a clue to the underlying IEM. As examples, a family history of hearing loss and diabetes with maternal transmission would be typical of a mitochondrial disorder, while spastic diplegia with developmental delay would be suggestive of argininemia. Boolean searches of electronic resources, such as the Online Mendelian Inheritance in Man (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM), using the signs and symptoms of an individual patient can be used to generate a differential diagnosis. (See ["Developmental surveillance and screening in primary care"](#), section on Additional evaluation and see ["Epidemiology; causes; clinical presentation; and diagnosis of mental retardation in children"](#))

Neuropathy – Peripheral neuropathy may be a feature of disorders of [vitamin B12](#) (cobalamin) transport and processing, lysosomal disorders ([show table 1](#)), and certain mitochondrial disorders. (See ["Overview of acquired peripheral neuropathies in children"](#), section on Cobalamin (vitamin B12) deficiency, see ["Hereditary neuropathies associated with generalized disorders"](#), section on Lysosomal storage diseases, and see ["Hereditary neuropathies associated with generalized disorders"](#), section on Mitochondrial disorders).

Abnormal tone – Hypotonia may be a manifestation of fatty acidoxidation disorders, mitochondrial disorders, urea cycle defects, peroxisomal disorders, lysosomal acid maltase deficiency (Pompe disease, glycogen storage disease II), and Smith-Lemli-Opitz syndrome (a disorder of cholesterol biosynthesis) [9,18]. Spastic diplegia may occur in arginase deficiency [19]. Dystonia may be a feature of mitochondrial disorders or organic acidurias after a metabolic crisis associated with damage to the basal ganglia [13]. (See ["Approach to the infant with hypotonia and weakness"](#) and see ["Clinical features and diagnosis of urea cycle disorders"](#)).

Myopathy – Myopathy and rhabdomyolysis can occur in lysosomal and nonlysosomal glycogen storage diseases, disorders of fatty acid oxidation, and mitochondrial disorders. Patients may complain of exercise intolerance, muscle pain, and cramps rather than weakness. (See ["Causes of metabolic myopathies"](#), see ["Approach to the metabolic myopathies"](#), and see ["Overview of disorders of glycogen metabolism"](#)).

Ataxia – Ataxia may be a manifestation of peroxisomal disorders, mitochondrial disorders, and lysosomal storage disorders. Ataxia associated with a dysplastic cerebellum is seen in congenital disorders of protein glycosylation. (See "[Peroxisomal disorders](#)", see "[Hereditary neuropathies associated with generalized disorders](#)", section on Mitochondrial disorders, and see "[Overview of the hereditary ataxias](#)", section on Mitochondrial ataxias and section on Sialidosis).

Neuropsychiatric – IEM may present with psychiatric or behavioral manifestations, as examples [[13,20](#)]:

- Self-injurious behavior: Lesch-Nyhan syndrome (See "[Hyperkinetic movement disorders in children](#)", section on Lesch-Nyhan syndrome)
- Increased activity and aggression in Sanfilippo syndrome and other mucopolysaccharidoses (See "[Clinical features and diagnosis of the mucopolysaccharidoses](#)")
- Personality changes, deteriorating school performance, depression, paranoia, or catatonia in Wilson disease (See "[Pathogenesis and clinical manifestations of Wilson's disease](#)")
- Psychosis may occur in adult Tay-Sachs disease, homocystinuria, the porphyrias, and purine disorders (See "[Acute intermittent porphyria](#)")

Gastrointestinal – Gastrointestinal presentations of IEM include recurrent episodes of vomiting or dehydration, poor feeding, failure to thrive, decreased gastrointestinal motility, hepatomegaly or hepatosplenomegaly, and jaundice [[9](#)].

Recurrent vomiting – Recurrent episodes of vomiting and dehydration (particularly if related to intake of protein or specific carbohydrates) are features of amino acid disorders, organic acidemias, and urea cycle disorders. (See "[Clinical features and diagnosis of urea cycle disorders](#)" and see "[Organic acidemias](#)").

Organomegaly – Hepatosplenomegaly and isolated splenomegaly occur primarily in lysosomal storage disorders [[15](#)], whereas isolated hepatomegaly is more typical of glycogen storage diseases and certain mitochondrial diseases. Associated clinical or laboratory features help to narrow the differential diagnosis.

Hepatomegaly with hypoglycemia and poor growth is suggestive of glucose-6-phosphatase deficiency (glycogen storage disease I, von Gierke disease), glycogen debrancher deficiency (glycogen storage disease III, Cori disease, Forbes disease), disorders of gluconeogenesis, or severe hyperinsulinism. (See "[Approach to hypoglycemia in infants and children](#)" and see "[Etiology of hypoglycemia in infants and children](#)")

Hepatomegaly with liver failure suggests hereditary fructose intolerance, galactosemia, tyrosinemia type 1, neonatal hemochromatosis, a mitochondrial disorder, or Wilson disease [[8,18](#)]. (See "[Etiology of hypoglycemia in infants and children](#)", see "[Clinical features and diagnosis of galactosemia](#)", see "[Disorders of tyrosine metabolism](#)", and see "[Causes of neonatal cholestasis](#)", section on Neonatal hemochromatosis).

Jaundice – Cholestatic jaundice may be a manifestation of galactosemia, alpha-1 antitrypsin deficiency, disorders of bile acid metabolism, transaldolase deficiency, peroxisomal disorders, Niemann-Pick disease, neonatal hemochromatosis, and congenital disorders of protein glycosylation [[18](#)]. (See "[Causes of neonatal cholestasis](#)", section on Metabolic/genetic diseases).

Cardiomyopathy – Hypertrophic or dilated cardiomyopathy may occur in several IEM and is typically related to impaired energy metabolism or storage material. Hypertrophic cardiomyopathy occurs in lysosomal acid maltase deficiency (GSD type II, Pompe disease) and in the mucopolysaccharidoses. Dilated cardiomyopathy can occur in fatty acid oxidation disorders, organic acidemias, and mitochondrial disorders (eg, disorders of oxidative phosphorylation). (See "[Causes of metabolic myopathies](#)" and see "[Approach to the metabolic myopathies](#)").

Dysmorphic features – Dysmorphic features may be present at birth or may develop with age in a number of IEM, including [[15,21,22](#)]:

- Peroxisomal disorders (eg, high forehead, large anterior fontanelle, hypoplastic supraorbital ridges, epicanthal folds, low and broad nasal bridge, high-arched palate and deformed ear lobes in Zellweger syndrome ([show picture 1](#)) (See "[Peroxisomal disorders](#)", section on Zellweger syndrome)
- Lysosomal storage diseases (eg, coarse facial features may be present at birth in mucopolipidosis II and GM1-gangliosidosis; in other mucopolysaccharidoses coarsening of the facial features develops with age) (See "[Clinical features and diagnosis of the mucopolysaccharidoses](#)")
- Homocystinuria due to cystathionine-beta-synthetase deficiency is characterized by a long face and lanky body habitus (Marfanoid phenotype)
- Smith-Lemli-Opitz syndrome (cleft-palate, congenital heart disease, hypospadias, polydactyly, syndactyly)

Abnormal odors – Abnormal odor of the patient's breath, urine, perspiration, saliva, or cerumen should prompt consideration of organic acidemias, amino acid disorders, urea cycle defects, and fatty acid oxidation disorders [[11,15,23](#)]. However, the majority of patients who have an unusual odor do not have an IEM.

Odors characteristic of selected disorders are listed below [[8,11,15,23](#)]:

- Burnt sugar, curry or maple syrup – Maple syrup urine disease
- Sweaty socks or cheese-like – Isovaleric acidemia
- Fruity, ammoniacal – Methylmalonic acidemia or propionic acidemia
- Mouse urine, musty – Phenylketonuria
- Cabbage-like, rotten eggs – Tyrosinemia
- Malt or hops – Methionine malabsorption
- Cat urine – 3-Methylcrotonic acidemia, 3-hydroxy3-methylglutaric aciduria
- Fish-like – Trimethylaminuria and [carnitine](#) excess

Ophthalmologic – Ophthalmologic presentations of IEM include cataracts, corneal opacities or clouding ([show picture 2](#)), cherry red spots ([show picture 3](#)), retinitis pigmentosa, and dislocated lenses ([show table 2](#)) [[8](#)].

Dermatologic – Dermatologic manifestations of IEM may include [[8](#)]:

- Rashes – Acrodermatitis enteropathica ([show picture 4](#)), biotinidase deficiency, methylmalonic acidemia, propionic acidemia. (See "[Organic acidemias](#)").
- Photosensitivity – Porphyrrias, Hartnup disease. (See "[Understanding the porphyrias](#)").
- Hyperkeratosis and ichthyosis – Tyrosinemia type II, Sjogren-Larsson syndrome, steroid sulfatase deficiency, multiple sulfatase deficiency, congenital defects of glycosylation, Refsum disease (adult form). (See "[Disorders of tyrosine metabolism](#)", section on Hereditary tyrosinemia)

type 2, see "[Sjögren-Larsson syndrome](#)", and see "[Peroxisomal disorders](#)", section on Refsum disease).

- Skin ulceration – Prolidase deficiency
- Skin nodules – Farber disease, congenital defects of glycosylation
- Angiokeratoma ([show picture 6A-6B](#)) – Fabry disease and other lysosomal storage diseases ([See "Clinical features and diagnosis of Fabry disease"](#))
- Pearly papules – Mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome) ([show picture 7](#)) [[24,25](#)]
- Hypopigmentation – Untreated phenylketonuria ([See "Overview of phenylketonuria"](#))

Hydrops fetalis – Nonimmune hydrops fetalis may occur in the following IEM ([show table 3](#)) [[26-28](#)]:

- Lysosomal storage diseases: Including, but not limited to Gaucher disease, mucopolysaccharidosis types IV and VII, GM1 gangliosidosis, Niemann-Pick Disease type C, Farber disease, infantile free sialic acid storage disease, sialidosis, galactosialidosis, mucopolipidosis type II (I cell disease) (see appropriate topic reviews)
- Neonatal hemochromatosis [[29](#)] ([See "Causes of neonatal cholestasis"](#), section on Neonatal hemochromatosis)
- Mitochondrial respiratory chain disorders [[30](#)]
- Congenital disorders of protein glycosylation [[31](#)]
- Glycogen branching enzyme deficiency (glycogen storage disease IV, Andersen disease) [[32](#)] ([See "Glycogen branching enzyme deficiency \(glycogen storage disease IV, Andersen disease\)"](#))
- RBC enzyme abnormalities (glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, pyruvate kinase deficiency, and glucose phosphate isomerase deficiency) ([See "Clinical manifestations of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency"](#) and [see "Pyruvate kinase deficiency"](#))

Urine changes – Abnormal urine color or odor may be suggestive of IEM ([show table 4](#)). Color changes may only be apparent after the urine stands for some time (permitting oxidation). This is particularly true for alkaptonuria, and in the era of flush toilets and disposable diapers, explains why the diagnosis is rarely made until later in life. ([See "Disorders of tyrosine metabolism"](#), section on Alkaptonuria).

LABORATORY PRESENTATIONS – The possibility of an IEM should be considered in infants, children, and adults who present with otherwise unexplained acid-base disorders, hyperammonemia, hypoglycemia, hematologic abnormalities, liver dysfunction, and renal disease, as discussed below. In some disorders, the laboratory abnormalities may be present only during an acute presentation.

Acid-base disorders – Acid-base disorders may occur in most types of IEM, with the exception of lysosomal storage diseases and peroxisomal disorders.

Metabolic acidosis usually is present in organic acidemias. Metabolic acidosis also may be present in amino acid disorders, disorders of pyruvate metabolism, mitochondrial disorders, and disorders of carbohydrate metabolism [[11](#)]. The metabolic acidosis in these disorders is usually accompanied by an increased anion gap. The anion gap results from the presence of abnormal metabolites, such as ketoacids, lactic acid, or the organic acid that is unable to be metabolized. Lactic acidosis caused by abnormal oxidative metabolism is a

frequent finding in mitochondrial disorders, glycogen storage disorders, and disorders of gluconeogenesis. Metabolic acidosis is uncommon in lysosomal storage and peroxisomal disorders and is not seen in urea cycle disorders.

A respiratory alkalosis is suggestive of hyperammonemia, which is a characteristic feature of urea cycle disorders [7]. The respiratory alkalosis is caused by hyperpnea, which is induced by hyperammonemia. Respiratory alkalosis also may occur in Leigh syndrome (a mitochondrial disorder) and other disorders associated with hyperammonemia.

Hyperammonemia – Hyperammonemia is a characteristic feature of the urea cycle defects and propionic and methylmalonic acidemias. It also may occur in other amino acid disorders (such as lysinuric protein intolerance) and fatty acid oxidation defects, and rarely in mitochondrial disorders or with hepatic dysfunction. Ammonia concentrations tend to be highest in urea cycle disorders (300 to 1000 micromol/L [5.1 to 17 mcg/mL]) and only moderately elevated or normal in organic acidemias. However ammonia can be normal in urea cycle disorders when the patient is not acutely ill and can be well over 1000 micromol/L (17 mcg/mL) in organic acidemias. Modest elevations occur rarely in mitochondrial disorders or with hepatic dysfunction. The ammonia concentration is usually normal in disorders of carbohydrate metabolism, lysosomal storage disorders, or peroxisomal disorders [11].

Hypoglycemia – Hypoglycemia typically occurs in disorders of ketogenesis, fatty acid oxidation disorders (such as medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency), some glycogen storage diseases, disorders of gluconeogenesis, and hereditary fructose intolerance (HFI). The hypoglycemia in glycogen storage diseases and organic acidemias usually is accompanied by ketosis, whereas no ketosis or inappropriately low ketone body production is more typical of disorders of ketogenesis and fatty acid oxidation disorders in which fatty acids cannot be converted to ketoacids in the liver. Patients with glycogen storage diseases may have increased plasma concentrations of lactate, pyruvate, triglycerides, and uric acid. (See "Causes of metabolic myopathies", see "Etiology of hypoglycemia in infants and children", and see "Overview of disorders of glycogen metabolism").

Hematologic abnormalities – Hematologic manifestations of the IEM may involve any or all of the cell lines, as described below [8]:

- Macrocytic anemia: Homocystinuria, methylmalonic acidemia, propionic acidemia, isovaleric acidemia, orotic aciduria, lysinuric protein intolerance (a disorder of amino acid transport), and Lesch-Nyhan syndrome. (See "Organic acidemias" and see "Hyperkinetic movement disorders in children", section on Lesch-Nyhan syndrome)
- Normocytic anemia – Neonatal hemochromatosis, disorders associated with severe liver failure, Wilson disease, porphyria, Wolman disease, methylmalonic acidemia, propionic acidemia, isovaleric acidemia, orotic aciduria, erythropoietic glycolytic enzyme deficiency (eg, pyruvate kinase, phosphofructokinase, glucose-6-phosphate dehydrogenase). (See appropriate topic reviews)
- Predominant or isolated neutropenia – Glycogen storage disease type Ib, lysinuric protein intolerance, congenital orotic aciduria, methylmalonic acidemia, propionic acidemia, isovaleric acidemia, mevalonic aciduria. (See "Glucose-6-phosphatase deficiency (glycogen storage disease I; von Gierke disease)" and see "Organic acidemias").
- Predominant thrombocytopenia – Cobalamin metabolism defect (Cbl C), methylmalonic acidemia, propionic acidemia, isovaleric acidemia. (See "Organic acidemias").
- Pancytopenia – Gaucher disease, methylmalonic acidemia, propionic acidemia, isovaleric acidemia, mevalonic aciduria, lysinuric protein intolerance. (See "Genetics; clinical manifestations; and diagnosis of Gaucher disease" and see "Organic acidemias").

Liver abnormalities – IEM may be associated with hyperammonemia and jaundice as described above. In addition, IEM that are associated with liver failure also may result in bleeding diathesis (eg, tyrosinemia, glutaric aciduria type I). (See "[Disorders of tyrosine metabolism](#)" and see "[Organic acidemias](#)", section on Glutaric aciduria type I).

Renal disease – Renal disease accompanies several IEM. The spectrum of renal disease may include [8.20]:

- Renal Fanconi syndrome: Tyrosinemia type I, cystinosis, mitochondrial respiratory chain disorders
- Renal tubular acidosis: Pyruvate carboxylase deficiency, methylmalonic aciduria, [carnitine palmitoyl transferase I deficiency](#)
- Nephrolithiasis: Cystinuria, gout and other purine disorders, hyperoxaluria, hereditary renal hypouricemia, Lesch-Nyhan syndrome
- Renal cysts: Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency, glutaric acidemia type II, neonatal carnitine palmitoyltransferase type II (CPT II) deficiency, peroxisomal disorders

SCREENING – Newborn screening programs screen all newborns for a specific set of IEM. The testing methods and disorders that are screened vary depending upon state. (See "[Newborn screening](#)").

Newborn screening programs increase the detection of IEM, but cannot be relied on exclusively. False-positive and false-negative screening tests occur, usually as a result of screening too early (ie, before adequate "challenge" with protein or carbohydrate), medications, and/or transfusions [6]. In addition, the results of the screening tests may not be available in the first few days of life, when some IEM may present. Improved detection depends upon a high index of suspicion, as discussed above.

SUMMARY

- Optimal outcome for children with inborn errors of metabolism (IEM) depends upon early recognition and prompt treatment at a center experienced with IEMs. Delay in diagnosis may result in acute metabolic decompensation, progressive neurologic injury, and death. (See "[Introduction](#)" above).
- Although newborn screening programs increase the detection of IEM, they cannot be relied upon exclusively. Improved detection depends upon a high index of suspicion. Metabolic diseases can present in newborns, infants, children, or adults. The onset and severity may be influenced by changes in dietary intake, fasting, dehydration, intercurrent illness, medications, strenuous activity, childbirth, trauma, or surgery. The signs vary depending upon the age and disorder. (See "[Overview](#)" above).
- The most important clue to an IEM in the neonate is deterioration after an initial period of well-being. Infants with IEM are not typically sick immediately at delivery. Older children and infants may present with recurrent episodes of metabolic decompensation. (See "[Acute decompensation](#)" above).
- Neurologic and gastrointestinal symptoms and signs often are present in older infants, children, and adolescents with IEM. Neurologic features of IEM include lethargy, coma, seizures, developmental delay or regression, peripheral neuropathy, abnormalities of tone, weakness,

ataxia, and neuropsychiatric manifestations. Exercise intolerance, muscle pain, or muscle cramps rather than weakness may be the presenting complaint in patients with metabolic myopathies

- Gastrointestinal presentations of IEM include recurrent episodes of vomiting, diarrhea, organomegaly, and jaundice. (See "[Neurologic](#)" above see "[Gastrointestinal](#)" above and see "[Approach to the metabolic myopathies](#)").
- Laboratory presentations of IEM include acid-base disorders, hyperammonemia, hypoglycemia, anemia, neutropenia, thrombocytopenia, and abnormalities of liver function (eg, hyperbilirubinemia, elevated transaminases, coagulopathy). (See "[Laboratory presentations](#)" above).

REFERENCES

1. Garrod, AE. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. *Lancet* 1902; 2:1616.
2. Bearn, AG, Miller, ED. Archibald Garrod and the development of the concept of inborn errors of metabolism. *Bull Hist Med* 1979; 53:315.
3. [Ellaway, CJ, Wilcken, B, Christodoulou, J. Clinical approach to inborn errors of metabolism presenting in the newborn period. *J Paediatr Child Health* 2002; 38:511.](#)
4. [Applegarth, DA, Toone, JR, Lowry, RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics* 2000; 105:e10.](#)
5. [Sanderson, S, Green, A, Preece, MA, Burton, H. The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. *Arch Dis Child* 2006; 91:896.](#)
6. Weiner, DL. Metabolic Emergencies. In: *Textbook of Pediatric Emergency Medicine*, 5th ed, Fleisher, GR, Ludwig, S, Henretig, FM (Eds), Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2006. p.1193.
7. [Maestri, NE, Clissold, D, Brusilow, SW. Neonatal onset ornithine transcarbamylase deficiency: A retrospective analysis. *J Pediatr* 1999; 134:268.](#)
8. Saudubray, JM, Chappentier, C. Clinical phenotypes: Diagnosis/algorithms. In: *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed, Scriver, CR, Beaudet, AL, Sly, WS, Valle, D (Eds), McGraw-Hill, New York, 2001. p. 1327.
9. [Leonard, JV, Morris, AA. Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth. *Acta Paediatr* 2006; 95:6.](#)
10. [Lindor, NM, Karnes, PS. Initial assessment of infants and children with suspected inborn errors of metabolism. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:987.](#)
11. [Wappner, RS. Biochemical diagnosis of genetic diseases. *Pediatr Ann* 1993; 22:282.](#)
12. [Calvo, M, Artuch, R, Macia, E, et al. Diagnostic approach to inborn errors of metabolism in an emergency unit. *Pediatr Emerg Care* 2000; 16:405.](#)
13. [Cleary, MA, Green A. Developmental delay: when to suspect and how to investigate for an inborn error of metabolism. *Arch Dis Child* 2005; 90:1128.](#)
14. Barnes, PM, Wheldon, DB, Eggerding, C, et al. Hyperammonaemia and disseminated herpes simplex infection in the neonatal period. *Lancet* 1982; 1:1362.
15. [Burton, BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics* 1998; 102:e69.](#)

16. Torres, OA, Miller, VS, Buist, NM, Hyland, K. Folinic acid-responsive neonatal seizures. J Child Neurol 1999; 14:529.
17. Curry, CJ, Stevenson, RE, Aughton, D, et al. Evaluation of mental retardation: recommendations of a Consensus Conference: American College of Medical Genetics. Am J Med Genet 1997; 72:468.
18. De Vivo, DC, DiMauro, S. Hereditary and acquired types of myopathy. In: Oski's Pediatrics. Principles and Practice, 3rd ed, McMillan, JA, DeAngelis, CD, Feigin, RD, Warshaw, JB (Eds), Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, 1999. p. 1971.
19. Scheuerle, AE, McVie, R, Beaudet, AL, Shapira, SK. Arginase deficiency presenting as cerebral palsy. Pediatrics 1993; 91:995.
20. Wappner, RS, Hainline, BE. Introduction to inborn errors of metabolism. In: Oski's Pediatrics. Principles and Practice, 4th ed, McMillan, JA, Feigin, RD, DeAngelis, C, Jones, MD (Eds), Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2006. p. 2145.
21. Cormier-Daire, V, Rustin, P, Rotig, A, et al. Craniofacial anomalies and malformations in respiratory chain deficiency. Am J Med Genet 1996; 66:457.
22. von Kleist-Retzow, JC, Cormier-Daire, V, Viot, G, et al. Antenatal manifestations of mitochondrial respiratory chain deficiency. J Pediatr 2003; 143:208.
23. Mace, JW, Goodman, SI, Centerwall, WR, Chinnock, RF. The child with an unusual odor. A clinical resume. Clin Pediatr (Phila) 1976; 15:57.
24. Demitsu, T, Kakurai, M, Okubo, Y, et al. Skin eruption as the presenting sign of Hunter syndrome IIB. Clin Exp Dermatol 1999; 24:179.
25. Prystowsky, SD, Maumenee, IH, Freeman, RG, et al. A cutaneous marker in the Hunter syndrome a report of four cases. Arch Dermatol 1977; 113:602.
26. Van Maldergem, L, Jauniaux, E, Fourneau, C, Gillerot, Y. Genetic causes of hydrops fetalis. Pediatrics 1992; 89:81.
27. Stone, DL, Sidransky E. Hydrops fetalis: lysosomal storage disorders in extremis. Adv Pediatr 1999; 46:409.
28. Kattner, E, Schafer, A, Harzer, K. Hydrops fetalis: manifestation in lysosomal storage diseases including Farber disease. Eur J Pediatr 1997; 156:292.
29. Wisser, J, Schreiner, M, Diem, H, Roithmeier, A. Neonatal hemochromatosis: a rare cause of nonimmune hydrops fetalis and fetal anemia. Fetal Diagn Ther 1993; 8:273.
30. Fayon, M, Lamireau, T, Bioulac-Sage, P, et al. Fatal neonatal liver failure and mitochondrial cytopathy: an observation with antenatal ascites. Gastroenterology 1992; 103:1332.
31. de Koning, TJ, Toet, M, Dorland, L, et al. Recurrent nonimmune hydrops fetalis associated with carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. J Inher Metab Dis 1998; 21:681.
32. Alegria, A, Martins, E, Dias, M, et al. Glycogen storage disease type IV presenting as hydrops fetalis. J Inher Metab Dis 1999; 22:330.

GRAPHICS

Selected lysosomal storage disorders

Mucopolysaccharidoses (MPS)

MPS IH (Hurler)
MPS IH/S (Hurler-Scheie)
MPS IS (Scheie)
MPS II (Hunter)
MPS III (Sanfillippo)
MPS IV (Morquio)
MPS VI (Maroteaux-Lamy)
MPS VII (Sly)
MPS IX (Natowicz)

Sphingolipidoses

GM1-gangliosidosis
GM2 gangliosidosis type 1 (Tay-Sachs)
GM2 gangliosidosis type 2 (Sandhoff)
Fabry disease
Farber disease
Gaucher disease
Niemann-Pick disease
Krabbe disease
Metachromatic leukodystrophy

Oligosaccharidoses (glycoproteinoses)

Galactosialidosis
Fucosidosis types
Mannosidosis
Aspartylglucosaminuria

Mucopolipidosis

Mucopolipidosis type I (Sialidosis)
Mucopolipidosis type II (I-cell)*
Mucopolipidosis type III (pseudo-Hurler)*
Mucopolipidosis type IV (Sialolipidosis)

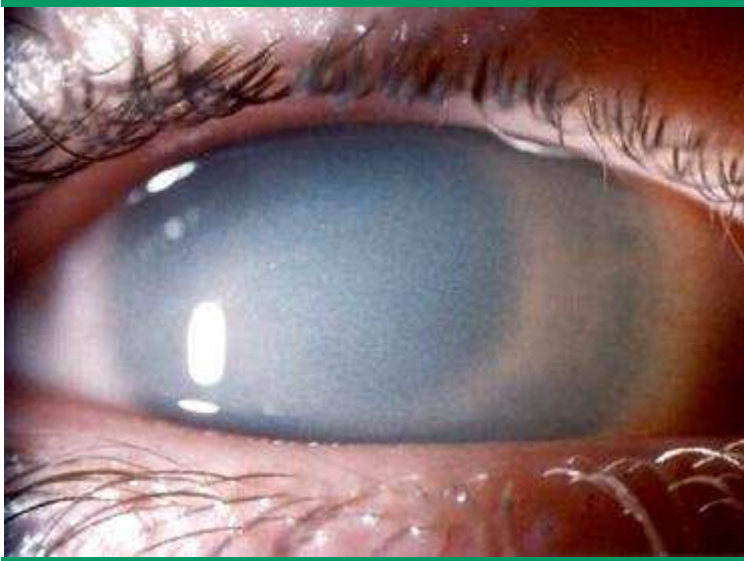
* These disorders are caused by the same enzyme deficiency (N-acetylglucosamyl phosphotransferase).

Four patients with Zellweger (cerebrohepatorenal syndrome)



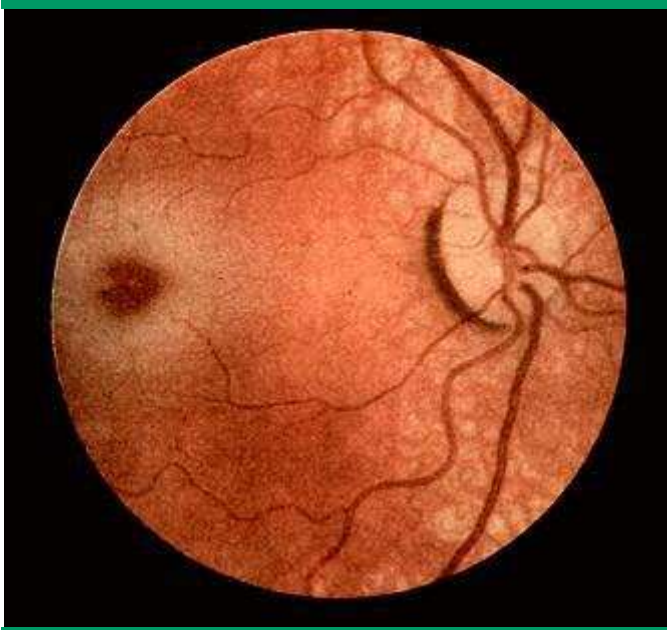
Note the high forehead, epicanthal folds, and hypoplasia of supraorbital ridges and midface.
Courtesy of Hans Zellweger, MD. Reproduced with permission from: Behrman, RE, Kliegman, RM, Jenson, HB (Eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 17th Edition, Saunders 2004. p.439. Copyright © 2004 Elsevier.

MPS I H/S, corneal clouding



The eye in a 17-year-old male with Hurler-Scheie syndrome. Severe grainy corneal clouding is apparent. *Courtesy of Emil Kakkis, MD, PhD.*

Macular cherry red spot



Sphingolipids accumulate in the retinal ganglion cells in the perifoveal area of patients with sphingolipidoses causing the perifoveal area to appear pale. The fovea, which has no ganglion cells, retains its "cherry red" color. *Courtesy of Robert P Cruse, DO.*

Ophthalmologic findings in inborn errors of metabolism, according to age of onset

Finding/ Age of onset	Related disorders
Cataract	
Birth	Lowe-syndrome, peroxisomal biogenesis defects, Cockayne syndrome, sorbitol dehydrogenase deficiency
1 week to 1 month	Galactosemia, peripheral epimerase deficiency, 3-phosphoglycerate dehydrogenase deficiency, congenital defects of glycosylation
1 month to 1 year	Galactokinase deficiency, galactitol or sorbitol accumulation, sialidosis, mitochondrial disorders, mevalonic aciduria
1 to 15 years	Dominant hyperferritinemia, Wilson disease, lysinuric protein intolerance
Corneal opacity	
3 to 12 months	Tyrosinosis type II, cystinosis, I-cell disease, mucopolysaccharidosis type I, type VI, steroid sulfatase deficiency
1 to 6 years	Mucopolysaccharidosis type IV, alpha mannosidosis, Tangier disease
>6 years	Fabry disease, galactosialidosis, Wilson disease
Cherry red spot	
Neonates	GM1 gangliosidosis, galactosialidosis (early infantile form), Niemann-Pick disease type IA
3 to 12 months	Galactosialidosis (late infantile form), Tay-Sachs disease, Sandhoff disease
>6 years	Sialidosis type I, Galactosialidosis (juvenile form)
Retinitis pigmentosa	Abetalipoproteinemia, Ceroid lipofuscinosis, peroxisomal disorders, congenital defects of glycosylation, mitochondrial disorders
Dislocated lens	Homocystinuria, sulfite oxidase deficiency, molybdenum cofactor deficiency

Adapted from Saudubray, JM, Chappentier, C. Clinical phenotypes: Diagnosis/algorithms. In: Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed, Scriver, CR, Beaudet, AL, Sly, WS, Valle, D (Eds), McGraw-Hill, New York, 2001. p. 1327.

Acrodermatitis enteropathica



Acrodermatitis enteropathica in an infant. Moist erythematous plaques are present on the cheeks and buttocks. The buttock lesions are typically symmetric. *Courtesy of Robert Sidbury, MD.*

Angiokeratomas

Angiokeratomas are distributed in a typical symmetrical fashion on the torso



Reproduced with permission from: Cho, ME, Kopp, JB. Fabry disease in the era of enzyme replacement therapy: a renal perspective. Pediatr Nephrol 2004; 19:583. Copyright © 2004 Springer Science and Business Media.

Higher power view demonstrates the elevated papules



Reproduced with permission from: Cho, ME, Kopp, JB. Fabry disease in the era of enzyme replacement therapy: a renal perspective. Pediatr Nephrol 2004; 19:583. Copyright © 2004 Springer Science and Business Media.

Hunter syndrome rash



Papular rash across the shoulders of a six-year-old boy with MPS II, Hunter syndrome. *Courtesy of Ed Wraith, MD.*

Metabolic causes of hydrops

MPS VII (Sly Disease)
MPS IVA (Morquio type A)
Mucopolipidosis I (Sialidosis)
Mucopolipidosis II (I-Cell Disease)
Gaucher Disease
Niemann-Pick C
Farber Disease
GM1 Gangliosidosis
Sialic Acid Storage Disease
Primary Carnitine Deficiency
Fumarase Deficiency
Respiratory Chain Disorders
Congenital Disorders of Protein Glycosylation
Neonatal Haemochromatosis
Zellweger
GSD IV
Deficiencies of Red Cell Glycolytic/Pentose Phosphate Pathway Enzymes (eg, G6PDH Deficiency, Pyruvate Kinase Deficiency)

Courtesy of V Reid Sutton, MD.

Urinary clues to inborn errors of metabolism

	Potential disorder
Urine color	
Black (upon standing/oxidation)	Homogentisic aciduria (alkaptonuria)
Blue	Tryptophan malabsorption
Pink	Disorders with hematuria, kidney stone formation
Port wine (upon standing/oxidation)	Porphyrias
Yellow-orange	Disorders with increased uric acid
Urine odor*	
Acrid, sweaty feet	Glutaric acidemia II
Cabbage	Tyrosinemia
Fishy	Trimethylaminuria, dimethylglycinuria
Maple syrup, curry	Maple syrup urine disease
Mousy	Phenylketonuria
Sweaty feet	Isovaleric acidemia
Sweet	Beta-ketothiolase deficiency
Swimming pool	Hawkinsinuria

* Only in acute phases or depending on food intake.

Clinical features and diagnosis of urea cycle disorders

INTRODUCTION — The urea cycle is the metabolic pathway that transforms nitrogen to urea for excretion from the body ([show figure 1](#)). Deficiency of an enzyme in the pathway causes a urea cycle disorder (UCD). The urea cycle disorders are:

- Carbamyl phosphate synthetase I (CPSI) deficiency (OMIM #237300)
- Ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency (OMIM #311250)
- Argininosuccinate synthetase (ASS) deficiency (also known as classic citrullinemia or type I citrullinemia, CTLN1, OMIM #215700)
- Argininosuccinate lyase deficiency (ASL, also known as argininosuccinic aciduria, OMIM #207900)
- N-acetyl glutamate synthetase (NAGS) deficiency (OMIM#237310)
- Arginase deficiency (OMIM #207800)

UCDs, except for arginase deficiency, result in hyperammonemia and life-threatening metabolic decompensations in infancy. Survivors of the metabolic decompensation frequently have severe neurologic injury. Prompt recognition and treatment are needed to improve outcome.

An overview of the clinical features and diagnosis of urea cycle disorders will be presented below. The management of urea cycle disorders is discussed separately. ([See "Management of urea cycle disorders"](#)).

EPIDEMIOLOGY — UCDs occur in approximately 1 in 8,200 live births [[1](#)].

PATHOPHYSIOLOGY — The urea cycle converts nitrogen from peripheral (muscle) and enteral sources (protein ingestion) into urea that is water soluble and can be excreted. Two moles of nitrogen, one from ammonia and one from aspartate, are converted to urea in each cycle ([show figure 1](#)). Ammonia nitrogen derives from circulating amino acids, mostly [glutamine](#) and alanine. Aspartate is a substrate for argininosuccinic acid synthesis.

Deficiencies in the first four enzymes of the cycle (CPSI, OTC, ASS, or ASL) or in NAGS, the co-factor in N-acetylglutamate production, result in accumulations of ammonia and the precursor metabolites. Because one CPS isoform (CPSI), NAGS, and OTC are located in mitochondria, primary mitochondrial disease secondarily may affect urea cycle activity.

GENETICS — The inheritance pattern of all the UCDs except OTC deficiency (which is X-linked) is autosomal recessive. Thus, the recurrence risk for parents of an affected child (except OTC deficiency) is 25 percent. ([See "Etiology of birth defects"](#)).

Because inheritance of OTC is X-linked, all female offspring of a male OTC deficient parent will carry an OTC mutation, and 50 percent of all offspring (male and female) from a female OTC deficient parent will carry the mutation. Hemizygous males usually are more severely affected than are females. Approximately 10 percent of female carriers of OTC become symptomatic. The clinical severity in affected females depends upon the pattern of X-inactivation in the liver (also known as lyonization) and ranges from asymptomatic to almost as severe as in that of an affected male [[2-4](#)].

CLINICAL FEATURES — Most affected patients present as newborns, although those with a partial

enzyme deficiency may become symptomatic later in childhood or as adults.

Typical presentation — UCDs typically present in term newborns who appears well for the first 24 to 48 hours after birth. The infant becomes symptomatic after feeding has started because human milk or infant formula provides a protein load. Initial signs include somnolence and poor feeding, usually followed by vomiting, lethargy, and coma [5,6], a presentation that is identical to that of an infant with sepsis. However, the absence of risk factors for sepsis and a nondiagnostic sepsis evaluation should prompt consideration of a metabolic disorder [7].

A common early sign in newborns with hyperammonemia is central hyperventilation leading to respiratory alkalosis. Hyperventilation is thought to result from cerebral edema caused by the accumulation of ammonia and other metabolites [8]. Increasing cerebral edema also may result in abnormal posturing and progressive encephalopathy with hypoventilation and respiratory arrest. Approximately 50 percent of infants with severe hyperammonemia have seizures [1].

Affected patients have a lifelong risk of metabolic decompensation with hyperammonemia. Metabolic decompensation usually occurs during episodes of increased catabolism, such as intercurrent infections (eg, gastroenteritis, otitis media), fasting, surgery, or trauma.

Atypical presentation — Patients who have partial enzyme deficiencies, such as female carriers of OTC deficiency, may have atypical presentations after the newborn period [2,3]. This delayed presentation is most common with partial OTC deficiency, although it also occurs with partial activity of all urea cycle enzymes.

Some patients with partial urea cycle enzyme deficiency present with chronic vomiting, developmental delay, seizure disorder, or psychiatric illness [9]. Others may develop symptoms (eg, headache, vomiting, lethargy, ataxia) following increased protein intake or during periods of catabolic stress (eg, viral illness, pregnancy) [2,3]. These patients tend to prefer vegetarian diets because dietary protein intake often is associated with headache. Still others present with laboratory abnormalities. There is emerging clinical evidence that UCDs may be complicated by hepatic dysfunction characterized by elevation of liver enzymes, coagulopathy, and histologic evidence of glycogenoses [10,11].

In patients with partial urea cycle enzyme deficiency, hyperammonemia may be chronic or recur only during metabolic decompensations associated with catabolic stress [12,13]. It is important to consider a UCD in patients who have recurrent metabolic decompensations and to measure plasma ammonia concentration at the time of decompensation since ammonia may be normal during healthy periods [13]. (See "Laboratory evaluation" below).

LABORATORY EVALUATION — The laboratory hallmark of a UCD is an elevated plasma ammonia concentration. Additional testing is used to identify the specific enzyme deficiency.

Ammonia — The plasma ammonia concentration can be measured in an arterial or venous blood sample. Measurement from a capillary blood sample is not reliable. Blood should be collected in chilled tubes with ammonia-free sodium heparin (green top) or EDTA (purple top), placed on ice, and delivered rapidly to the laboratory. Ammonia levels can be elevated falsely by hemolysis, delayed processing, and exposure to room temperature.

Normal values for ammonia concentration can be higher in newborns than in older children or adults. In newborns, levels are affected by gestational and postnatal age. In one study, the mean plasma ammonia concentration of healthy term infants at birth was 45 ± 9 micromol/L; the upper limit of normal was 80 to 90 micromol/L [14]. Initial values in preterm infants less than 32 weeks gestation were higher (mean 71 ± 26 micromol/L), but declined to term levels by seven days. Normal values in children older than one month and adults are less than 50 and 30 micromol/L, respectively.

If the plasma ammonia concentration is greater than 100 to 150 micromol/L, further testing is performed to establish a diagnosis. Initial tests include arterial pH and carbon dioxide tension, serum lactate, serum glucose, serum electrolytes to calculate the anion gap, plasma amino acids, and urine organic acids and orotic

acid. An elevated plasma ammonia concentration combined with normal blood glucose and anion gap strongly suggests a UCD.

Additional plasma and urine should be frozen for future diagnostic tests. These samples may be useful to identify metabolic disorders in patients who have mild hyperammonemia and biochemical abnormalities during an acute illness and normal values when they appear well.

Diagnostic studies — Quantitative plasma amino acid analysis is helpful to differentiate among UCDs (show figure 2) [6]. Citrulline concentration is increased in ASS and ASL deficiencies; argininosuccinic acid is absent in the former and elevated in the latter.

Citrulline is absent or low in CPSI, OTC, or NAGS deficiencies; arginine also is low and glutamine is increased in these disorders. If citrulline is absent, urine orotic acid measurement may differentiate OTC and CPS deficiencies [5]. Orotic acid usually is increased to more than 1000 micromol/mol creatinine (normal, 1 to 11 micromol/mol creatinine) in the former and is low in the latter.

Enzyme analysis — The diagnosis of a specific UCD is confirmed by enzyme analysis of tissue samples, as follows:

- Liver biopsy: CPSI, OTC, and NAGS deficiencies
- Fibroblasts from skin biopsy: ASS and ASL deficiencies
- Red blood cells: arginase deficiency

Enzyme activity must be interpreted carefully. Measured enzyme activity does not always correlate with residual *in vivo* activity or with phenotypic severity because most *in vitro* assays are performed with excess substrate. In addition, in the X-linked disorder OTC deficiency, the level of OTC activity measured in a liver biopsy may be normal in an affected female, depending upon the pattern of X-inactivation in the liver.

Specialized testing — Special techniques available in a research setting may be useful to detect abnormalities in patients with UCDs, especially those with partial enzyme deficiencies who have normal laboratory values during asymptomatic periods.

The measurement of urinary excretion of orotic acid after administration of allopurinol is one such technique that was used to detect women who were carrier of a mutant OTC allele [15,16]. However, mild cases may have minimal elevations, and increased excretion may occur in mitochondrial disease, limiting the value of this test [17-19].

The use of isotopes *in vivo* is another specialized technique that can be employed to assess altered urea cycle activity [19,20]. In one report, stable isotopes were used to measure rates of total body urea synthesis and nitrogen flux (which assesses urea cycle activity); these studies detected patients with complete and partial enzyme deficiencies and asymptomatic carriers, and results correlated with clinical severity [20].

DNA mutation analysis — DNA mutation testing is available only for OTC deficiency and should be performed when OTC deficiency is suspected. More than 150 mutations, most of which are single-base substitutions, have been reported [21]. Detection of a pathogenic mutation in an asymptomatic patient may preclude the need for a liver biopsy to confirm the diagnosis. Failure to detect a pathogenic mutation does not exclude the diagnosis.

Prenatal testing — Prenatal testing can be performed for OTC deficiency by DNA analysis if the mutation is known; if an extended sibship is available, linkage analysis can be used. DNA linkage testing also can be used to detect CPSI deficiency.

For other disorders, prenatal diagnosis may be available by biochemical testing. ASS and ASL enzyme activity can be measured directly in amniocytes and chorionic villus cells. Elevated citrulline and

argininosuccinic acid can be measured in amniotic fluid. CPSI and OTC can be measured in fetal liver.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS — The differential diagnosis of neonatal hyperammonemia includes a limited number of disorders, discussed below [5]. Distinguishing features of UCDs include very high ammonia levels, which can be greater than 1000 micromol/L, in contrast to other etiologies in which ammonia rarely is higher than 200 to 300 micromol/L [7]. Other findings that suggest a UCD are normal blood glucose, normal anion gap, and respiratory alkalosis.

Primary genetic causes of hyperammonemia include organic acidemias, fatty acid oxidation defects, and disorders of pyruvate metabolism [22].

- Hyperammonemia in organic acidemias results from inhibition of one of the urea cycle enzymes, most likely CPSI [22]. Patients with these disorders typically have metabolic acidosis and/or ketotic hypoglycemia. (See "[Overview of the classification of inborn errors of metabolism](#)" see "[Presenting features of inborn errors of metabolism](#)" see "[Organic acidemias](#)" and see "[Approach to hypoglycemia in infants and children](#)").
- Fatty acid oxidation defects can cause hyperammonemia, but affected children typically have nonketotic hypoglycemia and present later in infancy. (See "[Overview of the evaluation of inborn errors of metabolism in children](#)" and see "[Causes of metabolic myopathies](#)").
- In disorders of pyruvate metabolism, lactic acidemia usually accompanies the elevated ammonia concentration. (See "[Overview of the evaluation of inborn errors of metabolism in children](#)" and see "[Presenting features of inborn errors of metabolism](#)").

Hyperornithinemia, hyperammonemia, homocitrullinemia (HHH syndrome, OMIM #238970) is a rare cause of hyperammonemia. It is caused by impaired transport of ornithine, a basic amino acid, across the inner mitochondrial membrane [23,24], which leads to functional impairment of the urea cycle and elevated plasma concentrations of ornithine, ammonia, and citrulline ([show figure 1](#)). Affected newborns typically present with lethargy, muscular hypotonia, and seizures. If untreated, death occurs within the first few days. The majority of survivors have pyramidal tract signs, with spastic paraparesis [23,25]. Most have myoclonic seizures, ataxia, and mental retardation. A milder form of the disorder has been reported in adults, who become symptomatic following protein rich meals [23,24].

Transient hyperammonemia of the newborn (THAN) is an unusual cause of hyperammonemia. This condition may be distinguished from UCDs by its clinical features. In one report, patients with THAN had lower birth weight and gestational age, earlier presentation of hyperammonemia, and more respiratory distress than did those with UCDs [26].

Causes of hyperammonemia that are not genetic include severe dehydration and liver failure. However, the plasma ammonia level typically is less than 100 to 200 micromol/L in dehydration and returns to normal with volume replacement. Hyperammonemia usually is seen late in the course of severe hepatocellular damage.

REFERENCES

Brusilow, SW, Maestri, NE. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv Pediatr* 1996; 43:127.

Brusilow, SW, Horwich. Urea cycle enzymes. In: Scriver, CR, Beaudet, AL, Sly, WS, Valle, D (Eds), *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed, McGraw-Hill, New York 2001.

p.1909.

Leonard, JV, Morris, AA. Urea cycle disorders. *Semin Neonatol* 2002; 7:27.

Maestri, NE, Brusilow, SW, Clissold, DB, Bassett, SS. Long-term treatment of girls with ornithine transcarbamylase deficiency. *N Engl J Med* 1996; 335:855.

Burton, BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics* 1998; 102:E69.

Summar, M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001; 138:S30.

Maestri, NE, Clissold, D, Brusilow, SW. Neonatal onset ornithine transcarbamylase deficiency: A retrospective analysis. *J Pediatr* 1999; 134:268.

Butterworth, RF. Effects of hyperammonaemia on brain function. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21 Suppl 1:6.

Maestri, NE, Lord, C, Glynn, M, et al. The phenotype of ostensibly healthy women who are carriers for ornithine transcarbamylase deficiency. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77:389.

Iorio, R, Sepe, A, Giannattasio, A, et al. Hypertransaminasemia in childhood as a marker of genetic liver disorders. *J Gastroenterol* 2005; 40:820.

Miles, L, Heubi, JE, Bove, KE. Hepatocyte glycogen accumulation in patients undergoing dietary management of urea cycle defects mimics storage disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40:471.

Arn, PH, Hauser, ER, Thomas, GH, et al. Hyperammonemia in women with a mutation at the ornithine carbamoyltransferase locus. A cause of postpartum coma. *N Engl J Med* 1990; 322:1652.

Tuchman, M, Yudkoff, M. Blood levels of ammonia and nitrogen scavenging amino acids in patients with inherited hyperammonemia. *Mol Genet Metab* 1999; 66:10.

Usmani, SS, Cavaliere, T, Casatelli, J, Harper, RG. Plasma ammonia levels in very low birth weight preterm infants. *J Pediatr* 1993; 123:797.

Hauser, ER, Finkelstein, JE, Valle, D, Brusilow, SW. Allopurinol-induced orotidinuria. A test for mutations at the ornithine carbamoyltransferase locus in women. *N Engl J Med* 1990; 322:1641.

Burlina, AB, Ferrari, V, Dionisi-Vici, C, et al. Allopurinol challenge test in children. *J Inherit Metab Dis* 1992; 15:707.

Bonham, JR, Guthrie, P, Downing, M, et al. The allopurinol load test lacks specificity for primary urea cycle defects but may indicate unrecognized mitochondrial disease. *J Inherit Metab Dis* 1999; 22:174.

Ahrens, MJ, Berry, SA, Whitley, CB, et al. Clinical and biochemical heterogeneity in females of a large pedigree with ornithine transcarbamylase deficiency due to the R141Q mutation. *Am J Med Genet* 1996; 66:311.

Scaglia, F, Zheng, Q, O'Brien, WE, et al. An integrated approach to the diagnosis and prospective management of partial ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatrics* 2002; 109:150.

Lee, B, Yu, H, Jahoor, F, et al. In vivo urea cycle flux distinguishes and correlates with phenotypic severity in disorders of the urea cycle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:8021.

McCullough, BA, Yudkoff, M, Batshaw, ML, et al. Genotype spectrum of ornithine transcarbamylase deficiency: correlation with the clinical and biochemical phenotype. *Am J Med Genet* 2000; 93:313.

Walser, M, Stewart, PM. Organic acidaemia and Hyperammonaemia: review. *J Inherit Metab Dis* 1981; 4:177.

Salvi, S, Santorelli, FM, Bertini, E, et al. Clinical and molecular findings in hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. *Neurology* 2001; 57:911.

Camacho, JA, Obie, C, Biery, B, et al. Hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria syndrome is caused by mutations in a gene encoding a mitochondrial ornithine transporter. *Nat Genet* 1999; 22:151.

Lemay, JF, Lambert, MA, Mitchell, GA, Vanasse, M. Hyperammonemia-hyperornithinemia-homocitrullinuria syndrome: neurologic, ophthalmologic, and neuropsychologic examination of six patients. *J Pediatr* 1992; 121:725.

Hudak, ML, Jones, MD, Brusilow, SW. Differentiation of transient hyperammonemia of the newborn and urea cycle enzyme defects by clinical presentation. *J Pediatr* 1985; 107:712.

Drugs and the liver: Metabolism and mechanisms of injury

Drug hepatotoxicity accounts for approximately 2 to 5 percent of patients requiring hospitalization for jaundice, and 10 percent of cases of hepatitis in all adults and more than 40 percent in patients older than 50 [1]. The overall incidence is between one in 10,000 to 100,000 [2-4]. Drug hepatotoxicity is also the most common cause of acute liver failure in the United States [5,6]. Hepatotoxicity can occur with many drugs by a variety of mechanisms. Thus, a high index of suspicion is important for establishing the diagnosis.

The metabolism of drugs by the liver and the mechanisms by which drugs might injure the liver will be reviewed here. The different clinical patterns of drug-induced hepatotoxicity are discussed separately. (See "[Drugs and the liver: Patterns of hepatotoxicity](#)").

ROLE OF THE LIVER IN DRUG METABOLISM — The liver is responsible for concentrating and metabolizing the majority of drugs and toxins that are introduced into the body. These compounds are processed by a variety of soluble and membrane-bound enzymes, especially those related to the hepatocyte endoplasmic reticulum. Each drug has its specific enzyme disposal pathway(s) of biotransformation involving one or more of these enzyme systems. Genetic variation in drug metabolism may predispose to the development of particular drug toxicity in some individuals.

Most drugs and toxins are filtered by the kidney or excreted in bile; both pathways require the drugs to be water soluble. The majority of oral drugs absorbed from the gastrointestinal tract are lipophilic and water-insoluble. They are rendered water-soluble by hepatic metabolism and thus more easily excreted. Exogenous products are hepatically metabolized mainly via two mechanisms: phase I and phase II reactions ([show figure 1](#)) [7].

Phase I reactions — During phase I metabolism, polar groups are added to lipophilic molecules by oxidation, reduction, or hydrolysis to facilitate water-solubility. This group of reactions is catalyzed predominantly by the cytochrome P450 superfamily of mixed function oxidases (CYP) [8-11]. These membrane-bound hemoproteins are composed of an apoprotein and a heme prosthetic group (oxidizing center) and work in conjunction with NADPH.

The majority of the CYP family is located on the cytoplasmic side of the membrane of the endoplasmic reticulum of the centrilobular (zone 3) hepatocytes. Over 30 isoforms have been identified, and they are grouped into families (CYP 1-10) and subfamilies (eg, CYP2E1) [8,9]. CYP4 through 10 are often highly specific for the metabolism of endogenous compounds and are not inducible by exogenous compounds [12]. Three families (CYP1, CYP2, and CYP3) are believed to be the most important for hepatic metabolism of exogenous drugs and toxins [13-15]. The majority of drugs and toxins (such as [cyclosporine](#), [erythromycin](#), [ketoconazole](#), [lidocaine](#), [phenobarbital](#), and [phenytoin](#)) are metabolized by the CYP3A subfamily [16-18].

CYP activity — Cytochrome activity varies considerably depending in part upon the concentration of the enzymes and their degree of induction by exogenous factors (see "[Factors affecting phase I and II reactions](#)" below). Factors that alter the activity of an enzyme have the potential to increase the toxicity of a compound (either by reducing its conversion to nontoxic metabolites or by increasing its conversion to toxic metabolites) or to decrease its therapeutic effectiveness (eg, by increasing the rate of metabolism of active drug) [19].

In some cases, alternate detoxification routes may become overloaded, leading to the development of hepatotoxicity. This may in part explain why some drugs (such as [acetaminophen](#)) are not toxic in normal therapeutic doses but are toxic when increased amounts are ingested. (See "[Pathophysiology and diagnosis of acetaminophen \(paracetamol\) poisoning](#)" and see "[Acetaminophen \(paracetamol\) poisoning in adults](#)").

Phase II reactions — Following phase I metabolism, most compounds are still insufficiently hydrophilic for excretion and require further metabolism. As a general rule, phase II reactions result in the formation of readily excretable, nontoxic substances [7,18].

In these reactions, the drug or its metabolite is conjugated to a large water-soluble polar group, such as glucuronic acid, sulfate, acetate, glycine, glutathione, or a methyl group ([show figure 1](#)). These processes take place predominantly within the hepatocyte cytoplasm via the UDP-glucuronyl transferases,

sulfotransferases, and glutathione S-transferases. Glucuronidation and sulfation can occur directly with the parent compound or with a metabolite formed by a phase I reaction. The effect of glucuronidation or sulfation is most commonly a decrease in pharmacologic activity with enhanced clearance of the compound (eg, acetaminophen, furosemide, and bilirubin). These enzymes are rarely responsible for toxic metabolite formation, and their nontoxic products are generally ready for excretion [20]. However, exceptions occur with specific drugs such as glucuronidation of morphine (which leads to increased analgesic potency) and sulfation of minoxidil (which is required for its antihypertensive effect).

Factors affecting phase I and II reactions — Several factors can alter the activity of either phase I or phase II reactions and influence drug metabolism including:

Diet — Induction of CYP enzymes has been observed with the ingestion of Brussels sprouts, cabbage, cruciferous vegetables (such as broccoli), and charcoal-broiled beef [21-23]. In contrast, grapefruit juice inhibits CYP3A activity, primarily acting on the intestinal form of the enzyme [24,25].

Chronic alcohol ingestion increases the activity of CYP2E1 two-fold and depletes glutathione levels, resulting in diminished protection by this compound against toxic metabolites [26,27]. Among the drugs that have increased hepatotoxicity when associated with alcohol intake are acetaminophen, isoniazid, cocaine, methotrexate, and vitamin A [28].

CYP activity may be affected by protein intake and the states of nutrition. It appears to be increased by high protein diets and reduced by low protein diets and severe malnutrition [29-32]. States of severe malnutrition or chronic alcoholism may influence certain detoxifying cofactors such as glutathione.

Presence of other drugs — The concomitant use of two or more drugs may be one of the most important factors affecting components of the CYP system and influencing drug metabolism. A drug may either inhibit or enhance another drug's metabolism [33,34]. The adage that "alcohol and drugs do not mix" is based in part upon this phenomenon.

The list of drug interactions with CYP is vast and a complete treatise is beyond the scope of this review. Drugs that inhibit CYP activity include erythromycin, clarithromycin, ketoconazole, and ritonavir; drugs that induce CYP include rifampin, the anticonvulsants (phenytoin, carbamazepine, and phenobarbital), dexamethasone and alcohol. The aryl hydrocarbons in cigarette smoke can induce CYP1A2 [35]. Competitive inhibition of CYP can lead to clinically important drug interactions which are most pronounced when there is no alternative pathway for the metabolism of a potentially toxic drug. The most spectacular example is the development of torsade de pointes during the administration of terfenadine or cisapride (both no longer available in the United States) to a patient taking a CYP3A4 inhibitor such as erythromycin or ketoconazole.

Induction and inhibition of phase II enzymes are not uniformly seen. However, reduced phase II reactions have been described with chlorpromazine and valproate.

Age — An overall decrease in CYP activity may occur with increasing age [36,37]. This has been observed in elderly patients with the metabolism of acetaminophen, isoniazid, verapamil, nifedipine, lidocaine, and propranolol [7]. Phase II enzymes do not appear to be altered by aging [38]. However, albumin production may be reduced in the elderly, which may lead to increased availability of free drug for phase I or II metabolism.

Infants may show considerable immaturity of the supply of drug metabolizing enzymes. Younger patients may have more problems with drugs such as salicylates and valproate.

Genetics — Genetic polymorphisms exist in the CYP isoenzymes and are seen in a significant portion of the population [10,12,38-41]. These genetic alterations may contribute to either diminished metabolism, lack of metabolism, or excessive metabolism of a compound [42]. This has been particularly well-studied in the alcohol-metabolizing CYP2E1 subfamily and in the CYP2D6 subfamily, which is responsible for the metabolism of drugs such as metoprolol, quinidine, and desipramine [43,44]. This genetic variability may explain some of the individual hypersensitivity reactions to specific drugs.

Genetic polymorphisms in the phase II enzymes lead to both decreased and increased activity. This is observed in glutathione s-transferases and the hepatotoxicity seen with certain chemical carcinogens (eg, benzo(a)pyrene) [45] .

Underlying liver disease — Both acute and chronic liver diseases have a variable effect on the metabolism of many drugs. Depending upon the type and severity of liver dysfunction, CYP activity may be unaltered, reduced, or greatly reduced [13,46,47] . The type of liver disease does not appear to be important.

Phase II enzyme activity does not appear to be altered in most liver diseases, and enzyme activity may actually increase in severe liver disease [48] .

MECHANISMS OF DRUG-INDUCED HEPATOTOXICITY — Most toxic drug effects on the liver lead to hepatocyte necrosis. However, some drugs damage the bile ducts or canaliculi (resulting in cholestasis), vascular endothelial cells (producing venoocclusive disease), or the stellate cells. There may also be mixed patterns of injury (show table 1) [49] .

Toxic hepatocellular injury may be divided into two broad groups:

- Direct chemical reactions (intrinsic hepatotoxins), and
- Idiosyncratic reactions or immune-mediated hypersensitivity.

Intrinsic hepatotoxins — Intrinsic hepatotoxins reproducibly cause dose-dependent hepatocellular necrosis ("toxic" hepatitis) in most mammalian species. The latent period between the exposure and onset of the reaction is brief and fairly consistent from person to person. Serum aminotransferases are typically 8 to 500 times normal, while serum alkaline phosphatase is only one to two times normal [28] . Mortality is high in severe cases. Although hepatocellular damage may be the primary effect, some of these compounds can also damage other organs (especially the kidneys).

In most instances, the chemical compound itself or one of its active metabolites interacts with one or more intracellular constituents to produce a sequence of events often resulting in cell death. The mechanism of injury and the biochemical sequence of response that leads to cell death are incompletely understood. Production of an active metabolite may yield free radicals, electrophilic radicals, or reactive oxygen species. Alternatively, covalent binding of the toxic metabolite to structures within the cell may interfere with their function or their regulation. (See "Acetaminophen (paracetamol)-induced acute renal failure").

Drugs known to be intrinsically hepatotoxic are often removed from clinical use by regulatory agencies. Examples include carbon tetrachloride, chloroform, and tannic acid [50] . However, some drugs with intrinsic hepatotoxic potential are still used clinically, because they show hepatotoxicity only in large doses (eg, acetaminophen, iron sulfate), while others show dose-related toxicity (eg, ethanol, intravenous tetracycline, L-asparaginase, and phosphorus). (See "Pathophysiology and diagnosis of acetaminophen (paracetamol) poisoning" and see "Acetaminophen (paracetamol) poisoning in adults" and see "Hepatotoxicity associated with chronic oral methotrexate for nonmalignant disease").

Idiosyncratic reactions — Many cases of drug-related hepatotoxicity are related to idiosyncratic reactions. The principal characteristic of this type of reaction is the apparent unpredictability of injury in humans. The reactions are species-specific and cannot be reproduced experimentally in laboratory animals. There is no constant relationship between the size of the dose and the occurrence or severity of the drug reaction, and the latent period between exposure to the drug and the sensitivity reaction is quite variable. Idiosyncrasy may be either immunologic (hypersensitivity) or metabolic.

Hypersensitivity — The injurious reaction to a drug may be classified as a hypersensitivity reaction if it is accompanied by clinical and histologic evidence of classic hypersensitivity. This type of injury involves the adaptive immune system – the lymphocytes (T and B cells) [49] . There is generally a delay in the onset of symptoms and duration of exposure is generally about one to eight weeks [51] . Rash, fever, joint pain and inflammation, lymphadenopathy, eosinophilic leukocytosis and, in severe cases, the Stevens-Johnson syndrome may occur. In some cases, the presentation is similar to infectious mononucleosis (with atypical lymphocytes). (See "Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in adults"). There is a prompt

recurrence of symptoms in response to drug rechallenge of one or two doses [28,49,50] . Serum antibodies directed against native or drug-modified hepatic proteins may be found in the serum [51] .

One genetic factor influencing drug-induced hypersensitivity may be the modification of "self" due to covalent binding of the active metabolite with host tissues. These drug-protein products (adducts) may lead to the allergic reaction [52,53] . Immunologic idiosyncrasy depends upon the active metabolite or adducts behaving as an antigen [54] . The unique immunologic response of the individual may explain why hepatotoxicity occurs in some but not all individuals.

A second factor may be the genetic polymorphisms of the major histocompatibility molecules (HLA) [55] . Certain HLA types may favor presentation of the offending drug. As an example, a predominance of HLA-DR6 is seen in hepatitis caused by chlorpromazine, and a predominance of HLA-A11 is seen in hepatitis from tricyclic antidepressants [56] .

Hepatic drug reactions of this type are becoming more frequently recognized and the list of drugs implicated is sizable (eg, phenytoin, amoxicillin-clavulanate, dihydralazine, sulfonamides, halothane, dapsone, diclofenac, carbamazepine, and sulindac) [50,57,58] . Liver biopsy reveals eosinophilic or granulomatous inflammation of the liver with hepatocyte necrosis and cholestasis [52,59,60] . (See "Allergies to sulfonamide antibiotics and related drugs").

Metabolic — This type of hepatic injury is probably due to aberrant metabolism of the drug in susceptible patients. It reflects the propensity of a patient to produce toxic metabolites from a compound to a greater degree than other individuals. Drugs in this category include isoniazid, ketoconazole, diclofenac, disulfiram, valproate, troglitazone, and amiodarone. (See "Isoniazid hepatotoxicity" and see "Major side effects of amiodarone").

The duration of exposure before development of toxicity varies from weeks to months. Reactions can even occur several weeks after drug discontinuation. The disease recurs within many days to weeks after rechallenge. Features of hypersensitivity are absent.

The site of abnormal metabolism of the drug is probably the hepatocyte. Local accumulation of toxic metabolites causes binding to cell proteins, and leads to cellular necrosis [28] . Immunologic injury may also play a role. Neoantigens may be formed by the reaction of the metabolite with the hepatocyte, leading to activation of the immune system [61] .

REFERENCES

1. Ishak, KG. Drug-induced liver injury pathology. In *Clinical and Pathological Correlations in Liver Disease: Approaching the Next Millennium*; American Association for the Study of Liver Diseases Postgraduate Course 1998. p.236.
2. Sgro, C, Clinard, F, Ouazir, K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: A French population-based study. Hepatology 2002; 36:451.
3. Larrey, D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. Semin Liver Dis 2002; 22:145.
4. Larrey, D. Drug-induced liver diseases. J Hepatol 2000; 32:77.
5. Ostapowicz, G, Fontana, RJ, Schiodt, FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. Ann Intern Med 2002; 137:947.
6. Larson, AM, Polson, J, Fontana, RJ, et al. Acetaminophen-Induced Acute Liver Failure: Results of a United States Multicenter, Prospective Study. Hepatology 2005; 42:1364.
7. Park, BK, Pirmohamed, M, Kitteringham, NR. The role of cytochrome P450 enzymes in hepatic and extrahepatic human drug toxicity. Pharmacol Ther 1995; 68:385.

8. Nelson, DR, Kamataki, T, Waxman, DL, et al. The P450 superfamily: Update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes and nomenclature. DNA Cell Biol 1993; 12:1.
9. Peterson, JA, Graham, SE. A close family resemblance: The importance of structure in understanding cytochromes P450. Structure 1998; 6:1079.
10. Smith, G, Stubbins, MJ, Harries, LW, Wolf, CR. Molecular genetics of the human cytochrome P450 monooxygenase superfamily. Xenobiotica 1998; 28:1129.
11. Werck-Reichhart, D, Feyereisen, R. Cytochromes P450: a success story. Genome Biol 2000; 1:REVIEWS3003.
12. Deleve, LD, Kaplowitz, N. Mechanisms of drug-induced liver disease. Gastroenterol Clin North Am 1995; 24:787.
13. Ehrenpreis, ED, Ehrenpreis, S. Cytochrome P450: Role in drug-induced hepatotoxicity. Clin Liver Dis 1998; 2:457.
14. Watkins, PB. Drug metabolism by cytochromes P450 in the liver and small bowel. Gastroenterol Clin North Am 1992; 21:511.
15. Wrighton, SA, VandenBranden, M, Ring, BJ. The human drug metabolizing cytochromes P450. J Pharmacokinet Biopharm 1996; 24:461.
16. Wilkinson, GR. Cytochrome P4503A (CYP3A) metabolism: Prediction of in vivo activity in humans. J Pharmacokinet Biopharm 1996; 24:475.
17. Ketter, TA, Flockhart, DA, Post, RM, et al. The emerging role of cytochrome P450 3A in psychopharmacology. J Clin Psychopharmacol 1995; 15:387.
18. Murray, M. Mechanisms and significance of inhibitory drug interactions involving cytochrome P450 enzymes (review). Int J Mol Med 1999; 3:227.
19. Walgren, JL, Mitchell, MD, Thompson, DC. Role of metabolism in drug-induced idiosyncratic hepatotoxicity. Crit Rev Toxicol 2005; 35:325.
20. Nelson, SD. Mechanisms of acetaminophen-induced liver disease. In: Drug-Induced Liver Disease, Kaplowitz, N, DeLeve, LD (Eds), Marcel Dekker, New York 2003. p. 287.
21. Alvares, AP, Pantuck, EJ, Anderson, KE, et al. Regulation of drug metabolism in man by environmental factors. Drug Metab Rev 1979; 9:185.
22. Pantuck, EJ, Pantuck, CB, Garland, WA, et al. Stimulatory effect of brussels sprouts and cabbage on human drug metabolism. Clin Pharmacol Ther 1979; 25:88.
23. Hakooz, N, Hamdan, I. Effects of dietary broccoli on human in vivo caffeine metabolism: a pilot study on a group of Jordanian volunteers. Curr Drug Metab 2007; 8:9.
24. Dakovic-Svajcer, K, Samojlik, I, Raskovic, A, et al. The activity of liver oxidative enzymes after single and multiple grapefruit juice ingestion. Exp Toxicol Pathol 1999; 51:304.
25. Hukkanen, J, Jacob P, 3rd, Benowitz, NL. Effect of grapefruit juice on cytochrome P450 2A6 and nicotine renal clearance. Clin Pharmacol Ther 2006; 80:522.
26. Prescott, LF. Paracetamol, alcohol and the liver. Br J Clin Pharmacol 2000; 49:291.
27. Schiodt, FV, Lee, WM, Bondesen, S, et al. Influence of acute and chronic alcohol intake on the clinical course and outcome in acetaminophen overdose. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16:707.
28. Lewis, JH. Medication-related and other forms of toxic liver injury. In: Clin Prac Gastroenterol, Brandt, LJ (Ed), Churchill Livingstone, Philadelphia 1998. p.855.
29. Zhang, W, Parentau, H, Greenly, RL, et al. Effect of protein-calorie malnutrition on cytochromes P450 and glutathione S-transferase. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1999; 24:141.
30. Whitcomb, DC, Block, GD. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. JAMA 1994; 272:1845.
31. Price, VF, Miller, MG, Jollow, DJ. Mechanisms of fasting-induced potentiation of acetaminophen hepatotoxicity in the rat. Biochem Pharmacol 1987; 36:427.
32. Kurtovic, J, Riordan, SM. Paracetamol-induced hepatotoxicity at recommended dosage. J Intern Med 2003; 253:240.

33. Flockhart, DA, Oesterheld, JR. Cytochrome P450-mediated drug interactions. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2000; 9:43.
34. Kalgutkar, AS, Obach, RS, Maurer, TS. Mechanism-based inactivation of cytochrome p450 enzymes: chemical mechanisms, structure-activity relationships and relationship to clinical drug-drug interactions and idiosyncratic adverse drug reactions. Curr Drug Metab 2007; 8:407.
35. Poellinger, L. Mechanistic aspects--the dioxin (aryl hydrocarbon) receptor. Food Addit Contam 2000; 17:261.
36. Hunt, CM, Westerkam, WR, Stave, GM, Wilson, JA. Hepatic cytochrome P-4503A (CYP3A) activity in the elderly. Mech Ageing Dev 1992; 64:189.
37. Hunt, CM, Westerkam, WR, Stave, GM. Effect of age and gender on the activity of human hepatic CYP3A. Biochem Pharmacol 1992; 44:275.
38. Wrighton, SA, Stevens, JC. The human hepatic cytochromes P450 involved in drug metabolism. Crit Rev Toxicol 1992; 22:1.
39. Tanaka, E. Update: genetic polymorphism of drugmetabolizing enzymes in humans. J Clin Pharm Ther 1999; 24:323.
40. Hasler, JA. Pharmacogenetics of cytochromes P450. Mol Aspects Med 1999; 20:12.
41. Dorne, JL, Walton, K, Renwick, AG. Human variability in xenobiotic metabolism and pathway-related uncertainty factors for chemical risk assessment: a review. Food Chem Toxicol 2005; 43:203.
42. Ueshima, Y, Tsutsumi, M, Takase, S, et al. Acetaminophen metabolism in patients with different cytochrome P450-2E1 genotypes. Alcohol Clin Exp Res 1996; 20:25A.
43. Lee, WM. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 1995; 333:1118.
44. Marez, D, Legrand, M, Sabbagh, N, et al. Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in a European population: characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution. Pharmacogenetics 1997; 7:193.
45. Seidegard, J, Pero, RW, Markowitz, MM, et al. Isoenzyme(s) of glutathione transferase (class Mu) as a marker for the susceptibility to lung cancer: a follow up study. Carcinogenesis 1990; 11:33.
46. Farrell, G, Prendergast, D, Murray, M. Halothane hepatitis: Detection of a constitutional susceptibility factor. N Engl J Med 1985; 313:1310.
47. Kenna, JG, Satoh, H, Christ, DD, Pohl, LR. Metabolic basis for a drug hypersensitivity: Antibodies in sera from patients with halothane hepatitis recognize liver neoantigens that contain the trifluoroacetyl group derived from halothane. J Pharmacol Exp Ther 1988; 245:1103.
48. Debinski, HS, Lee, CS, Panks, JA, et al. Localization of uridine 5'diphosphate-glucuronyltransferase in human liver injury. Gastroenterology 1995; 108:1464.
49. Holt, MP, Ju, C. Mechanisms of drug-induced liver injury. AAPS J 2006; 8:E48.
50. Zimmerman, HJ. Drug-induced liver disease. In: Schiff's Diseases of the Liver, Schiff, E, Sorrell, M, Maddrey, W (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia, PA 1999. p. 973.
51. Gunawan, B, Kaplowitz, N. Clinical perspectives on xenobiotic-induced hepatotoxicity. Drug Metab Rev 2004; 36:301.
52. Castell, JV. Allergic hepatitis: A drug-mediated organ-specific immune reaction. Clin Exp Allergy 1998; 28 Suppl 4:13.
53. Kenna, JG, Jones, RM. The organ toxicity of inhaled anesthetics. Anesth Analg 1995; 81:S51.
54. Pessayre, D. Role of reactive metabolites in drug-induced hepatitis. J Hepatol 1995; 23 Suppl 1:16.
55. Larrey, D, Pageaux, GP. Genetic predisposition to drug-induced hepatotoxicity. J Hepatol 1997; 26(Suppl 2):12.
56. Berson, A, Freneaux, D, Larrey, D, et al. Genetic predisposition to drug hepatotoxicity. An exploratory study in 71 patients with drug-induced idiosyncratic hepatitis. J Hepatol 1994; 20:336.

57. Shear, NH, Spielberg, SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. J Clin Invest 1988; 82:1826.
58. Larrey, D, Vial, T, Micaleff, A, et al. Hepatitis associated with amoxicillin-clavulanic acid combination report of 15 cases. Gut 1992; 33:368.
59. Kleckner, HB, Yakulis, V, Heller, P. Severe hypersensitivity to diphenylhydantoin with circulating antibodies to the drug. Ann Intern Med 1975; 83:522.
60. Pohl, LR. Drug-induced allergic hepatitis. Semin Liver Dis 1990; 10:305.
61. Spielberg, SP, Gordon, GB, Blake, DA, Goldstein, DA. Predisposition to phenytoin hepatotoxicity assessed in vitro. N Engl J Med 1981; 305:722.

GRAPHICS

Causes and mechanisms of drug-induced liver injury

Predictable	Idiosyncratic	Chronic disease
17-alpha alkyl steroids (2,6)	Methyldopa (1,3)	Methyldopa (1,3)
Acetaminophen (1)	Aspirin (1)	Isoniazid (1,3)
Ergot (10)	Phenytoin (1)	Methotrexate (1,3)
Ethanol (1,2,3,4)	Halothane (1)	Nitrofurantoin (1,2,3)
Tetracycline (4)	Isoniazid (1,3)	Neoplasia
Vinyl chloride (6,7)	Chlordiazepoxide (1)	Vinyl chloride (6,7)
	Methotrexate (1,3,4)	Sex hormones (6,7,8,9)
	Nitrofurantoin (1,2,3)	
	Phenothiazines (1,2)	
	Phenylbutazone (1,2,5)	
	Sulindac (1,2)	
	Sulfonamides (1,2)	
	Valproic acid (1)	

1: hepatocellular necrosis; 2: cholestasis; 3: fibrosis; 4: steatosis; 5: granulomas; 6: peliosis hepatis; 7: angiosarcoma; 8: focal nodular hyperplasia; 9: hepatic adenoma; 10: ischemic necrosis.

1 Physiopathologie

L'hydrocéphalie est une distension progressive des cavités ventriculaires, provoquée par une anomalie soit de la production du liquide cérébro-spinal (LCR), soit de sa circulation ou de sa résorption. Le LCR est fabriqué dès le 3^{ème} mois de vie foetale essentiellement à partir des plexus choroïdes (richement vascularisés) situés dans les ventricules. Le LCR passe des ventricules latéraux dans le III^{ème} ventricule (V3) par les foramen interventriculaires puis du V3 vers le IV^{ème} ventricule (V4) par l'aqueduc du mésencéphale et enfin sort du système ventriculaire par les trous de Magendie et de Luschka. Il circule ensuite dans les espaces sous-arachnoïdiens péricérébraux et est résorbé au niveau des villosités arachnoïdiennes (granulations de Pacchioni) qui drainent le LCR vers le sinus longitudinal supérieur par l'intermédiaire des grosses veines de la surface cérébrale.

En dehors de toute situation pathologique la production de LCR chez le nourrisson est de 6 ml/h en moyenne alors que le volume total est de 40-60 ml. Chez le grand enfant la production est de 15 à 20 ml/h. La composition du LCR est celle d'un ultrafiltrat plasmatique dont la teneur en protéines (0,10 g/l) est légèrement inférieure à celle du LCS lombaire.

Le(s) mécanisme(s) de l'hydrocéphalie sont liés à une rupture de cet équilibre par :

- un excès de production par les plexus choroïdes, rare ; c'est le fait des exceptionnels papillomes des plexus choroïdes.
- un obstacle sur la circulation du LCR :
 - au niveau des foramen interventriculaires : hydrocéphalie uni ou bi-ventriculaire, il faudra penser à un processus expansif de cette région,
 - au niveau de l'aqueduc du mésencéphale : hydrocéphalie tri-ventriculaire,
 - au niveau des trous de Magendie et Luschka : hydrocéphalie tétra-ventriculaire.
 - au niveau des espaces sous-arachnoïdiens péricérébraux par feutrage secondaire aux arachnoïdites par ex. (tétra-ventriculaire)
- une modification de la résorption du LCR au niveau des granulations de Pacchioni, soit par immaturité des granulations, soit par hyperpression veineuse dans le sinus longitudinal supérieur (tétra-ventriculaire).

Dans certains cas aucune cause n'a pu être mise en évidence.

2 Diagnostic

L'aspect clinique et le pronostic dépendent essentiellement de l'âge. Lorsque les sutures du crâne sont perméables, la manifestation essentielle est une macrocraînie progressive. Lorsque le crâne est "fermé" chez l'enfant plus grand (en moyenne à partir de 20 mois) l'hydrocéphalie se traduit par le syndrome d'hypertension intra-craîniene.

2.1 Hydrocéphalies anténatales

Détectée par **échographie** dès la 16^e semaine de gestation, elle peut être affirmée entre la 20^e et la 22^e semaine.

L'existence d'une dilatation ventriculaire foetale oblige à :

- rechercher d'autres malformations associées (écho ± IRM foetale)
- doser l'alphafoeto-protéine et l'acétylcholinestérase amniotiques pour détecter une myéloméningocèle,
- faire l'étude du caryotype et l'enquête génétique familiale.

2.1.1 Etiologies

2.1.1.1 Malformatives

- myéloméningocèle avec Chiari type II : engagement des tonsilles cérébelleuses dans le foramen magnum, déplacement du bulbe vers le bas.
- sténose de l'aqueduc
- malformation de Dandy-Walker,
- anévrisme de la veine de Galien,
- malformation de Chiari type I

2.1.1.2 Infectieuses

- Toxoplasmose congénitale avec sténose inflammatoire de l'aqueduc
- Infection à cytomégalovirus.

2.1.1.3 Anoxiques

- Porencéphalie soufflante,
- Hydranencéphalie.

2.1.1.4 Chromosomiques

- trisomie 13 avec holopro-sencéphalie,
- trisomie 18 avec Chiari +/- myéloméningocèle.

2.1.1.5 Génétiques

- récessive liée à l' X : syndrome de Bickers et Adams (avec sténose de l'aqueduc, pouces en adduction)
- récessives autosomiques : souvent incompatibles avec la vie.

2.1.1.6 Tumeurs congénitales

- les papillomes du plexus choroïde, les tératomes.

2.1.1.7 Inconnue ... encore trop fréquente.

2.1.2 Conduite à tenir

Le diagnostic d'hydrocéphalie foetale entraîne des décisions lourdes qui ne peuvent être systématisées mais doivent être discutées au cas par cas. Un conseil génétique multidisciplinaire est demandé. Les parents sont informés des conclusions et participent à la décision.

L'interruption de grossesse est proposée si l'hydrocéphalie est précoce, majeure et si elle est associée à d'autres anomalies (lésion du parenchyme cérébral, anomalie des autres viscères, myéloméningocèle, hydramnios, etc. ..). En cas de dilatation modérée il faut savoir rester attentiste, certaines hydrocéphalies se stabilisent pendant la grossesse voire même après la naissance, d'autres se décompenseront progressivement après la naissance et seront alors facilement accessibles au

traitement chirurgical. Le traitement in utero par dérivation ventriculo-amniotique a été tenté. Les inconvénients et les échecs de cette méthode sont trop importants pour la retenir.

2.2 Hydrocéphalies du nouveau-né et du nourrisson

Typiquement c'est une macrocrânie évolutive. **La mesure du périmètre crânien fait partie de l'examen systématique**, le report sur une courbe permet de faire le diagnostic en constatant des mensurations supérieures à 3 DS ou bien un accroissement trop rapide avec franchissement successif des couloirs.

Cliniquement, on retrouve un bombement de la fontanelle, une peau du cuir chevelu fine, tendue, avec une dilatation veineuse. On palpe un élargissement des sutures crâniennes. Dans l'hydrocéphalie déjà importante, vue tardivement, les yeux sont "en coucher de soleil" : il s'agit d'un abaissement des globes oculaires avec tendance à la rétraction des paupières supérieures traduisant une paralysie de l'élévation du regard. Cette symptomatologie entre dans le cadre du syndrome de Parinaud par compression de la partie haute du tronc cérébral par le V3 dilaté.

2.2.1 Examens complémentaires

On a vu l'intérêt du **mètre ruban et de la courbe du périmètre crânien** (peu cher, peu douloureux, facile et très fiable).

Si la fontanelle est perméable : **échographie transfontanellaire**. Examen indolore, pouvant être réalisé au lit du malade, facilement répété. Elle affirme l'hydrocéphalie, mesure les cavités ventriculaires, peut visualiser un processus expansif, une hémorragie, une malformation cérébrale. En cas d'anomalie cet examen sera systématiquement complété par des examens neuroradiologiques.

Scanner et/ou IRM : (1) affirment l'hydrocéphalie, (2) précisent sa topographie uni, bi, tri ou tétra-ventriculaire, (3) aide à l'appréciation du caractère aigu ou chronique et donc de l'urgence thérapeutique, (4) participe au diagnostic étiologique.

L'artériographie n'a que de très rares indications.

Le bilan morphologique pourra être complété par un examen ophtalmologique à la recherche de l'oedème papillaire (qui manque souvent), par un électroencéphalogramme montrant parfois des signes de souffrance corticale non spécifiques, éventuellement par des radiographies du crâne (impressions digitiformes, disjonction des sutures, amincissement du dorsum sellae, calcifications tumorales,...).

2.2.2 Etiologies

Les hémorragies péri-ventriculaires du prématuré : si le poids de naissance <1500 g, l'hémorragie survient dans 30 à 50% des cas. 25 % des survivants vont développer une hydrocéphalie dont le dépistage doit être précoce et systématique.

Actuellement, parmi les hydrocéphalies acquises, les formes post-hémorragiques sont lourdes de séquelles neuro-psychologiques.

Les hémorragies méningées par rupture de malformation vasculaire ou traumatisme crânien,

Les méningites bactériennes (pneumocoque, hemophilus influenzae), les méningites tuberculeuses, les infections virales (entérovirus) .

Les malformations cérébrales : les anévrysme de la veine de Galien : souffle intracrânien. Le crâne s'ausculte aussi !) ...

Les tumeurs comprimant ou envahissant les cavités ventriculaires et les voies d'écoulement (papillomes des plexus choroïdes, médulloblastomes du V4, épendymomes du V4, tératomes sus-tentoriels).

Sténose de l'aqueduc de Sylvius

Autres : l'achondroplasie, certaines mucopolysaccharidoses (maladie de Hurler).

2.3 Hydrocéphalies de l'enfant

2.3.1 L'hydrocéphalie acquise, d'origine tardive doit faire penser à un processus expansif.

Le tableau clinique est dominé par un syndrome d'hypertension intracrânienne : céphalées, vomissements, obnubilation, disjonction des sutures et stase papillaire. Il existe parfois un signe de Parinaud avec paralysie de la verticalité du regard vers le haut surtout nette dans les mouvements volontaires alors que la poursuite oculaire peut être épargnée (dissociation automatico-volontaire).

L'apparition d'une hydrocéphalie chez l'enfant doit faire rechercher :

- **une tumeur intra crânienne, il faudra s'acharner à la dépister à cet âge**
- l'arachnoïdite à la suite d'une hémorragie méningée, d'une méningite bactérienne ou tuberculeuse, exceptionnellement d'une méningite néoplasique.
- une malformation de Chiari type I avec anomalie de la charnière occipito-rachidienne.
- une tumeur médullaire cervicale par obstacle à l'écoulement du LCS au niveau du foramen magnum,
- enfin, l'hypothèse d'une infection virale peut être envisagée notamment le virus ourlien chez l'homme.

2.3.2 Hydrocéphalie ancienne, d'évolution lente et à révélation tardive (hydrocéphalie négligée)

C'est une macrocrânie évidente, parfois supérieure à 5 DS au-dessus de la moyenne. On note diversement associés :

- Troubles moteurs : diplégie spastique souvent associée à une ataxie cérébelleuse.
- Troubles endocriniens : obésité, hypogonadisme liés à l'étirement du plancher du V3
- Troubles oculaires : diminution de l'acuité visuelle avec atrophie optique par compression du chiasma par le plancher du V3 dilaté.
- Troubles intellectuels : difficultés scolaires, déficit intellectuel. est variable.

L'hydrocéphalie chronique jusque là négligée peut se décompenser brusquement et donner un tableau d'hypertension intracrânienne aiguë, véritable urgence neurochirurgicale.

Etiologies des hydrocéphalies selon l'âge

	nouveau-né	nourrisson	enfant
Malformations	+++	++	+/-
infections, parasites	++	++	+/-
Hémorragies	++	+	+/-
Tumeurs	+	+	+++

2.4 Diagnostic différentiel

2.4.1 Les autres causes de macrocrânies

Toute grosse tête n'est pas une hydrocéphalie. Il peut s'agir d'une augmentation du parenchyme cérébral (normal ou pathologique), d'un épanchement liquidien péri-cérébral

1 - l'hydrocéphalie externe : il s'agit d'un enfant de 6 mois environ présentant une macrocrânie qui remonte à la période néonatale. Le PC est souvent supérieur à + 3 DS et toujours supérieur à +2DS mais la courbe est **parallèle** à la courbe de croissance normale. Cette collection péri-cérébrale située dans les espaces sous-arachnoïdiens ne donne habituellement aucun autre trouble neurologique. Les ventricules peuvent être modérément dilatés. L'évolution se fait en général vers la résorption spontanée du liquide péri-cérébral au cours de la 3ème année. On invoque une immaturité des granulations de Pacchioni.

2 - collection sous dure

3 - malformations cérébrales : hydranencéphalie, mégalencéphalie et hémimégalen-céphalie, scaphocéphalie dans le cadre des craniosténoses.

4 - macrocrânie familiale

5 - macrocrânies évolutives de certaines maladies métaboliques : maladie de Tay-Sachs, maladie de Sandhoff, maladie de Canavan. Toutes très rares.

2.4.2 L'hypertension intracrânienne "bénigne" : pas de gros ventricules au scanner.

2.4.3 Les autres causes d'augmentation de la taille des ventricules

L'interprétation des résultats neuroradiologiques peut être difficile.

L'atrophie cérébrale provoque une dilatation ventriculaire par "manque de cerveau". Le diagnostic est facile lorsqu'il existe une microcéphalie associée ou lorsque les signes neurologiques d'atteinte centrale sont présents.

Dans l'agénésie du corps calleux, on observe souvent une augmentation importante du volume des carrefours ventriculaires et des cornes occipitales (colpocéphalie) alors que les cornes frontales sont réduites à de minces fentes et le IIIème ventricule est ascensionné.

Lorsque le diagnostic d'hydrocéphalie est posé l'enfant doit être transféré en milieu neurochirurgical.

3 Principes du traitement

Le traitement de l'hydrocéphalie est essentiellement neuro-chirurgical. **Il doit être curatif et étiologique.**

3.1 Neurochirurgical

On utilise plusieurs techniques découlant toutes du même principe : faire communiquer les cavités ventriculaires avec une autre cavité où va se résorber le LCR.

3.1.1 Indications

Toute hydrocéphalie évolutive doit être opérée dès que possible. En cas d'hydrocéphalie stabilisée, l'intervention chirurgicale peut être différée sous réserve d'une surveillance régulière clinique, biologique (examens endocrinologiques), et morphologique (examen de l'œil, scanner crânien ± IRM cérébrale). Chez le grand prématuré, un délai est souvent nécessaire avant de mettre en place une valve. On pourra alors discuter les ponctions ventriculaires répétées ou mieux, une dérivation ventriculaire externe.

3.1.2 Méthodes

La technique la plus utilisée est la dérivation ventriculo-péritonéale mais se discutent parfois les dérivations ventriculo-atriales(cardiaques) et les dérivations lombo-péritonéales entre les espaces sous-arachnoïdiens périmédullaires et le péritoine.

On glisse un fin tube en silicone au niveau du corps latéral ventriculaire (droit en général) qu'on raccorde à une valve puis un autre tube dont l'extrémité inférieure est mise en place dans la grande cavité péritonéale (ou l'oreillette droite). La valve est choisie en fonction du type d'hydrocéphalie. Certains systèmes disposent d'une pompe accessible à la pression manuelle sous le scalp permettant d'estimer le bon fonctionnement du système. **En pratique, la valve fonctionne bien quand l'enfant va bien.**

En cas de sténose de l'aqueduc du mésencéphale des cathétérismes de cet aqueduc par un drain faisant communiquer V3 et V4 ont été effectués avec de bons résultats. Lorsque la partie antérieure du V3 est très dilatée on peut, par voie endoscopique ou stéréotaxique, tenter une ventriculo-cisternostomie qui consiste à ouvrir le plancher du V3 et à le faire communiquer avec la citerne arachnoïdienne interpédonculaire. Cette technique élégante car ne laissant aucun système étranger en place, ne peut être utilisée que dans le cadre des sténoses de l'aqueduc du mésencéphale.

3.1.3 Résultats et complications

En général, les résultats sont bons : le contrôle de l'hydrocéphalie est obtenu, la taille des ventricules revient progressivement à la normale. Cependant 90% des enfants restent dépendants à vie de leur dérivation.

Un certain nombre de **complications** peuvent survenir :

1 - Les infections (notamment à staphylocoque) constituent la complication majeure mais heureusement l'incidence descend au-dessous de 1% (protocole chirurgical spécifique). En cas d'infection il faut faire l'ablation du matériel avec mise en place d'un drainage externe jusqu'à stérilisation complète du LCR avant remise en place d'un nouveau matériel. A noter qu'en cas de dérivation ventriculo-cardiaque une infection entraîne une septicémie avec parfois une glomérulonéphrite engageant le pronostic rénal.

2 - Une insuffisance de drainage par mauvais choix de la valve impose une révision chirurgicale. Récemment ont été mises au point des valves à débit régulé et des

valves réglables par électroaimant transcutané permettant ainsi de modifier la pression d'ouverture sans "ouvrir" (elles sont un peu plus chères à l'achat...).

3 - Syndrome des ventricules fentes : complication rare se voyant chez les grands enfants. Ils présentent des épisodes répétés de céphalées, de somnolence, de vomissements et l'examen tomodensitométrique ou IRM met en évidence des ventricules collabés. Le traitement consiste en la mise en place d'une valve à pression d'ouverture plus élevée ou à débit régulé.

4 - Obstruction du cathéter ventriculaire par des franges de plexus choroïdes, des caillots sanguins ou le parenchyme cérébral lui-même. L'obstruction du drain intrapéritonéal est beaucoup plus rare. L'obstruction d'un drain entraîne la reprise du processus d'hydrocéphalie et la révision chirurgicale s'impose.

5 - Insuffisance de longueur du drain de drainage, solution de continuité : avec la croissance, le drain peut (1) sortir de la grande cavité péritonéale, (2) être soumis à une traction suffisamment, responsable d'un déboitement du drain. Une surveillance radiologique régulière (annuelle) de la position de l'extrémité inférieure du cathéter, du trajet de valve est nécessaire.

6 - parmi les autres complications signalons l'hématome sous-dural par hyperdrainage, l'ascite péritonéale par non résorption du LCS plus fréquente chez le tout petit et les migrations de cathéter.

3.2 Traitement médical

L'acétazolamide (Diamox), inhibiteur de l'anhydrase carbonique, a la propriété de réduire la production de LCR. Ce traitement peut être tenté à la dose de 40 à 50 mg/Kg lorsque l'intervention chirurgicale n'est pas jugée opportune notamment dans les hydrocéphalies très lentement évolutives.

4 Pronostic

Le pronostic dépend de l'étiologie, de la rapidité du diagnostic et de la mise en route du traitement.

4.1 Développement intellectuel

Environ 2/3 des enfants, toutes étiologies confondues, ont un QI >70. Parmi eux 41% ont un QI normal avec néanmoins des difficultés neuropsychologiques et d'apprentissage fréquentes.

La distension cérébrale progressive de l'hydrocéphalie conduit à des lésions myélinique et axonale de la substance blanche définitives et à des désordres circulatoires du cortex cérébral. Il est donc impératif d'intervenir dès que possible pour éviter leur constitution ou leur aggravation.

En cas d'hydrocéphalie foetale le pronostic intellectuel est en général beaucoup plus sévère en raison de l'atrophie cérébrale provoquée par une longue distension ou du fait de lésions associées.

4.2 Séquelles motrices et sensorielles

Un syndrome spastique des membres inférieurs est observé dans 20 % des cas. Il peut être associé à un déficit intellectuel, une surdité, une amblyopie.

4.3 Comitialité

La mise en place d'un drain ventriculaire est un foyer irritatif potentiel. l'incidence de l'épilepsie augmente avec le nombre d'interventions (6% pour une, 26% pour trois).

Hypotonie du jeune enfant

Un bon tonus musculaire est la toile de fond indispensable de toute activité posturale et motrice, qu'elle soit spontanée ou intentionnelle.

Sous le terme de tonus, se trouvent des réalités aussi différentes que l'état de l'outil musculo-tendineux conditionnant l'élasticité du muscle ou l'activité neuromusculaire de base ou le réflexe myopathique d'étirement. Pour TARDIEU, le terme de tonus pourrait définir les contractions musculaires permanentes qui existent dans l'état de repos, avant toute stimulation et notamment avant toute mobilisation passive.

Nous envisagerons seulement les hypotonies importantes, étendues et durables du jeune enfant. Pour affirmer leur caractère pathologique, il est nécessaire de connaître les étapes de l'évolution du développement du tonus selon l'âge réel du très jeune enfant (cf. [développement psychomoteur](#)) : il s'agira souvent de retard de maturation plus que d'hypotonie pathologique. Dans ce cas, ne pas méconnaître deux diagnostics justifiant un traitement :

- le rachitisme,
- l'hypothyroïdie (ce serait un enfant ayant échappé au dépistage en période néo-natale).

1 Reconnaître une hypotonie pathologique

Ceci est très facile : elle se voit aussi bien qu'elle se palpe.

- Attitude de l'enfant.
- Comportement avec réduction de l'initiative motrice et gestuelle souvent pauvre.
- Analyse des trois composantes cliniques du tonus exploré au repos :
 - consistance des masses musculaires,
 - extensibilité (amplitude maximum de l'ouverture ou de la fermeture de l'angle que forment les deux segments d'une articulation),
 - passivité (degré de résistance du muscle à son étirement en fonction de l'ampleur et de la vitesse du déplacement segmentaire, imposées en situation de relâchement musculaire complet).

Deux éléments sont essentiels pour orienter le diagnostic étiologique :

1 - L'existence ou non d'une impotence motrice majeure :

- retard des activités posturales,
- recherche de l'efficacité de la force musculaire disponible lors des réponses à des stimulations désagréables (chatouillement avec une brosse à dent), ou des sollicitations déclenchant normalement une activité intentionnelle (jouet familier présenté par la mère).

2 - L'existence ou non d'une insuffisance des aptitudes intellectuelles :

- ne pas se fier aux apparences. Le comportement anormalement passif est trompeur ; les mauvaises performances motrices pénalisent les enfants lors des tests de niveau de développement habituels, elles limitent leur possibilité d'apprentissage ;
- observer les réactions d'éveil et d'intérêt dans certaines situations favorisant un contact relationnel.

2 L'examen clinique

Il appréciera :

- la répartition topographique de l'hypotonie,

- les réflexes ostéo-tendineux et idio-musculaires,
- la trophicité musculaire,
- l'existence éventuelle de fasciculations, plus rarement d'une réaction myotonique et d'une fatigabilité anormale,
- les difficultés d'alimentation,
- la faiblesse des muscles intervenant dans la respiration et la toux,
- les limitations du jeu articulaire (rétraction par perte de l'élasticité musculaire) et les déformations favorisées par les déséquilibres articulaires.

3 L'interrogatoire aura précisé :

- l'allure évolutive de l'hypotonie,
- l'existence de cas semblables dans la famille, ou d'une consanguinité,
- la période de la vie de l'enfant où la prise de conscience d'un problème moteur est apparue aux yeux des parents.

4 Cas particulier : les hypotonies de révélation néonatale

Mis à part les hypotonies d'origine nerveuse centrale, elles peuvent révéler une maladie neuro-musculaire.

- **Dès la période anténatale**, on peut observer : un hydramnios, une diminution des mouvements actifs foetaux, une arthrogrypose.
- **En période néonatale** : une détresse respiratoire, des rétractions musculaires tendineuses, une amimie, des oedèmes, des troubles de déglutition. A la radiographie pulmonaire, des côtes grêles, des coupoles diaphragmatiques surélevées. Aucun de ces signes n'est spécifique d'une maladie. La biopsie musculaire est l'examen clef du diagnostic étiologique. Le conseil génétique est difficile, variant avec l'étiologie.

5 Les examens complémentaires

5.1 Les clichés pris avec des rayons mous, apprécieront l'importance de l'amyotrophie contrastant avec un pannicule adipeux cutané épais.

5.2 Les enzymes sériques d'origine musculaire (surtout créatine phosphokinase) seront recherchés : très élevés ils sont en faveur d'une myopathie (normale x 10), peu élevés, ils peuvent se voir dans tout processus amyotrophique.

5.3 Les examens électriques seront pratiqués :

- l'étude électromyographique, difficile chez le jeune nourrisson ; tracé de type neurogène périphérique ou myogène.
- la vitesse de conduction nerveuse est éventuellement très abaissée dans certaines neuropathies.

5.4 La biopsie musculaire est l'examen clef. Un fragment musculaire de bonne taille, bien orienté, est étudié en microscopie optique avec analyse immunohistochimique et en microscopie électronique. Un fragment musculaire doit être prélevé pour congélation immédiate dans l'azote liquide et stockage à - 80°C. Une analyse ultérieure, notamment en biologie moléculaire pourra être effectuée.

6 Les orientations étiologiques

Selon la nature du trouble on peut distinguer :

- L'atteinte neurogène :
 - amyotrophie spinale infantile (maladie de Werdnig-Hoffmann) la plus fréquent,
 - polyneuropathie,
 - myélomalacie de cause obstétricale.
- L'atteinte myogène :
 - myopathie congénitale,
 - dystrophie myotonique de Steinert.

Ces deux premiers groupes entraînent une impotence motrice.

- L'atteinte centrale :

- cérébrale,
- cérébelleuse, élective

- L'hypotonie congénitale dite bénigne avec important retard du développement du tonus.

6.1 Il existe une impotence motrice

6.1.1 Atteinte neurogène périphérique

6.1.1.1 L'amyotrophie spinale infantile (ASI)

C'est une affection génétique transmise sur le mode autosomique récessif. Les lésions dégénératives de la corne antérieure prédominent dans la moëlle cervicale et lombaire. Le gène est localisé sur le chromosome 5 depuis 1990 et identifié en CR5 q13 depuis 1995 (Cell 1995, 80: 155-165)

L'hypotonie est massive, généralisée, symétrique, les paralysies sont flasques, également symétriques, à prédominance proximale, nuque, ceinture pelvienne et scapulaire, laissant persister quelques mouvements des extrémités. Il importe d'apprécier la dynamique respiratoire ; l'atteinte porte sur les intercostaux aspirés à l'inspiration. L'activité du diaphragme est longtemps conservée. Le cri est faible. La toux est misérable. La déglutition n'est atteinte que tardivement.

L'amyotrophie est constante mais souvent masquée par l'adiposité. Les réflexes ostéo-tendineux sont abolis. Il faut apprécier l'existence éventuelle de rétractions tendineuses. Pendant cet examen on aura remarqué que la mimique est relativement conservée (elle le sera longtemps). On aura aussi pu remarquer des fibrillations de la langue avec ou sans atrophie.

L'intellect, apprécié par le comportement de l'enfant, des tests non moteurs, est normal. L'évolution est toujours redoutable mais varie dans sa gravité en fonction de la forme clinique d'ASI.

- **ASI de type I ou maladie de Wernig-Hoffmann** : c'est la forme la plus grave, aboutissant le plus souvent au décès de l'enfant au cours de la première année de vie. Le capital neurologique existant à la naissance se détériore rapidement. Au bout de quelques mois, il existe une hypotonie majeure, une mobilité restreinte à quelques mouvements fins des extrémités (l'enfant ne peut soulever les racines des membres, ne tient pas sa tête). Cette atteinte motrice grave contraste avec un regard vif, un éveil normal. La mort est souvent secondaire à une surinfection pulmonaire avec détresse respiratoire.
- **ASI de type II**. Le début est plus tardif, la maladie est détectée par le retard de position assise, voire à la marche. La plupart de ces cas évoluent cependant vers la mort. Toutefois quelques enfants survivent. (Il semble que le processus dégénératif de la corne antérieure s'arrête au bout de quelques années et permet une stabilisation. Des phénomènes de suppléance pourraient même donner l'impression d'une amélioration). Ces enfants restent néanmoins de grands infirmes moteurs, avec des rétractions tendineuses, des déformations osseuses secondaires.
- **ASI de type III ou maladie de Kugelberg-Welander**. Les premières étapes du développement psychomoteur sont normales : la marche est acquise sans retard. Les difficultés motrices apparaissent au cours de la deuxième décennie. Elles s'aggravent progressivement et la perte de la marche survient généralement au cours de la troisième décennie.

Les examens nécessaires au diagnostic sont :

- **L'électromyogramme** qui montre un tracé neurogène.
- **La biopsie neuro-musculaire** : le muscle a un aspect d'atrophie neurogène

fasciculaire, évocatrice du diagnostic. Le nerf sensitif est normal.

- **La biologie moléculaire** est maintenant réalisée de première intention. En effet, depuis la localisation génique de la maladie, il est possible d'affirmer le diagnostic à partir d'un simple prélèvement sanguin. Les résultats sont assez longs à obtenir (environ 3 mois). Aussi, il est encore justifié de faire une biopsie neuro-musculaire lorsque le risque vital est en jeu à court terme, ou s'il existe un doute diagnostique.

Le traitement de la maladie est symptomatique : kinésithérapie avec prévention des rétractions tendineuses, corrections orthopédiques, prévention et traitement des infections respiratoires. Il n'y a pas, actuellement de traitement spécifique.

Il existe maintenant la possibilité de faire un diagnostic anténatal par la biologie moléculaire à partir d'une biopsie de trophoblaste réalisée à 11 semaines d'aménorrhée. Cela n'est possible qu'à la condition d'avoir pu prélever et conserver du sang ou du muscle du sujet atteint dans la famille.

6.1.2 Atteinte myogène

6.1.2.1 La dystrophie musculaire congénitale type Duchenne de Boulogne

Affection génétique transmise sur le mode récessif lié au sexe (localisé au Xp 21), c'est la plus fréquente des affections du muscle qui touche un garçon sur 2500. Le début se situe entre l'âge de 18 mois et 3 ans mais peut atteindre l'enfant très jeune ; la faiblesse musculaire est le signe majeur, gêne la marche et s'extériorise par la difficulté à se relever ; l'hypotonie toujours présente passe souvent au second plan. Un déficit intellectuel modéré est fréquemment associé.

Le diagnostic est confirmé par l'élévation importante des enzymes musculaire, l'aspect myogène de l'électromyogramme et les résultats de la biopsie musculaire. Celle-ci montre une irrégularité du calibre des fibres musculaires associés à des signes dystrophiques ; la présence de fibres musculaires nécrosées, parfois en cours de phagocytose par des macrophages ; l'augmentation de l'intersticium. L'analyse immunohistochimique de la dystrophine est négative. L'absence de la protéine musculaire "dystrophine" est un argument majeur en faveur d'une dystrophie musculaire de type Duchenne de Boulogne. La myopathie de Becker est la forme plus tardive de la maladie. Elle résulte de l'altération du même gène.

L'analyse en biologie moléculaire met en évidence une délétion dans 60% des cas. Le diagnostic anténatal est possible lorsque la famille est informative.

6.1.2.2 Les autres myopathies congénitales, depuis une vingtaine d'années, ont été individualisées grâce à l'apport de la microscopie électronique et de l'histoenzymologie, des myopathies congénitales d'évolution bénigne ou plus exactement d'évolution non progressive.

Il ne convient pas d'exagérer pour l'instant l'importance quantitative de ces faits qui restent une pathologie d'exception. Cependant, avec les progrès de la technique histologique, il est possible que ces cas se multiplient.

Ces formes ont en commun la constatation de l'hypotonie dès la naissance, parfois modérée, parfois considérable.

Dans la plupart des formes, les taux sériques des enzymes musculaires, aldolase et créatine phosphokinase sont normaux. L'électromyogramme peut montrer des signes d'atteinte myogène mais très inconstamment.

En raison du faible nombre de cas observés, le mode de transmission génétique n'est pas toujours connu avec précision.

En fait, c'est l'histologie qui différencie les différentes formes. Citons parmi ces affections :

- maladie de Steinert néonatale (dystrophie myotonique, dominante autosomique, mais seule la mère peut transmettre la forme néonatale,
- la myopathie à axe central (central core disease),

- la myopathie à bâtonnets (nemaline myopathy),
- la myopathie centro-nucléaire ou myotubulaire (récessive liée à l'X),
- les myopathies mitochondriales,
- l'hypoplasie des fibres musculaires de type 1.

L'évolution est variable avec souvent une stabilisation voire une amélioration après un cap difficile lors de la période néonatale.

6.1.2.3 Les autres atteintes musculaires, sont en général d'un diagnostic plus facile par le contexte clinique.

Parmi les glycoséoses c'est le déficit en alphasglucosidase lysosomiale (maladie de POMPE) qui donne les hypotonies généralisées les plus marquées. Il s'y associe une cardiomégalie, une macroglossie.

Les myasthénies sont en réalité des maladies de la jonction neuromusculaire. On distingue deux groupes de faits : un état myasthénique transitoire chez le nouveau-né de mère myasthénique, et la myasthénie héréditaire qui peut se manifester dès la naissance par une hypotonie globale encore que le plus souvent les signes soient localisés à la face. Le diagnostic repose sur le test à la prostigmine ou au tensilon.

6.2 Absence de paralysie mais éveil insuffisant de l'intelligence et du développement socio-affectif

Les atteintes cérébrales post-anoxiques ou post-hémorragiques, l'anamnèse anté ou périnatale l'expliquent, l'utilisation des groupes musculaires concourant à la même fonction est perturbée, le développement du périmètre crânien est souvent insuffisant. Dans ces cas, l'hypotonie n'est pas évolutive et n'est souvent qu'une étape vers une autre forme d'IMC : une **ataxie** ou une **dystonie**.

6.3 L'hypotonie est le fait d'un retard plus ou moins important et durable du développement du tonus,

s'accompagnant donc d'un retard des acquisitions posturales. La gracilité musculaire est parfois nette ; il n'y a cependant pas de problème de déglutition ou respiratoire ou l'évolution vers des rétractions. Ce chapitre est en voie de remaniement à la suite des procédés modernes d'investigation.

Ce survol du problème des hypotonies majeures et globales du jeune enfant pose le problème du diagnostic étiologique parfois difficile, du pronostic variable selon la cause et du conseil génétique.

7 Démarche diagnostique devant une hypotonie du nouveau-né et du nourrisson

Au cours de l'interrogatoire et de l'examen clinique, sont investigués les items suivants :

(1) TONUS

(2) MOTRICITE

(3) VIGILANCE ET FONCTIONS SUPERIEURES : l'EEG et le scanner crânien peuvent être utiles.

(4) CONTEXTE : familial, foetal, périnatal, signes extra-neurologiques associés.

Dans le tableau suivant, les principaux groupes étiologiques sont analysés en fonction des données cliniques pré-citées.

Etiologie	Force musculaire	Vigilance	Fonctions supérieures	Risque sur les fonctions vitales
Pathologie neuromusculaire	↑	N	N	+
Encéphalopathies aiguës périnatales	↑	↑	↑	++
Encéphalopathies congénitales	N	± N	↑	±
Pathologie aiguë	↑	N ou altération transitoire	N ou altération transitoire	++
Trouble isolé du tonus	± N	N	N	-

Au terme de cette analyse, une réponse doit être apportée à la question : **l'hypotonie est-elle d'origine centrale ou périphérique?** Toute la démarche diagnostique ultérieure est conditionnée par la réponse à cette question :

- Soit il s'agit d'une **pathologie centrale** et le raisonnement est le même que dans le retard psychomoteur (QS).
- Soit il s'agit d'une **pathologie périphérique** et nous allons tenter de préciser la méthode la plus efficace pour aboutir à un diagnostic précis, notamment en période néonatale (période de complexité redoutable).

L'examen clinique et le contexte (oligoamnios, diminution des mouvements actifs fœtaux...) ne permettent pas de différencier un tableau "myogène", d'un tableau "neurogène" au cours de la période néonatale.

L'électromyogramme est rarement informatif pendant cette période, car de réalisation et d'interprétation difficiles.

Les enzymes musculaires ne sont augmentées qu'en cas de nécrose musculaire. Or les myopathies néonatales de révélation précoces sont rarement très nécrosantes. De plus, la proximité de l'accouchement perturbe l'analyse des enzymes musculaires.

En pratique, **LE SEUL EXAMEN INFORMATIF, DONC INDISPENSABLE EST LA BIOPSIE NEURO-MUSCULAIRE**. Elle doit comporter une analyse en microscopie optique avec immunohistochimie, une analyse en microscopie électronique. Un fragment supplémentaire de muscle ± de nerf doit être prélevé et congelé à -80°C. En effet, une analyse ultérieure soit en microscopie, soit en biologie moléculaire est alors possible, à la lumière des avancées scientifiques dans le domaine des maladies neuro-musculaires. Si l'enfant est vivant, cela évite une deuxième biopsie, s'il est décédé, c'est souvent le seul moyen d'accéder à un diagnostic anténatal lorsque celui-ci devient possible.

Approach to the metabolic myopathies

INTRODUCTION — Most patients with a metabolic myopathy (eg, glycogen storage diseases, carnitine palmitoyltransferase deficiency) have dynamic rather than static symptoms, and therefore usually complain of exercise intolerance, muscle pain and cramps rather than fixed weakness with exercise. Nevertheless, some patients may develop progressive muscular weakness that is usually proximal, mimicking inflammatory myopathy or limb girdle muscular dystrophy, but is sometimes distal. In a smaller group of patients, both dynamic and static symptoms predominate (show table 1).

This topic review will provide an overview of the evaluation of the patient with a suspected metabolic myopathy. A general approach to the diagnosis of metabolic myopathies is presented in Figure 1 (show figure 1). Detailed descriptions of the different disorders are presented separately. (See "Overview of disorders of glycogen metabolism", and see "Causes of metabolic myopathies").

An overview of the biochemistry of energy metabolism in muscle is also discussed elsewhere. (See "Energy metabolism in muscle").

OVERVIEW OF CLINICAL MANIFESTATIONS — The symptoms, signs, and laboratory abnormalities resulting from a metabolic myopathy vary with the underlying defect. The diagnosis of these disorders depends upon a constellation of findings, including the type of muscle involvement, specific laboratory abnormalities (particularly elevations in serum creatine kinase and myoglobinuria), patient age, family history, and the results of histologic and pathologic examinations.

Glycolytic/glycogenolytic disorders — In patients with defects of carbohydrate metabolism, muscle symptoms are induced by either brief isometric exercise, such as lifting heavy weights, or by less intense but sustained dynamic exercise, such as swimming, climbing stairs, or running. Acute muscle breakdown may lead to myoglobinuria, cramps, and muscle swelling.

In young children, defects in glycogenolysis may present with liver dysfunction, hepatomegaly, failure to thrive, hypoglycemia (sometimes with associated hypoglycemic seizures), gross motor delay, peripheral neuropathy, cardiac involvement, hemolytic anemia with jaundice, splenomegaly, and myoglobinuria. Mental retardation, upper and lower motor neuron involvement with sensory loss, sphincter problems, and neurogenic bladder may also be observed.

The principal symptoms and signs, however, are those related to exercise intolerance and recurrent myoglobinuria [1,2] . Patients with defects of glycogen metabolism usually complain of easy fatigability upon exertion and, occasionally, of muscle stiffness induced by exercise. In some cases, brief rest when muscle symptoms develop can subsequently result in improved exercise tolerance, referred to as the spontaneous "second wind" [3] . "Second wind" also can be induced by the infusion of carbohydrate fuel (eg, glucose) or lipids [4] .

Patients with certain glycolytic defects (eg, muscle phosphofructokinase deficiency), however, are unable to achieve a spontaneous second wind [5] or have worsening of symptoms after the administration of glucose (the "out of wind" phenomenon) [6] . (See "Overview of disorders of glycogen metabolism" and see "Phosphofructokinase deficiency (glycogen storage disease VII, Tarui disease)")

Disorders of lipid metabolism — The metabolic myopathies resulting from disorders of lipid metabolism include:

- Defects of β -oxidation enzymes
- Carnitine deficiency syndromes
- Fatty acid transport defects

(See "Causes of metabolic myopathies")

With disorders of lipid metabolism, symptoms are usually induced by prolonged exercise and prolonged fasting. These patients, in contrast to those with glycogen metabolism defects, do not develop true muscle cramps or contractures, and do not experience a "second wind." Their symptoms and signs, such as muscle pain, tightness, or myoglobinuria, are usually induced by infection, general anesthesia, exposure to cold, and a low-carbohydrate, high-fat diet [7] .

Some investigators have suggested that there are four main clinical and laboratory features that should lead the clinician to suspect a fatty acid oxidation disorder [8] :

- Involvement of fatty acid oxidation-dependent tissues, such as the heart, muscle, and liver
- Recurrent episodes of hypoketotic hypoglycemia (ketoacidosis does not occur because fatty acids cannot be converted to ketoacids in the liver)
- Acute metabolic decompensation in association with fasting
- Alterations in plasma and tissue concentrations of carnitine

Skeletal muscle, heart, and liver are highly dependent upon efficient fatty acid utilization. Fatty acids are a major source of energy for the heart and liver, particularly during fasting when glycogen and glucose stores have been depleted. In addition, resting muscle and exercising muscle during mild to moderate prolonged exercise derive most of the required energy from fatty acid oxidation. (See "Energy metabolism in muscle").

Among fasting patients with fatty acid oxidation defects, the free fatty acids cannot be metabolized because of the existing metabolic block; as a result, they are stored in the cytoplasm as triglycerides, thereby resulting in progressive lipid storage myopathy with weakness, hypertrophic and/or dilated cardiomyopathy, and fatty liver. In addition, with fasting, glucose and glycogen stores are depleted and ketone bodies are not generated because of the existing metabolic block. As a result, the ratio of serum free fatty acids to ketones increases from the normal ratio of 1:1 to more than 2:1, which is highly suggestive of a block in β -oxidation [1,9] .

Other conditions that can lead to metabolic decompensation among patients with fatty acid oxidation defects include cold-induced shivering thermogenesis and infection with vomiting:

- With cold exposure, shivering depends heavily upon long-chain fatty acid oxidation [7]
- After prolonged fasting or during infections, children can become comatose and present with Reye-like syndrome symptoms

Serum carnitine levels vary with the various defects of lipid metabolism. With carnitine transport defects, for example, total serum carnitine is significantly reduced (eg, less than 5 percent of normal) and the esterified fraction is normal [10] . This finding is probably related to both reduced renal carnitine reabsorption (leading to carnitine leak), and defective intestinal carnitine absorption.

By comparison, in the majority of cases of intramitochondrial β -oxidation defects, the amount of total serum carnitine is reduced to less than 50 percent of normal, and the esterified carnitine

fraction is increased to more than 50 percent of normal (normal: 10 to 25 percent in the fed state and 30 to 50 percent during fasting) [8] . This occurs because the accumulating longer-chain-length acylcarnitines are reabsorbed much more easily at the renal tubular reabsorptive site than free carnitine. As a result, the free carnitine fraction will be reduced ([show table 2](#)) [11] .

Myoglobinuria — Acute muscle breakdown of sufficient severity can lead to myoglobinemia and myoglobinuria [12] . The urine acquires a brownish, cola-like color, and the supernatant is positive for heme in the absence of red blood cells in the sediment. This heme-pigment- based assay has a sensitivity of 81 percent for detection of rhabdomyolysis [13] . ([See "Red to brown urine: Hematuria; hemoglobinuria; myoglobinuria"](#)).

Rhabdomyolysis may also occur in the absence of overt myoglobinuria, even when myoglobin is undetectable in the urine by qualitative or semiquantitative assay [14] . The sensitivity of the ultrafiltration/dipstick urine myoglobin assay is relatively low (22 percent) [13] . However, myoglobin can be detected quantitatively in the serum. The rise in serum myoglobin precedes the rise in CK; the clearance of myoglobin from plasma via renal excretion and metabolism to bilirubin is rapid and may be complete within one to six hours. Therefore, urine and serum myoglobin may not be detectable by the time of evaluation [14] .

Serum CK is usually highly elevated (more than 5 to 100 times normal), with associated hyperuricemia, hyperphosphatemia, and hypocalcemia. The patient may or may not have any muscle symptoms or signs such as stiffness, cramps, aches, or swelling.

Patients with myoglobinuria may develop acute renal failure. Renal failure may be preventable with aggressive hydration and alkalinization of the urine. Hypercalcemia can occur during recovery of renal function in patients who develop renal failure. ([See "Clinical features and prevention of heme pigment-induced acute tubular necrosis"](#)).

In addition to the risk of acute renal failure, some patients develop respiratory failure, cardiac arrhythmias, or sometimes coma.

The frequency of myoglobinuria due to a metabolic defect may vary among children and adults. In a large series of children with recurrent myoglobinuria, an enzyme abnormality could be detected in only 24 percent of the cases [15] ; by comparison, a similar adult series of 77 patients found a biochemical abnormality in 47 percent [16] . The most common metabolic cause of recurrent myoglobinuria in both adults and children is [carnitine](#) palmitoyltransferase II deficiency.

In addition to genetically determined muscle metabolic defects, common causes of rhabdomyolysis are toxins, alcohol, drugs, muscle compression, overexertion, or inflammatory processes. Both viral (influenza A and B, Epstein-Barr, HIV, adenovirus, cytomegalovirus, echovirus, coxsackievirus, parainfluenza, herpes simplex) and autoimmune (dermatomyositis, polymyositis) inflammatory etiologies have been implicated.

Toxins appear to be the most frequent cause of rhabdomyolysis. This point is illustrated by a series of 475 hospitalized adult patients with rhabdomyolysis [14] . The most common etiology was an exogenous toxin (46 percent), a category that included alcohol, illicit drugs, and prescribed drugs (eg, antipsychotics, statins, [zidovudine](#), [colchicine](#), selective serotonin reuptake inhibitors and [lithium](#)) [14] . Less common causes included trauma, seizures, immobility, ICU myopathy, exercise, heat/dehydration, and hypothermia. Multiple factors could be identified in 60 percent of cases. No cause was identified in 7 percent.

An underlying myopathy or metabolic muscle defect was diagnosed in only 10 percent of the patients [14] . In this group, recurrences were common, the incidence of acute renal failure was low, and typically only one etiologic factor could be identified. Myoglobinuria was detected by

dipstick/ultrafiltration in 19 percent of the patients.

Hypothyroidism may lead to rhabdomyolysis and myoglobinuria, and a few cases related to thyrotoxicosis have also been described [[17](#)] .

SYMPTOM ASSESSMENT — When confronted with a patient with a possible metabolic myopathy, the first step is to determine whether the symptoms are dynamic, static, or both ([show table 1](#)) [[18](#)] :

- Patients with dynamic symptoms develop acute and recurrent episodes of irreversible muscle dysfunction related to exercise intolerance, prolonged fasting, exposure to cold, general anesthesia, intercurrent infection, or low-carbohydrate, high-fat diet. Some of these patients may develop myoglobinuria. In between episodes, the patients are free of symptoms.
- Static symptoms include proximal weakness (which is indistinguishable from limb-girdle muscular dystrophies), occasionally distal weakness, generalized muscle weakness, and respiratory difficulties related to involvement of respiratory muscles or fixed cardiomyopathy (as in acid maltase deficiency). Other static features include progressive external ophthalmoplegia, peripheral neuropathies, seizures, developmental delay, failure to thrive, short stature, deafness, and ataxia. The symptoms themselves are not necessarily static since progression of varying degree usually occurs depending upon the severity and type of defect.

Both dynamic and static symptoms are common in mitochondrial myopathies related to either mitochondrial DNA defects or specific inborn errors of fatty acid oxidation [[1](#)] .

The second step is targeted at determining the type of the underlying biochemical abnormality as suggested by the pattern of symptoms ([show figure 1](#)). As examples:

- Patients who develop symptoms after prolonged, mild to moderate, low-intensity activity (such as walking) may have a defect in fatty acid oxidation (especially if the symptoms occur after one hour).
- Symptoms developing during or after high-intensity isometric exercise (such as pushing a stalled car or lifting weights) or high-intensity, sustained, submaximal exercise (such as sprinting) suggest a defect in glycogen and/or glucose metabolism; these symptoms tend to occur early in the course of the activity.
- Defects in glucose, glycogen, or fatty acid metabolism may be observed among patients with symptoms produced by low-intensity, submaximal exercise (eg, running slowly).

Table 1 provides a list of the various biochemical defects, categorized on the basis of the symptoms they produce ([show table 1](#)). The general approach to the patient with and the differential diagnosis of muscle weakness is presented separately. ([See "Approach to the patient with muscle weakness"](#)).

LABORATORY TESTING — The laboratory investigation of patients with suspected metabolic myopathies includes serum and urine testing, the forearm ischemic exercise test, electromyography, muscle biopsy, and, in some cases, nuclear magnetic resonance spectroscopy, if available ([show table 3](#)).

Other etiologies (eg, toxic, traumatic, alcohol- and drug-related, endocrine, viral and

inflammatory) should be considered and appropriate testing should be performed to exclude them prior to investigating a metabolic etiology.

Serum and urine testing — Abnormal levels of specific compounds in the blood and/or urine, either alone or in combination, may help diagnose or suggest a specific metabolic abnormality. These include serum levels of lactate, pyruvate, lactic acid dehydrogenase, uric acid, free and total carnitine, ketones, glucose, ammonia, myoglobin, liver transaminases, potassium, calcium, phosphate, creatinine, and acylcarnitine, and urinary levels of ketones, myoglobin, dicarboxylic acids, and acylglycines.

- Urinary myoglobin excretion, which should be measured at rest and with exercise, can be induced by inborn errors of glycogen/glucose metabolism, fatty acid metabolism, and some mitochondrial DNA defects. The induction of myoglobinuria by pure exertion or by toxic factors, such as infection and fever, may suggest a particular disorder. As an example, a clinical presentation with features of a Reye-like syndrome or with myoglobinuria induced by toxic factors suggests a fatty acid oxidation defect [[15](#)] .

Patients with acute myoglobinuria may have concurrent elevations of serum creatinine, potassium, phosphate, uric acid, and even amino acids (particularly taurine). The serum calcium is usually low, but hypercalcemia may develop after recovery from renal failure.

- The serum creatine kinase (CK) concentration should be tested at rest and during episodes of acute recurrent irreversible muscle dysfunction, with or without myoglobinuria. In patients with glycogen defects, the CK level may be elevated at rest, particularly in patients with static symptoms. By comparison, the CK level in patients with CPT II deficiency may be normal between acute episodes.
- Dicarboxylic acids (DCAs) are detected in the urine of all patients with intramitochondrial β -oxidation defects. This change is not seen with defects involving the transport of long-chain fatty acids into the mitochondria and also in carnitine uptake defects.
- Serum levels of lactate and pyruvate may be elevated in patients with mitochondrial myopathies.
- Significant elevation of CK levels with a normal LDH concentration raises the possibility of lactate dehydrogenase deficiency.
- Modest hyperammonemia may be accompanied by elevated liver transaminases among patients with fatty acid oxidation defects who present with a Reye-like syndrome.

Lipid metabolism defects — In the patient with a suspected lipid metabolism defect, the determination of plasma total and free carnitine, serum acylcarnitines, urine acylglycines, and organic acids should preferably be performed during episodes of acute catabolic crises or periods of fasting. This is important because normal values may be observed when the patient is metabolically stable and not fasting. A fasting study is not recommended given the possibility of precipitating an acute catabolic crisis leading to death. ([See "Causes of metabolic myopathies"](#)).

The presence of a fatty acid metabolism disorder is supported by the following findings:

- The combination of hypoketosis and hypoglycemia.

- A serum free fatty acid to ketone ratio of more than 2:1 (normal ratio is 1:1) [[1](#)] .
- Specific abnormalities in serum carnitine concentrations. The value of carnitine determination in suspected fatty acid metabolism defects is illustrated in Table 2 ([show table 2](#)). In carnitine uptake defects, the total serum carnitine is very low. In comparison, total serum carnitine concentrations are usually normal or low in fatty acid metabolism defects, except for CPT I deficiency, a disorder in which they may be normal or increased due to defective esterification of long-chain fatty acids to carnitine. In addition, the ratio of free carnitine to total carnitine is usually normal or low in most fatty acid metabolism defects, except for CPT I deficiency in which the ratio is high [[19](#)] . If serum acylcarnitines are elevated, the further separation and identification of the individual acylcarnitines could prove useful in the diagnosis of specific defects. ([See "Causes of metabolic myopathies"](#)),
- An amount of DCAs which is equal to or higher than the amount of ketones (if the urine specimen was obtained after a period of fasting). However, the absence of DCAs in the urine does not rule out a fatty acid metabolism defect. The type of excreted DCAs may also help in the identification of the specific metabolic defect [[20](#)] .
- The finding of specific acylglycines in small quantities in the urine with some fatty acid metabolism defects. These include short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD), medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD), electron transfer flavoprotein (ETF), and ETF-coenzyme Q oxidoreductase deficiencies [[1](#)] .

Electromyography — In patients with fixed weakness, electromyography may be useful in excluding a neuropathic process and providing evidence for a myopathic condition. Myotonic discharges may be observed in patients with myophosphorylase, acid maltase, and debrancher enzyme deficiency. In patients with excessive fatigability, repetitive nerve stimulation may be instrumental in excluding a defect in neuromuscular transmission [[18](#)] .

Forearm exercise testing — Both anaerobic (ischemic) and aerobic forearm exercise testing may be helpful in evaluating patients suspected of having some type of metabolic myopathy.

Ischemic exercise — The forearm ischemic exercise test should be performed if the clinical evaluation and laboratory findings suggest an enzymatic defect in the nonlysosomal glycogenolytic pathway and in glycolysis. This test may be useful in assessing all patients with exercise intolerance [[21](#)] . However, children younger than seven years of age may not be cooperative with the testing protocol.

The test begins with the placement and stabilization of a needle in a superficial antecubital vein of the arm to be exercised. Resting blood samples are obtained for serum lactate, pyruvate, CK, and ammonia. The blood pressure cuff is inflated to a pressure level above the diastolic pressure and the patient is asked to perform one per second hand grips with at least 75 percent of the maximum voluntary hand grip. The duration of the ischemic exercise test is one minute in the absence of cramping, but the cuff should be immediately deflated if an acute cramp develops.

Some recommend that the test be performed without the blood pressure cuff in place (non-ischemic forearm exercise test) [[22](#)] ; most inflate the cuff to a value intermediate between the systolic and diastolic blood pressures to permit systolic blood flow. In certain patients, inflation of the blood pressure cuff above the systolic pressure carries some risk of focal rhabdomyolysis, myoglobinuria, and acute compartment syndrome [[23](#)] .

If the patient tolerates the test and exercises adequately, a single blood sample of CK and sequential samples of lactate, pyruvate, and ammonia are obtained at intervals of 1, 2, 3, 5, and

10 minutes after removal of the blood pressure cuff. In normal individuals after a good effort, a three- to fivefold rise in lactate is noted within the first one to three minutes. The rise in serum ammonia is similar, but somewhat slower and more robust (5- to 10-fold over baseline); ammonia reaches a peak at three to four minutes.

Various abnormalities in the forearm ischemic exercise test may be observed with different metabolic disorders ([show table 4](#)) [24] :

- The rise in lactate is less than twofold among patients with inborn errors of glycolysis/glycogenolysis; however, the increase in ammonia is normal in patients who have made sufficient effort during the test.
- Lactate production may be absent or diminished in phosphorylase, phosphofructokinase, debrancher, phosphoglycerate mutase, phosphoglycerate kinase, and LDH enzyme deficiencies. In the last condition, there is no rise in lactate levels, but pyruvate levels rise normally.
- The lactate curve is normal in acid maltase and in most cases of phosphorylase b kinase deficiencies [1] .
- In patients with mitochondrial myopathies, there may be excessive production of lactate at submaximal levels of effort, but this is not a universal finding.
- With myoadenylate deaminase deficiency, there is absence of ammonia production with normal responses of venous lactate and pyruvate.
- The level of CK may rise in both glycogenolytic/glycolytic and fatty acid oxidation defects. The forearm ischemic exercise test is normal in defects of fatty acid metabolism as far as the lactate and ammonia curves are concerned.

Aerobic exercise — There is less experience with aerobic forearm exercise testing, but it may be a valuable method for differentiating mitochondrial myopathies from muscular dystrophy [25] .

The aerobic forearm exercise test begins with a determination of a patient's maximal voluntary hand grip or maximal voluntary contraction (MVC), using a dynamometer or a rolled sphygmomanometer cuff. Once an estimate of the MVC is made, the patient is allowed to rest for 30 minutes, meanwhile, a venous cannula is placed in the antecubital vein, and a baseline sample of blood is obtained and refrigerated for later blood gas analysis. After the baseline sample has been obtained, exercise is begun (40 percent of MVC for one second alternating with one second of rest) and continued for three minutes. Additional blood samples are obtained during exercise at one minute intervals for three minutes. The venous blood samples are then analyzed for their oxygen saturation.

Using the technique described above, 12 patients with various forms of mitochondrial myopathy had a mean decrease of only seven percent (range +15 to -32 percent) while 12 healthy subjects and 10 patients with muscular dystrophy had mean decreases in antecubital vein oxygen saturation during exercise of 43 percent and 38 percent, respectively [25] . There was no overlap between the decrease in oxygen saturation of either healthy subjects (-34 to -54 percent) or muscular dystrophy (-33 to -54 percent) when compared to values obtained for those with mitochondrial myopathies. The need for blood gas analysis limits this test to sites with such equipment. Children may not be able to cooperate with the testing protocol.

Magnetic resonance spectroscopy — Nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy is a

noninvasive method for the study of muscle metabolism [26] . Its use is limited since it is unavailable in most institutions. If used, the absence of intracellular acidification during exercise suggests a glycolytic defect. In mitochondrial defects, the ratio of inorganic phosphate to phosphocreatine at rest is elevated, with delayed resynthesis of phosphocreatine after exercise [27,28] .

Unlike NMR spectroscopy, proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) can be performed with available clinical MR equipment. Limited data suggest that the technique may be useful in the diagnosis and in monitoring of therapy in carnitine palmitoyl transferase II deficiency [29] .

Muscle biopsy — A muscle biopsy should be performed only after obtaining preliminary blood and urine tests, and, in some patients, electromyography and a forearm ischemic exercise test. Given the impracticality of testing muscle biopsy tissue for all known metabolic defects, the initial clinical and laboratory assessment helps target subsequent immunohistochemical and biochemical testing of muscle tissue.

Microscopic examination of the muscle sample should include electron microscopy, and immunohistochemical staining for phosphorylase, phosphofructokinase, and myoadenylate deaminase, if deficiencies in these enzymes are diagnostic possibilities. Microscopic examination will determine the presence or absence of glycogen or lipid storage, or the presence of ragged-red fibers in mitochondrial myopathies.

Since all of these evaluations will be normal in a number of metabolic defects, additional biochemical evaluation of muscle tissue should be pursued through commercial or research laboratories. In this setting, analysis will need to be focused upon specific possible biochemical defects, based upon the results of the preliminary noninvasive evaluation. In some instances, it may be possible to perform the direct enzymatic assay in cultured skin fibroblasts. This assay will be profitable diagnostically only if the enzymatic defect is expressed in this cell type.

Molecular techniques — Specific defects can be characterized at the molecular level either by Western blotting or by molecular analysis of specific mutations. Western blotting can be used to differentiate between a kinetic deficiency versus a defect in the production of the relevant enzyme. The identification of specific mutations can be used to precisely and rapidly detect specific defects and also to carry out presymptomatic, or prenatal diagnosis, and carrier detection.

REFERENCES

1. Tein, I. Metabolic myopathies. Semin Pediatr Neurol 1996; 3:59.
2. Darras, BT, Friedman, NR. Metabolic myopathies: a clinical approach; part I. Pediatr Neurol 2000; 22:87.
3. DiMauro, S, Bresolin, N. Phosphorylase deficiency. In: Myology, Engel, A, Banker, B (Eds), McGraw-Hill, New York 1986. p.1585.
4. Haller, RG, Vissing, J. Spontaneous "second wind" and glucose-induced second "second wind" in McArdle disease: oxidative mechanisms. Arch Neurol 2002; 59:1395.
5. Haller, RG, Vissing, J. No spontaneous second wind in muscle phosphofructokinase deficiency. Neurology 2004; 62:82.
6. Haller, RG, Lewis, SF. Glucose-induced exertional fatigue in muscle

- phosphofruktokinase deficiency. *N Engl J Med* 1991; 324:364.
7. Bell, A, Thompson, G. Free fatty acid oxidation in bovine muscle in vivo: Effects of cold exposure and feeding. *Am J Physiol* 1979; 237:309.
 8. Hale, D, Bennett, M. Fatty acid oxidation disorders: A new class of metabolic diseases. *J Pediatr* 1992; 121:1.
 9. Tein, I. Fatty acid oxidation and associated defects. In: Proceedings of the American Academy of Neurology, Seattle, WA 1995. p.9.
 10. Tein, I, De Vivo, D, Bierman, F, et al. Impaired skin fibroblast carnitine uptake in primary systemic carnitine deficiency manifested by childhood carnitine-responsive cardiomyopathy. *Pediatr Res* 1990; 28:247.
 11. Stanley, C, Deleuw, S, Coates, P, et al. Chronic cardiomyopathy and weakness or acute coma in children with a defect in carnitine uptake. *Ann Neurol* 1991; 30:709.
 12. Tein, I, DiMauro, S, Rowland, L. Myoglobinuria. In: Handbook of Clinical Neurology, Rowland, L, DiMauro, S (Eds), Elsevier, Amsterdam, The Netherlands 1992. p.553.
 13. Grover, DS, Atta, MG, Eustace, JA, et al. Lack of clinical utility of urine myoglobin detection by microconcentrator ultrafiltration in the diagnosis of rhabdomyolysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2634.
 14. Melli, G, Chaudhry, V, Cornblath, DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84:377.
 15. Tein, I, DiMauro, S, De Vivo, D. Recurrent childhood myoglobinuria. *Adv Pediatr* 1990; 37:77.
 16. Tonin, P, Lewis, P, Servidei, S, et al. Metabolic causes of myoglobinuria. *Ann Neurol* 1990; 27:181.
 17. Cakir, M, Mahsereci, E, Altunbas, H, Karayalcin, U. A case of rhabdomyolysis associated with thyrotoxicosis. *J Natl Med Assoc* 2005; 97:732.
 18. Griggs, R, Mendell, J, Miller, R. Metabolic myopathies. In: Evaluation and Treatment of Myopathies, Griggs, R, Mendell, J, Miller, R (Eds), FA Davis, Philadelphia, 1995, p. 247.
 19. Vockley, J. The changing face of disorders of fatty acid oxidation. *Mayo Clin Proc* 1994; 69:249.
 20. Mortensen, P, Gregersen, N. The biological origin of ketotic dicarboxylic aciduria. II. In vivo and in vitro investigations of the β -oxidation of the C8-C16-dicarboxylic acids in unstarved, starved and diabetic rats. *Biochim Biophys Acta* 1982; 710:477.
 21. DiMauro, S, Tsujino, S. Nonlysosomal glycogenoses. In: Myology, Engel, A, Banker, B (Eds), McGraw-Hill, New York, NY 1994. p.1554.
 22. Hogrel, JY, Laforet, P, Ben Yaou, R, et al. A non-ischemic forearm exercise test for the screening of patients with exercise intolerance. *Neurology* 2001; 56:1733.
 23. Lindner, A, Reichert, N, Eichhorn, M, Zierz, S. Acute compartment syndrome after forearm ischemic work test in a patient with McArdle's disease. *Neurology* 2001; 56:1779.
 24. Bruno, C, Hays, AP, DiMauro, S. Glycogen storage diseases of muscle. In: Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence: A Clinician's Approach, Jones, HR Jr, De Vivo, DC, Darras, BT (Eds), Butterworth Heinemann, Philadelphia 2003. p. 813.
 25. Jensen, TD, Kazemi-Esfarjani, P, Skomorowska, E, Vissing, J. A forearm exercise screening test for mitochondrial myopathy. *Neurology* 2002; 58:1533.
 26. Argov, Z, Bank, W, Boden, B, et al. Phosphorus magnetic resonance spectroscopy of partially blocked muscle glycolysis. *Arch Neurol* 1987; 44:614.
 27. Argov, Z, Bank, W, Maris, J, et al. Bioenergetic heterogeneity of human mitochondrial myopathies: Phosphorus magnetic resonance spectroscopy study.

- Neurology 1987; 37:257.
28. Matthews, P, Allaire, C, Shoubridge, E, et al. In vivo muscle magnetic resonance spectroscopy in the clinical investigation of mitochondrial disease. Neurology 1991; 41:114.
 29. Videen, JS, Haseler, LJ, Karpinski, NC, Terkeltaub, RA. Noninvasive evaluation of adult onset myopathy from carnitine palmitoyl transferase II deficiency using proton magnetic resonance spectroscopy. J Rheumatol 1999; 26:1757.

GRAPHICS

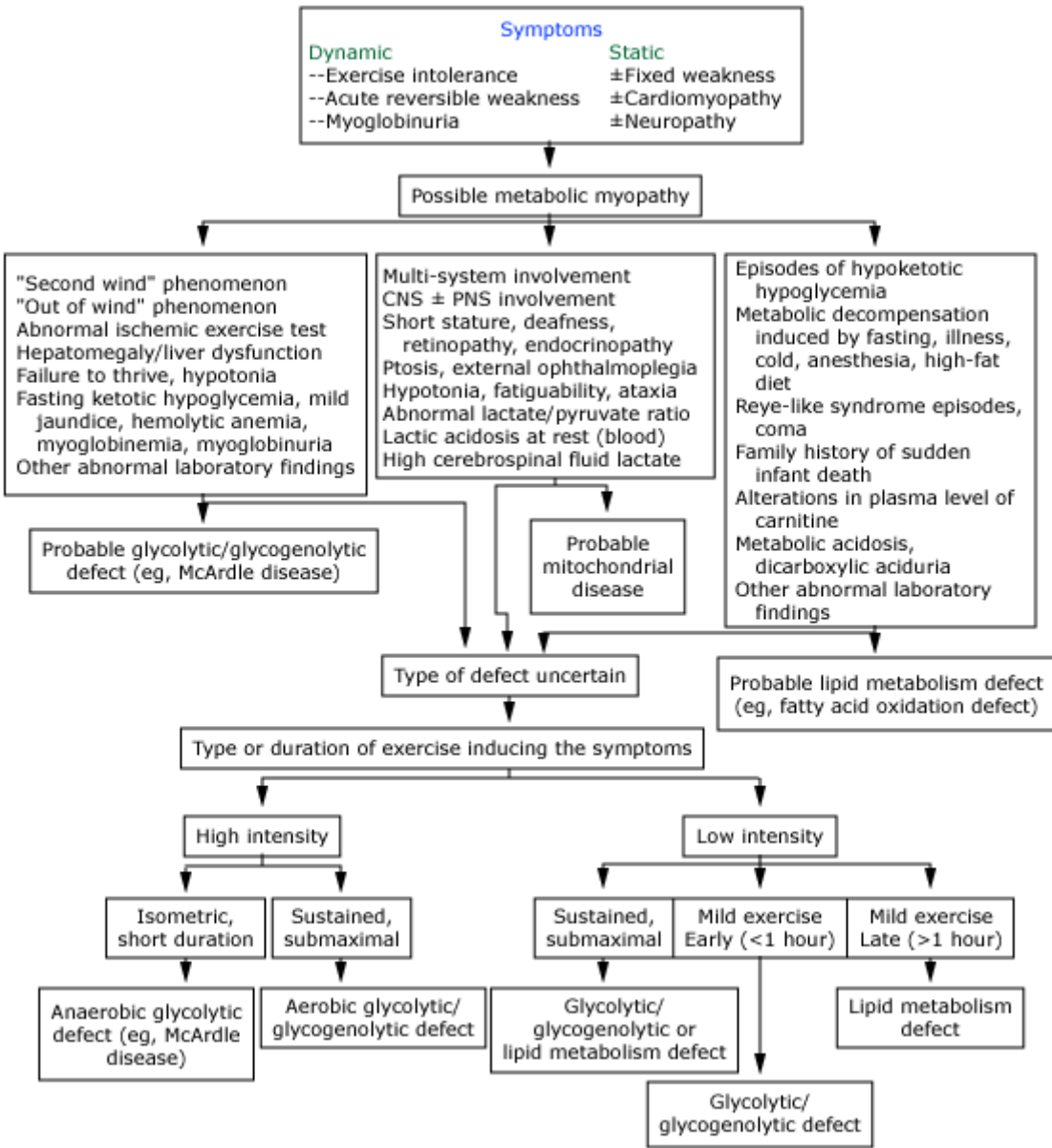
Correlation of metabolic myopathy symptoms and signs with specific biochemical defects

Static symptoms and signs
Acid maltase deficiency
Branching enzyme deficiency
Debranching enzyme deficiency
Carnitine transport defect
LCAD, VLCAD deficiencies
Trifunctional enzyme deficiency
Mitochondrial disorders
Dynamic symptoms and signs
Phosphorylase b kinase deficiency
Myophosphorylase (PPL) deficiency
Phosphofructokinase (PFK) deficiency
Phosphoglycerate kinase (PGK) deficiency
Lactate dehydrogenase (LDH) deficiency
Carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) deficiency
Fatty acid oxidation/mitochondrial defects
Static and dynamic symptoms and signs
Myophosphorylase deficiency
PFK, PPL b kinase deficiencies (plus fixed weakness)

Debranching enzyme deficiency (plus dynamic symptoms)
LCAD, VLCAD, SCHAD deficiencies
Trifunctional enzyme deficiency
Multiple mitochondrial DNA deletions

LCAD: long-chain acyl-CoA dehydrogenase; VLCAD: very long-chain acyl-CoA dehydrogenase; SCHAD: short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase.

Algorithm for diagnosis of metabolic myopathies



In a patient with signs that raise the possibility of a metabolic myopathy, the constellation of clinical and laboratory features and the type of exercise inducing the

symptoms may indicate the nature of the underlying biochemical defect and thus narrow down the laboratory investigation. CNS: central nervous system; PNS: peripheral nervous system. *Reproduced with permission from: Darras, BT, Friedman, NR. Metabolic myopathies: A clinical approach, Part I. Pediatr Neurol 2000; 22:87. Copyright © 2000 Elsevier.*

The term attention deficit

is misleading. In general, the current predominating theories suggest that persons with ADHD actually have difficulty regulating their attention; inhibiting their attention to nonrelevant stimuli, and/or focusing too intensely on specific stimuli to the exclusion of what is relevant. In one sense, rather than too little attention, many persons with ADHD pay too much attention to too many things, leading them to have little focus.

Three basic forms of ADHD, attention deficit disorder (ADD), are described.

They are (1) attentional; (2) hyperactive; and (3) combined, most frequently a combination of attentional and hyperactive forms.

The major neurologic functions disturbed by the neurotransmitter imbalance of ADHD fall into the category of executive function. The 6 major tasks of executive function that are most commonly distorted with ADHD are (1) shifting from one mindset or strategy to another (ie, flexibility), (2) organization (eg, anticipating both needs and problems), (3) planning (eg, goal setting), (4) working memory (ie, receiving, storing, then retrieving information within short-term memory), (5) separating affect from cognition (ie, detaching one's emotions from one's reason), and (6) inhibiting and regulating verbal and motoric action (eg, jumping to conclusions too quickly, difficulty waiting in line in an appropriate fashion).

Contrary to some media accounts, attention disorders are not new. In the early 1900s, diagnosis emphasized the hyperactivity component. Today, hyperactivity, impulsivity, and inattention are the areas of focus. However, reports have alluded to disorders involving hyperactivity, impulsivity, and inattention in conjunction with distractibility and inappropriate arousal patterns throughout medical history. What is new is the enhanced awareness of ADHD secondary to rapidly accumulating research findings and its addition to the *DSM* in 1980.

Pathophysiology: Findings from neuropsychological studies suggest that the frontal cortex and the circuits linking them to the basal ganglia are critical for

executive function and, therefore, to attention and exercise inhibition. Many findings support this view, including those described below.

First, MRIs of the right mesial prefrontal cortex in persons with ADHD strongly support decreased activation (low arousal) during tasks that require inhibition of a planned motor response and timing of a motor response to a sensory cue.

Second, MRIs in persons with ADHD also strongly support weakened activity in the right inferior prefrontal cortex and left caudate during a task that involves timing of a motor response to a sensory cue.

Third, the catecholamines are the main neurotransmitters with frontal-lobe function.

Fourth, dopaminergic and noradrenergic neurotransmission appear to be the main targets for medications used to treat ADHD.

Fifth, executive functions are major tasks of the frontal lobes.

Sixth, a 10-year study by National Institute of Mental Health (NIMH) demonstrated that the brains of children and adolescents with ADHD are 3-4% smaller than those of children without the disorder, and that pharmacologic treatment is not the cause. The more severe patients' ADHD symptoms, as rated by parents and clinicians, the smaller their frontal lobes, temporal gray matter, caudate nucleus, and cerebellum were.

Frequency:

- **In the US:** The prevalence of ADHD in children appears to be 3-7%. ADHD is associated with significant psychiatric comorbidity. Approximately 50-60% of individuals with this disorder meet *DSM* criteria for at least 1 of the possible coexisting conditions, which include learning disorders, restless-legs syndrome, ophthalmic convergence insufficiency, depression, anxiety disorder, antisocial personality disorder, substance abuse disorder, conduct disorder, and obsessive-compulsive behavior. The risk of a person having ADHD if his or her family member has ADHD or one of the disorders commonly associated with ADHD is significant.
- **Internationally:** The prevalence of ADHD in children in countries such as Germany, New Zealand, and Canada are approximately 5-10%.

Mortality/Morbidity: The morbidity for ADHD varies greatly. This range is a function of many factors, including the specific area of deficit, the patient's environmental response to and interaction with the deficits, the therapy provided, and the presence of coexistent conditions.

Sex: ADHD is more frequently diagnosed in boys than in girls. Most estimates of the male-to-female ratio range between 3:1 and 4:1 in clinic populations. However, many community-based samples produce a ratio of 2:1. Recognition of

ADHD has improved over the last decade, and the male-to-female ratio has been decreasing; this may be the result of the increased recognition of inattentive ADHD.

Age: Data concerning the likelihood that a child with ADHD will also have the disorder as an adult are conflicting. As definitions of ADHD subtypes improve, some subtypes will likely be found that cause more adult dysfunction than others.

- Approximately 30-80% of children with ADHD have the disorder as adults. Most experts believe that the rate is well above 50%.
- Hyperactive symptoms may decrease with age because of developmental trends toward self-control. However, persons with ADHD developmentally mature later than the average population. Inattentive symptoms do not appear to have a similar developmental advantage and tend to remain constant into adulthood.

History: The *DSM* criteria, in conjunction with a thorough clinical interview regarding daily functioning, are important in the diagnosis of ADHD. Of note, some of the *DSM* criteria are being revised to reflect state-of-the-art knowledge, including data regarding ADHD in girls and women. The clinician should also gather information that helps to identify any coexistent conditions.

- History of present illness: All of the following *DSM-IV* criteria for ADHD must be present:
 - Either the criteria for inattention or the criteria for hyperactivity/impulsivity must be met.
 - Inattention: At least 6 of the 9 symptoms of inattention listed below must have persisted for at least 6 months to a degree that is maladaptive and inconsistent with the patient's developmental level.
 1. Often does not give close attention to details or makes careless mistakes in schoolwork, work, or other activities
 2. Often has difficulty sustaining attention in tasks or play activities
 3. Often does not seem to listen when spoken to directly
 4. Often does not follow through with instructions and does not finish schoolwork, chores, or duties in the workplace (not because of oppositional behavior or failure to understand instructions)
 5. Often has difficulties with organizing tasks and activities
 6. Often avoids, dislikes, or is reluctant to engage in homework that requires sustained mental effort
 7. Often loses things necessary for tasks or activities (eg, school assignments, pencils, books, tools, toys)
 8. Often is easily distracted by extraneous stimuli

- 9. Often is forgetful in daily activities
 - Hyperactivity/impulsivity: At least 6 of the 9 symptoms of hyperactivity and impulsivity listed below have persisted for at least 6 months to a degree that is maladaptive and inconsistent with the patient's developmental level.
 1. Often fidgets with hands or feet or squirms in seat
 2. Often leaves seat in classroom or in other situations in which remaining seated is expected
 3. Often runs around or climbs excessively in situations in which this behavior is inappropriate (adolescents or adults may be limited to subjective feelings of restlessness)
 4. Often has difficulty playing or engaging in leisure activities quietly
 5. Often on the go or often acts as if driven by a motor
 6. Often talks excessively
 7. Often blurts out answers to questions before questions are completed
 8. Often has difficulty waiting turns
 9. Often interrupts or intrudes on others (eg, butts into conversations or games)
- The onset occurs no later than the age of 7 years.
- Symptoms must be present in 2 or more situations (eg, school, work, home).
- The disturbance causes clinically significant distress or impairment in social, academic, or occupational function.
- Behavior does not occur exclusively during the course of pervasive developmental disorder, premenstrual dysphoric disorder, schizophrenia, or other psychotic disorder. No mood, anxiety dissociative, or personality disorder accounts for the behavior.
- Past medical history
 - Screen for the following medications or supplements that may have negative interactions with ADHD-related medications:
 - Anticonvulsant agents
 - Antihypertensive agents
 - Caffeine-containing drugs
 - Pseudoephedrine
 - Ephedra
 - Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)
 - All medications known to be metabolized by means of the cytochrome P450 (CYP) 2D6 hepatic pathway .
 - Screening for medical concerns that may have negative interactions with ADHD medications (Drugs of concern are

shown in parentheses.)

- Major arterial disease (stimulants)
 - Narrow-angle glaucoma (stimulants, imipramine, desipramine)
 - Heart disease (clonidine, desipramine, guanfacine, imipramine, stimulants)
 - Heart palpitations (stimulants)
 - Hepatic disease (atomoxetine)
 - Hypertension (stimulants, atomoxetine, bupropion)
 - Orthostasis (atomoxetine, bupropion, stimulants)
 - Pregnancy (all)
 - Renal disease (bupropion, clonidine)
 - Seizure disorder (bupropion, desipramine, imipramine)
 - Urinary retention or hesitancy (atomoxetine, bupropion, stimulants)
- Approximately 30-50% of people with ADHD have other significant psychiatric comorbidities. Consider screening patients for the following:
 - Anxiety disorders
 - Bipolar disorder
 - Conduct disorder
 - Depression
 - Dissociative disorders
 - Eating disorder
 - Generalized anxiety disorder
 - Learning disability
 - Mood disorder
 - Obsessive-compulsive disorder
 - Oppositional defiant disorder
 - Panic disorder with or without agoraphobia
 - Pervasive developmental disorder including Asperger disorder
 - Posttraumatic stress disorder (PTSD)
 - Psychotic disorders
 - Social phobia
 - Sleep disorder
 - Substance-related disorders
 - Thought disorder
 - Tourette syndrome or other tic disorders
 - Somatic comorbidity (No somatic comorbidities are significantly associated with ADHD.)
 - Family history: Inquire about a family history of ADHD and of the coexistent conditions listed under.
 - Social history: Inquire about the following:
 - Home and family interactions consistent with ADHD
 - Disorganization of personal space is the norm.

- Anger or rage reactions are prevalent.
 - The child usually seems most awake in the late evening.
 - Awakening the child for school causes major problems.
 - The child is often unable to complete what appear to be developmentally appropriate chores.
 - Homework organization and completion are often a problem.
- Problems with the legal system
 - Arrests
 - Traffic tickets
 - Motor vehicle accidents
- School performance
 - Report cards
 - Reprimands or notes sent home
 - Homework completion and/or turning homework in on time
 - Extracurricular activities
- Family dysfunction
 - Drug abuse, alcohol abuse, or both
 - Physical abuse
 - Sexual abuse
 - Recent death
 - Severe chronic illness
 - Severe financial problems
- Social skills
 - Friendships
 - Group cohesion
 - Strengths and interests
- Pregnancy, potential for pregnancy, or safe-sex practices
 - Previous intercourse
 - Birth control
 - Condom use
- Work performance
 - Type of work
 - Promptness
 - Overall work performance
- Abuse of substances by patient or his or her friends (if the patient is an adolescent)
 - Alcohol
 - Caffeine
 - Marijuana
 - Other illicit drugs
 - Snorting stimulants
 - Prescription medications

- Tobacco (eg, cigarettes, chewing tobacco, snuff)

Physical: A focused physical examination is recommended if none has been performed within the last year. Although a child or adolescent with ADHD may exhibit few symptoms in a clinical setting, careful observation of his or her behavior is important.

- Vital signs
 - Height
 - Weight
 - Blood pressure
 - Pulse
- General appearance
 - Fidgeting
 - Impulse control
 - State of arousal
- Mental status examination
 - Affect
 - Cognition
 - Speech patterns
 - Thought patterns

Causes: At present, genetic loading appears to be the primary and perhaps only cause of ADHD. However, many environmental factors have been correlated with ADHD, and future research may prove these to be etiologic factors. Morbidity, as evidenced by signs and symptoms in people with ADHD, may be strongly correlated with the patient's home and school environments.

- Genetic causes
 - Family, twin, adoption, and segregation analysis, as well as molecular genetic studies, show that ADHD has a substantial genetic component. Molecular genetic studies have revealed several genes that appear to be associated with ADHD because of their effect on dopamine receptors, dopamine transport, and dopamine beta-

hydroxylase.

- Research by the NIHM has shown that variants of the gene for catecho-O-methyltransferase (COMT) are associated with different levels of prefrontal dopamine activity. COMT metabolizes dopamine.
 - People with the *val/val* variant metabolize dopamine rapidly. Because fast metabolism of a substrate decreases the amount of substrate that is biologically available, these people have reduced prefrontal dopamine activity. This reduction, in turn, impairs prefrontal information processing.
 - Individuals with the *val/met* variant have fairly efficient prefrontal function.
 - Patients with the *met/met* variant have the most efficient prefrontal function. In fact, this variant results in an enzyme that is 3-4 times weaker than the product of the *val/val* variant.
- Environmental causes: Problems with pregnancy and/or delivery, heavy marijuana use beginning in early adolescence, marital or family dysfunction, and low social class have all been associated with ADHD. However, many people with ADHD have no such associations.

DIFFERENTIAL diagnosis

Anxiety Disorder: Generalized Anxiety

Anxiety Disorder: Obsessive-Compulsive Disorder

Anxiety Disorder: Separation Anxiety and School Refusal

Conduct Disorder

Eating Disorder: Anorexia

Eating Disorder: Bulimia

Learning Disorder: Mathematics

Learning Disorder: Reading

Learning Disorder: Written Expression

Mood Disorder: Bipolar Disorder

Mood Disorder: Depression

Oppositional Defiant Disorder

Pervasive Developmental Disorder

Pervasive Developmental Disorder: Asperger Syndrome

Sleep Disorder: Night Terrors

Sleep Disorder: Nightmares

Sleep Disorder: Problems Associated With Other Disorders

Other Problems to be Considered:

Dissociative disorder

Mood disorder

Panic disorder with or without agoraphobia
Post-traumatic stress disorder (PTSD)
Psychotic disorders
Social phobia
Substance-related disorders
Tourette syndrome or other tic disorders

Lab Studies:

- Liver function tests
 - Liver function tests (LFTs) may be indicated if the patient has a history of hepatic dysfunction.
 - Amphetamines, methylphenidate, atomoxetine, and tricyclic antidepressants are metabolized hepatically and excreted mainly in the urine.
 - A cause-and-effect relationship has been established between the use of atomoxetine and reversible hepatic failure. However, no evidence suggests that baseline LFT results assist care with atomoxetine in any way.
 - Consider checking LFTs if a patient who is taking atomoxetine presents with signs of hepatitis including early signs, such as nausea, vomiting, diarrhea, and muscle aches lasting longer than 5 days.
- Determination of complete blood cell counts
 - A coincident relationship has been reported, but no cause-and-effect relationship has been established between use of methylphenidate and blood dyscrasias.
 - A few clinical authorities recommend periodic determination of the CBCs, but their necessity is not generally endorsed, even for patients receiving long-term treatment.
- Drug screening
 - Consider periodic random drug screening by means of urine testing (witnessed) or serum testing (if witnessing of urine testing is not possible) in all patients with a history of chemical abuse or suspected chemical abuse.

- Any suspected substances should be investigated.

Imaging Studies:

- Evidence suggests that MRI and positron emission tomography (PET) may be useful as future diagnostic methods.
- At present, no laboratory studies, imaging studies, or procedures help with the diagnosis of ADHD, unless the patient's history suggests that other pathology must be ruled out.

Other Tests:

- Psychometric and educational testing is often important for the diagnosis of ADHD. The patient's initial history may indicate a need for additional tests, as follows.
 - Examine children by using the Conners' Parent and Teacher Rating Scale and examine adolescents according to the Brown Attention Deficit Disorder Scale (BADDSS) for Adolescents and Adults.
 - Assess impulsivity and inattention by using timed computer tests such as the Conners Continuous Performance Test (CPT), the Integrated Visual and Auditory (IVA) CPT, or both.
 - Assess girls by using the Nadeau/Quinn/Littman ADHD Self-Rating Scale for Girls.
 - Assess the patient's executive function by using various neuropsychologic tests.
 - Several well-validated intelligence-quotient (IQ) tests are available.
 - The Wechsler tests are the standards.
 - Many believe that untimed tests are most appropriate for persons with ADHD.
 - A large discrepancy between the patient's IQ and other measures, such as visual or auditory abilities or an ability to work with numbers, is not uncommon, particularly in older children and adolescents.
 - Many people in whom ADHD is not diagnosed until later years have IQs well above average but a function, such as short-term memory, that is at or below average.
 - Perform a learning-disability (LD) evaluation (IQ versus achievement).
- Baseline ECG to assess the QT interval may be indicated before a tricyclic antidepressant is prescribed.

Medical Care: The 2 major components in the medical care of children with ADHD

are behavioral and pharmaceutical therapies. Most components of behavioral care take place outside of the primary care physician's office. Common components are briefly described below to assist in referral and consultation. Not all components are necessary for every child.

- School or education interventions
 - The age of the child at initial diagnosis and the severity of the symptoms of ADHD likely affect the extent to which the child benefits from working with education specialists.
 - Consultants initially involved with diagnosis and evaluation can also be important in promoting the development of study skills.
 - Teachers have an important function. Their periodic feedback about the child's school performance through the use of standardized scales, narrative descriptions, and telephone follow-up is generally an indispensable component of ongoing care.

- Psychotherapeutics
 - For adolescents, ADHD coaching, participating in a support group, or both can help normalize the disorder and assist them in obtaining well-focused peer feedback and general information.
 - Counselors such as psychologists, behavioral developmental pediatricians, clinical social workers, and advanced practice nurses who are well familiarized with ADHD can be invaluable to affected children and their families.
 - Behavioral modification and family therapy are usually necessary for optimal care.

Consultations: The timing of consultations depends on the physician's degree of knowledge and experience with the evaluation and treatment of ADD/ADHD. Several possible scenarios are described below.

- No consultation is necessary: In this scenario, the patient is well known and perhaps has family members with ADD/ADHD whose condition is stabilized with medications without problems with coexistent conditions and if the patient has a clear history consistent with ADD/ADHD without coexistent conditions.

- Refer the patient to an ADD/ADHD specialist or clinic referral and/or a psychiatrist or a behavioral developmental pediatrician: In this scenario, the patient may or may not be well known, and he or she may have family members with ADD/ADHD whose condition is stabilized by medications without problems with coexistent conditions. However, the patient must be questioned about ADD/ADHD or coexistent conditions.

- Refer the patient to an ADD/ADHD specialist and clinic, to a psychotherapist, and/or to a psychiatrist or a behavioral developmental pediatrician: In this scenario, the patient may or may not be well known; he or she has no family history of ADD/ADHD; and he or she may or may not have a family history of a mood disorder, an anxiety disorder, or ADD/ADHD. The patient must be

questioned about ADD/ADHD or coexistent conditions.

- Refer the patient to an ADD/ADHD specialist and clinic and/or to a psychiatrist or a behavioral developmental pediatrician: In this scenario, the patient may or may not be well known and perhaps has other family members with ADD/ADHD whose condition is stabilized by medications without problems with coexistent conditions; however, ADD/ADHD cannot be diagnosed and/or coexistent conditions cannot be ruled out with confidence.
- Consider a brief consultation with or referral to an ADD/ADHD specialist or a psychiatrist or behavioral developmental pediatrician: In this scenario, the patient may or may not be well known to the practitioner, and his or her condition has been stabilized by medications without problems with identified coexistent conditions. However, the medication either no longer works or has started to cause adverse effects, and the medication cannot be adjusted with confidence.
- Refer the patient as soon as possible to a specialist or specialty clinic for drug rehabilitation: In this scenario, a patient is being evaluated and is not taking psychostimulants, or he or she is being reevaluated for current psychostimulants and chemical abuse is noted. If the patient is taking psychostimulants and if the medications are being taken properly, a consultation call to decide whether the stimulants should be continued may be more appropriate than simply stopping them.

Diet: No special diet clearly affects ADHD. Until this situation changes, a healthy diet with minimal, if any, caffeine should be emphasized.

Activity: No evidence-based studies have been conducted to elucidate the potential role of physical activity in children with ADHD. Because regular physical activity is important in patients with some of the common coexistent conditions (eg, depression, anxiety) and in improving concentration, it may be an important component of therapy.

The 2 major components in the medical care of children with ADHD are behavioral and pharmaceutical therapies. The behavioral component is covered in the [Treatment](#) section above. In addition, the eMedicine article on adult [Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder](#) provides extensive tables about the nonstimulant medications.

Pediatric dosing of stimulant medications

Dosing of stimulant medications vary among ADHD centers throughout the American medical community. The Table below is derived from the stimulant trial protocol of [The Affinity Center, Inc.](#), a center for the evaluation and treatment of ADHD and mood disorders in Cincinnati, Ohio.

Medication	Initial Pediatric Dose	Pediatric Dosage Range and Maximum Dose*	Common Pediatric Dose*	Preparations
Methylphenidate IR (Ritalin, Methylin, generic)	2.5-5 mg	0.1-0.8 mg/kg/dose PO qd to 5 times/d Not to exceed 60 mg/d	0.3-0.5 mg/kg/dose PO tid/qid	All preparations available as 5-, 10-, or 20-mg scored tabs Methylin also available as 2.5-, 5-, or 10-mg chewable tab and 5 mg/5 mL and 10 mg/mL oral solution
Methylphenidate sustained-release (SR) (Ritalin LA, Metadate CD)	Convert from IR or use 10 mg	0.2-1.4 mg/kg/dose PO qd/tid Not to exceed 60 mg/d	0.6-1 mg/kg/dose PO qd/bid	10-, 20-, 30-, or 40-mg (Ritalin LA only); (Metadate also has 50- and 60-mg) Spansules can be sprinkled
Methylphenidate extended release (ER)‡ (Ritalin SR, Methylin ER, Metadate ER, generic SR)	Convert from IR	0.2-1.4 mg/kg/dose PO qd/tid Not to exceed 60 mg/d	0.6-1 mg/kg/dose PO qd/bid	20-mg Spansules; do not cut, crush, or chew
Methylphenidate OROS tablets (Concerta)	Convert from IR or use 18 mg	0.3-2 mg/kg PO qd Not to exceed 54 mg/d	0.8-1.6 mg/kg PO qd	18-, 36- and 54-mg tabs; do not cut, crush, or chew
Methylphenidate transdermal patch (Daytrana)†	Convert from IR or use 10 mg (12.5 cm ² released over 9 h and titrate up prn)	0.3-2 mg/kg released over 12 h Not to exceed one 30-mg patch	10-30 mg released over 9 h	10-, 15-, 20-, 30-mg patches
Dexmethylphenidate IR (Focalin)	2.5-5-mg	0.1-0.5 mg/kg/dose PO qd to qid Not to exceed 20 mg/d	0.2-0.3 mg/kg/dose PO bid/tid	2.5-, 5-, or 10-mg scored tabs

Dexmethylphenidate extended release (Focalin-XR)	5-10-mg	0.2-1 mg/kg/dose PO qd to bid Not to exceed 20 mg/d	0.4-0.6 mg/kg/dose PO qd/bid	5-, 10-, or 20-mg scored tabs
Dextroamphetamine (Dexedrine, Dextrostat)	2.5-5 mg	0.1-0.7 mg/kg/dose PO qd/qid Not to exceed 60 mg/d	0.3-0.5 mg/kg/dose PO qd/tid	Dexedrine: 5-mg scored tabs; Dextrostat: 5-, 10-, or 15-mg scored tabs
Dextroamphetamine Spansules (Dexedrine CR)	5 mg	0.1-0.75 mg/kg/dose PO qd/bid Not to exceed 60 mg/d	0.3-0.6 mg/kg/dose PO qd/bid	5-, 10-, or 15-mg Spansules; do not cut, crush, or chew
Mixed amphetamine salts IR (Adderall, generic)	2.5-5 mg	0.1-0.7 mg/kg/dose PO qd/qid Not to exceed 40 mg/d	0.3-0.5 mg/kg/dose PO tid/qid	5-, 7.5-, 10-, 12.5-, 15-, 20-, or 30-mg scored tabs
Mixed amphetamine salt XR (Adderall-XR)	Convert from IR or use 5-10 mg	0.2-1.4 mg/kg/dose PO qd/tid Not to exceed 30 mg/d	0.6-1.0 mg/kg/dose PO qd/bid	5-, 10-, 15-, 20-, 25-, or 30-mg Spansules; can be sprinkled

Note.—In general, when the terms methylphenidate, Dexedrine, and Ritalin are used without abbreviations for extended-release preparations (eg, continuous release [CR], sustained release [SR], osmotic-release oral system [OROS]), a short-acting, immediate-release (IR) preparation is implied.

* Maximum pediatric dose suggested by the United States Food and Drug Administration (FDA). Although some children benefit greatly from doses greater than these, benefit from use of either the lowest and highest ends of the dose range is uncommon.

†The methylphenidate patch contains a different total methylphenidate dose than the name implies because it is designed to last 12 hours (eg, 10-mg patch [patch size 12.5 cm²] delivers about 10 mg over 9 h [estimated delivery rate is 1.1 mg/h for this particular patch]). Delivery rate varies depending on patch size.

‡Many patients describe their experience with methylphenidate sustained-release (SR) preparations as erratic and uncomfortable.

Dose conversions

Conversions for psychostimulants are always approximations, especially when one is converting between stimulants, such as methylphenidate and dextroamphetamine. Different forms of the same drug have slightly different pharmacokinetics, and patients often have different responses to them. FDA-recommended conversions between short- and long-acting preparations of the same drug are based on attempts to match serum-concentration curves and not clinical-performance curves.

In clinical practice, ratios for converting among medications vary by ADHD manifestations, adverse effects, comorbidities, and patients' metabolism. Common approximations are described below. Individual patients vary; therefore, close follow-up, and possibly titration, is initially necessary.

For methylphenidate LA, CD, or ER preparations, convert by using a ratio of 2:1 with immediate-release methylphenidate. For example, Ritalin 10 mg q4h is converted to Ritalin LA 20 mg q8h. For a few patients, effects last only 5-6 hours with the long-acting preparations though effects last 3.5-4 hours with the IR form. However, a short effect from one 8-hour preparation does not always mean another 8-hour has the same problem.

For XR mixed amphetamine salts (MAS), convert using a ratio of 2:1 with IR MAS. The half-life of MAS is highly variable between individuals. Some patients do better with a lower second dose and, thus, may benefit from an IR and XR morning combination.

Dexedrine Spansule seems to have the greatest interpatient variance when converting the IR form to the CR form. The IR-to-CR ratio for equivalent clinical effects appears to vary from 1:1 to about 1:1.5; however, this conversion has not been well studied. For example, Dextrostat 10 mg q4h is converted to Dexedrine CR 10-15 mg q8h.

Methylphenidate OROS tablets are converted in an 18:5 ratio with methylphenidate. For example, Ritalin 10 mg q4h is converted to Concerta 36 mg. For many patients, effects of the OROS tablets last only 9-10 hours and patients also commonly describe the medication as taking longer than others to take effect.

Methylphenidate OROS tablets are converted in an 18:10 ratio with methylphenidate LA, CD, or ER. For example, Ritalin LA 10 mg q8h is converted to Concerta 18 mg.

Methylphenidate transdermal patch is converted in a 1:1 ratio with methylphenidate IR and a 1:2 ratio with the long-acting preparations, although the FDA suggests starting with the lowest dose patch and working up.

Categories of medications

Psychostimulants are effective in patients with ADHD. In addition, they have been

available for many decades, allowing for a strong appreciation of their lack of major adverse effects when used at therapeutic doses.

Atomoxetine (Strattera), a nonstimulant selective norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI), has been effective in many people with ADHD. This relatively new medication has the advantages of qd-to-bid dosing and unscheduled status with the Drug Enforcement Agency (DEA). However, cases of reversible hepatic failure have been directly attributed to atomoxetine, and an evaluation of other long-term adverse effects has been limited to data from a few years.

Patients may benefit significantly more from stimulants than from atomoxetine, but they have untenable adverse effects with several stimulant products and doses. In the experience of numerous subspecialists, these patients may benefit from a combination of atomoxetine and a stimulant. For many patients, atomoxetine appears to augment the effects of the stimulant, allowing for clinical efficacy with a low dose and decreasing the likelihood of adverse effects.

Antidepressants and alpha-agonists have an important role in some individuals with ADHD. Most have well-known adverse-effect profiles. Unlike stimulants, antidepressants or alpha-agonists can cause cardiac adverse effects, and this possibly must be kept in mind.

Modafinil (Provigil, Sparlon), a medication used to treat excessive daytime sleepiness, improves core symptoms in many children with ADHD. In early studies in children, common adverse effects occurring at rates higher than those of placebo were insomnia (24%) and anorexia (14%).

- In August 2006, Cephalon, the manufacturer of modafinil (Sparlon), received a nonapprovable letter from the FDA for the treatment of ADHD. Cephalon has decided that it will not pursue further development of Sparlon for ADHD. Modafinil is still available as Provigil, which does have FDA approval to improve wakefulness for adults with narcolepsy, sleep apnea, or shift-work sleep disorders. To view information from a media briefing describing the FDA decision, see [Cephalon Media Briefing](#).
- Transcripts of the FDA Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee minutes that describe the rashes observed in clinical trials with modafinil are available. For more information see [FDA Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee minutes from March 23, 2006 that discuss modafinil for ADHD](#).

Drug Category: *Psychostimulants* -- Psychostimulants stimulate the areas of decreased activation to a higher state of arousal. The spectrums of therapeutic efficacy and adverse effects of all the FDA-scheduled category II psychostimulants for ADHD are similar. For any individual, therapeutic efficacy may vary greatly among drugs, preparations, or formulations (generic vs brand name).

The most common adverse effects are anorexia, sleep disturbances, mild anxiety,

and rebound (eg, posttherapeutic agitation, anger, lethargy). Most individuals who take psychostimulants for ADHD develop tolerance for the adverse effects within a few weeks. Although adverse-effect profiles, akin to therapeutic profiles, are similar for all psychostimulants, patients have their own positive and negative responses, which vary among the drugs.

Individuals with certain current or latent coexistent psychiatric disorders (eg, psychosis, bipolar disorder, some disorders of anxiety or depression) are particularly vulnerable to adverse effects due to stimulants if they do not receive concurrent medication, psychological counseling, or both for the coexistent condition.

The following chart contains FDA-approved dosing information and FDA-stated contraindications. Of note, many experts question the FDA's maximums for most stimulant medications (see the [Table](#) above for ranges). Experts also question several comorbidities thought to be contraindications because evidence suggests that tics may be as likely to improve with stimulants as worsen with them. Furthermore, BP improves in some individuals with hypertension receiving stimulants, whereas others simply need a slight increase in their dose of antihypertensive. Last, though the FDA lists glaucoma as a contraindication, the specific concern is only narrow-angle glaucoma.

Drug Name	Dextroamphetamine (Dexedrine, Dexedrine Spansules, Dextrostat) -- Increases amount of circulating dopamine and norepinephrine in cerebral cortex by blocking reuptake of norepinephrine or dopamine from synapse. Short-acting brands fairly similar in cost; generic is 50-60% less expensive. Dexedrine available as 5-mg scored tab. Dextrostat available as 5-, 10-, or 15-mg scored tab. Dexedrine Spansules (CR) available as 5-, 10-, or 15-mg Spansules.
Pediatric Dose	<3 years: Not recommended by FDA IR: 2.5-5 mg PO qd up to qid; not to exceed 60 mg/d ER: 5 mg qd/bid; not to exceed 60 mg/d
Contraindications	Documented hypersensitivity; hypertension; MAOI use; advanced arteriosclerosis; hyperthyroidism; narrow-angle glaucoma
Interactions	Coadministration with MAOIs may precipitate hypertensive crisis and arrhythmias with anesthetics; may increase toxicity of phenobarbital, propoxyphene, meperidine, TCAs, phenytoin, and norepinephrine

Pregnancy	C - Safety for use during pregnancy has not been established.
Precautions	Angina, narrow-angle glaucoma, cardiovascular disease, Tourette syndrome or other tic disorders, dementia, depression, anxiety disorders, anorexia, sleep disturbances, seizures, and hypertension
Drug Name	Methylphenidate (Concerta, Methylin, Metadate, Ritalin) -- Stimulates cerebral cortex and subcortical structures. Generic and branded-generic (Methylin and Metadate regular or ER) formulations 50-60% less expensive than Ritalin. Long-acting preparations more expensive than short-acting preparations. Concerta (long acting) tends to be more expensive than other preparations; 1 capsule of Concerta, similar to other stimulants, costs the same whatever dose. Although clinical difference between generic drug and branded-generics or Ritalin not verified, many patients have enough variability among preparations that they are willing to pay the difference. Many experts observed enough variability that they do not prescribe plain generic products unless patient (or insurance) insists. FDA allows for 20% variability in certain parameters between generics and brands and determines equivalence solely by pharmacokinetics and not data from clinical studies.
Pediatric Dose	Initial dose (unless high, short-acting dose known to be acceptable to the patient is being replaced): IR: 2.5-5 mg PO qd up to qid; not to exceed 60 mg/d CD, ER, or SR: 10-20 mg qd; not to exceed 60 mg/d Concerta: 18 mg PO qd; not to exceed 54 mg/d
Contraindications	Documented hypersensitivity; narrow-angle glaucoma; Tourette syndrome; motor tics; agitation; tension; severe anxiety
Interactions	Reduces effects of guanethidine and

	bretylium; toxicity of phenytoin, TCAs, warfarin, primidone, and phenobarbital may increase when administered concurrently; MAOIs increase toxicity
Pregnancy	C - Safety for use during pregnancy has not been established.
Precautions	Dementia, depression, anxiety, seizures, arterial disease, anorexia, sleep disturbances, coronary artery disease, and hypertension
Drug Name	Dextroamphetamine and amphetamine mixture (Adderall) -- Produce CNS and respiratory stimulation. CNS effect may occur in cerebral cortex and reticular activating system. May have direct effect on alpha- and beta-receptor sites in peripheral system and release stores of norepinephrine in adrenergic nerve terminals. Mixture contains various salts of amphetamine and dextroamphetamine. Available as 5-, 7.5-, 10-, 12.5-, 15-, 20-, or 30-mg scored IR tabs and 10-, 20-, and 30-mg XR capsules.
Pediatric Dose	<3 years: Not recommended 3-6 years: 2.5 mg/d PO qd initially; may increase by 2.5 mg qwk >6 years: 5 mg PO qd or divided bid initially; increase by 5 mg qwk; not to exceed 40 mg/d (IR) or 30 mg/d (XR) IR pills may be broken up and mixed in applesauce; XR capsules may be opened and contents mixed in applesauce, but beads should not be chewed.
Contraindications	Documented hypersensitivity; hypertension; advanced arterial disease; active hyperthyroidism; narrow-angle glaucoma; agitated states; administration of MAOIs within last 14 d
Interactions	Coadministration with MAOIs may precipitate hypertensive crisis; anesthetics may precipitate arrhythmias; dextroamphetamine may increase toxicity of phenobarbital, propoxyphene, meperidine, TCAs, phenytoin, and norepinephrine
Pregnancy	C - Safety for use during pregnancy has

	not been established.
Precautions	Caution in nephritis, hypertension, angina, narrow-angle glaucoma, cardiovascular disease, psychopathic personalities, or history of drug abuse
Drug Name	Dexmethylphenidate (Focalin, Focalin XR) -- Contains pharmacologically active d-enantiomer of racemic methylphenidate. Blocks norepinephrine and dopamine reuptake into presynaptic neuron and increases release of these monamines into extraneuronal space.
Pediatric Dose	<6 years: Not established >6 years: Focalin: 2.5 PO bid initially; may increase in 2.5- to 5-mg increments qwk if warranted; not to exceed 20 mg/d Focalin XR: (for patient not currently taking dexmethylphenidate or racemic methylphenidate): 5 mg PO qd initially; may increase in 5-mg increments qwk if warranted; not to exceed 20 mg/d Focalin XR (for patient currently taking dexmethylphenidate [Focalin]): Same total daily dose as Focalin but qd Focalin XR (for patient currently taking racemic methylphenidate): Switch to half total daily dose and administer qd; not to exceed 20 mg/d
Contraindications	Documented hypersensitivity to dexmethylphenidate or methylphenidate; marked anxiety, tension, or agitation; glaucoma; motor tics or Tourette syndrome; coadministration with MAOIs or within 14 d after discontinuation of MAOIs
Interactions	Coadministration with MAOIs or within 14 d after discontinuation of MAOIs contraindicated and may result in hypertensive crisis; coadministration with other vasopressors (eg, pseudoephedrine) may increase BP; may counteract effect of antihypertensive drugs; may inhibit metabolism of warfarin, anticonvulsants (eg, phenobarbital, phenytoin, primidone), and TCAs (eg, imipramine, clomipramine, desipramine); serious adverse events reported with concomitant

	clonidine, though no causality established
Pregnancy	C - Safety for use during pregnancy has not been established.
Precautions	Not intended to treat severe depression or fatigue states; may exacerbate psychosis; may lower seizure threshold in patients with history or EEG abnormalities; may cause visual disturbances and increase BP; caution in history of drug dependence or alcoholism; periodically monitor CBC, differential, and platelet count if therapy prolonged; common adverse effects include nervousness, insomnia, decreased appetite, abdominal pain, and weight loss; XR formulation must be swallowed whole or sprinkled on a spoonful of applesauce (do not crush, chew, or divide)
Drug Name	Methylphenidate transdermal patch (Daytrana) -- CNS stimulant. Therapeutic action for ADHD not known but thought to block norepinephrine and dopamine reuptake into presynaptic neuron and to increase release of these monoamines into extraneuronal space. Racemic mixture composed of the <i>d</i> - and <i>l</i> -enantiomers. The <i>d</i> -enantiomer is more pharmacologically active than the <i>l</i> -enantiomer. Transdermal administration exhibits minimal first-pass effect compared with oral administration; consequently, lower dose of transdermal methylphenidate (on mg/kg basis) compared with oral dose of methylphenidate may still produce higher <i>d</i> -methylphenidate level. Available in 4 dosage strengths. Different-sized patches contain different amounts of methylphenidate and deliver different amounts over 9-h dose period. Respective patch sizes, methylphenidate content per patch, and dose delivered over 9 h are 12.5, 18.75, 25, and 37.5 cm ² ; 27.5, 41.3, 55, and 82.5 mg; and 10, 15, 20, and 30 mg. Onset of desired effect occurs approximately 2 h after application and persists 3-4 h after removal.
Adult Dose	Not established

Pediatric Dose	<p><6 years: Not established</p> <p>6-12 years: Initiate with lowest dose (10 mg [12.5 cm²]); if maximal response not observed, may titrate upward incrementally in 1-wk intervals</p> <p>Apply patch to skin on hip every am and remove after 9 h; alternate placement every am between hips; may decrease or increase duration patch is worn according to adverse effects or clinical needs; not to exceed 30 mg/d</p>
Contraindications	<p>Documented hypersensitivity; verbal tics or Tourette syndrome; glaucoma; anxiety, tension, or agitation; current MAOIs or within last 14 d</p>
Interactions	<p>May decrease effectiveness of antihypertensive drugs; coadministration with vasopressors may increase blood pressure; concurrent MAOIs or use in previous 14 d may increase risk of hypertensive crisis; may inhibit metabolism of coumarin anticoagulants, anticonvulsants (eg, phenobarbital, phenytoin, primidone), some TCAs (eg, imipramine, clomipramine, desipramine), and SSRIs; downward dosage adjustment of aforementioned medications may be required</p>
Pregnancy	<p>C - Safety for use during pregnancy has not been established.</p>
Precautions	<p>Apply to dry, clean skin; do not cut patch (active ingredient will be released too quickly); may cause insomnia, blurred vision, skin irritation, allergic skin rash, nausea, anorexia, and slower weight gain and height growth; because of additive risk of sudden death, caution in persons with known structural cardiac abnormalities; may exacerbate psychosis, seizures, or hypertension; tolerance and psychological dependence may occur; avoid exposing patch to direct heat sources (eg, heating pad, electric blanket), heat increases drug release by 2-fold</p>

treating hyperactivity, tics, or both. They have a long history of pediatric use for this indication. Rare cases of sudden death have been reported in a few children who were given clonidine with concurrent methylphenidate. Reports also describe fatal ventricular fibrillation in patients in whom treatment with clonidine was abruptly stopped rather than slowly tapered, as is appropriate. Details of these cases do not substantiate a cause-and-effect association, only concurrence. Therefore, the FDA has not stated whether these drugs should be used simultaneously. Nevertheless, a prudent approach is to avoid using these drugs together in any patient with a first-degree relative who died from a sudden cardiac cause. Also prudent is obtaining an ECG in any patient who may benefit from this combination but who has a history of arrhythmia. Most experts continue to use clonidine with any of the stimulants when clinically indicated.

Drug Name	Guanfacine (Tenex) -- Stimulates alpha2-adrenoreceptors in brainstem, activating an inhibitory neuron, which reduces sympathetic outflow. Result is decreased vasomotor tone and HR.
Pediatric Dose	Not established; limited data suggest 0.25-0.5 mg PO qd; slowly increase prn to desired effect (often 0.5-1 mg qd); sometimes divided bid
Contraindications	Documented hypersensitivity
Interactions	TCAs inhibit hypotensive effects
Pregnancy	B - Usually safe but benefits must outweigh the risks.
Precautions	Congestive heart failure; asthma; peptic ulcer disease; regional vascular disease; abrupt (ie, not tapered) discontinuation can lead to reactive hypertension and serious cardiac arrhythmias
Drug Name	Clonidine (Catapres) -- Stimulates alpha2-adrenoreceptors in brainstem, activating an inhibitory neuron, which reduces sympathetic outflow. Result is decreased vasomotor tone and HR.
Pediatric Dose	0.025-0.05 mg PO hs or divided bid initially; slowly increase prn to desired effect (often 0.05-0.1 mg bid/tid)
Contraindications	Documented hypersensitivity
Interactions	TCAs inhibit hypotensive effects; coadministration with beta-blockers may potentiate bradycardia; TCAs may enhance hypertensive response associated with abrupt clonidine withdrawal;

	narcotic analgesics enhance hypotensive effects
Pregnancy	C - Safety for use during pregnancy has not been established.
Precautions	Cerebrovascular disease; coronary insufficiency; sinus-node dysfunction; renal impairment; abrupt withdrawal may cause severe cardiac arrhythmias

Drug Category: *SNRIs* -- These are used as an alternative to stimulants.

Drug Name	Atomoxetine (Strattera) -- SNRI that inhibits presynaptic norepinephrine transporter. Also appears to indirectly stimulant dopamine activity in frontal lobes. Many anecdotal reports state that, when stimulants are not well-tolerated at a dose necessary for efficacy (eg, because of anxiety) and atomoxetine is not efficacious enough alone, the combination of atomoxetine and low dose (tolerable) stimulants is often very effective. About 5-10% of patients are poor metabolizers of the drug and have increased drug exposure, peak serum levels, and half-lives. If intolerable but benign side effects are present at FDA recommended doses, but not at lower dose, efficacy may be observed at the lower dose; therefore consider a low-dose trial. Usually clinically effective qd despite 5-h half-life (24 h in poor metabolizers); unknown if serum levels are correlated with efficacy.
Pediatric Dose	<70 kg: 0.5 mg/kg PO qd initially; after 3 d, increase to 1.2 mg/kg PO qd or divided bid (morning and late afternoon); not to exceed 1.4 mg/kg/d or 100 mg/d (whichever is less) >70 kg: 40 mg PO qd initially; after 3 d, increase to 80 mg/d PO qd or divided bid (morning and late afternoon); may increase after 2-4 wk; not to exceed 100 mg/d
Contraindications	Documented hypersensitivity; use of MAOIs within 2 wk of start of therapy (fatal reaction may occur); narrow-angle

	glaucoma
Interactions	CYP2D6 inhibitors (eg, fluoxetine, paroxetine, quinidine) may increase levels; neither induces nor inhibits CYP2D6; coadministration with vasopressors may increase HR and BP; fatal reactions may occur if MAOIs used within 2 wk of start of therapy; may potentiate effect of beta2-adrenergic agonists on cardiovascular system
Pregnancy	C - Safety for use during pregnancy has not been established.
Precautions	Decrease dose in moderate-to-severe hepatic dysfunction; rare reversible hepatic failure reported (educate about signs of early hepatitis); rare allergic reactions (eg, angioneurotic edema, urticaria, rash) reported; caution in hypertension, tachycardia, or cardiovascular or cerebrovascular disease; may increase BP or HR; may cause urinary hesitancy or orthostatic hypotension; monitor weight; must be taken after meals to avoid nausea and vomiting

Drug Category: *Antidepressants* -- Many patients have reported clinically significant improvement with the use of some antidepressants. Although antidepressants are beneficial when added to a stimulant or SNRI in certain clinical situations, a psychostimulant or SNRI is still the medication of choice for most persons with ADHD because of its safety profile and superior efficacy.

Drug Name	Imipramine (Tofranil) -- Inhibits reuptake of norepinephrine or serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) at presynaptic neuron.
Pediatric Dose	10-25 mg/d PO initially, may gradually increase to 2-5 mg/kg/d as tolerated; can divide daily dose bid/tid prn to improve tolerance of adverse effects
Contraindications	Documented hypersensitivity; narrow-angle glaucoma; acute recovery phase following myocardial infarction; current MAOI or fluoxetine use or use in the previous 2 wk (avoid)
Interactions	Increases toxicity of sympathomimetic agents (eg, isoproterenol, epinephrine) by

	potentiating effects and inhibiting antihypertensive effects of clonidine; avoid combining with methylphenidate, which inhibits hepatic metabolism of imipramine, prolonging its half-life and potentially causes extremely high, toxic levels
Pregnancy	D - Unsafe in pregnancy
Precautions	Caution in cardiovascular disease, conduction disturbances, seizure disorders, urinary retention, hyperthyroidism, or in patients receiving thyroid replacement; may impair mental or physical abilities required for potentially hazardous tasks
Drug Name	Bupropion (Wellbutrin) -- Inhibits neuronal dopamine reuptake. Weak blocker of serotonin and norepinephrine reuptake.
Pediatric Dose	37.5-300 mg/d PO divided bid; not to exceed 200 mg/dose at least 8 h apart to avoid increasing seizure threshold
Contraindications	Documented hypersensitivity; seizure disorder; anorexia nervosa; concurrent MAOIs
Interactions	Carbamazepine, cimetidine, phenytoin, and phenobarbital may decrease effects; toxicity increases with concurrent levodopa and MAOIs
Pregnancy	B - Usually safe but benefits must outweigh the risks.
Precautions	Renal or hepatic insufficiency (decrease dose); doses >450 mg/d significantly decreases seizure threshold
Drug Name	Desipramine (Norpramin) -- May increase synaptic concentration of norepinephrine in CNS by inhibiting reuptake by presynaptic neuronal membrane. May have effects in the desensitization of adenylyl cyclase and downregulation of beta-adrenergic and serotonin receptors. Adjust dose to response and serum level.
Pediatric Dose	10-25 mg PO qd; may gradually increase to 2-5 mg/kg/d as tolerated; can be divided bid/tid prn to improve tolerance of adverse effects

Contraindications	Documented hypersensitivity; narrow-angle glaucoma; recent postmyocardial infarction; current MAOIs or fluoxetine or administration in previous 2 wk
Interactions	Decreases antihypertensive effects of clonidine but increases effects of sympathomimetics and benzodiazepines; effects increase with phenytoin, carbamazepine, and barbiturates; levels may increase with concurrent stimulants
Pregnancy	C - Safety for use during pregnancy has not been established.
Precautions	Associated with sudden death, do not use unless safer antidepressants have been tried with adequate doses and treatment duration (unwise to prescribe without consulting a tertiary-care mental health professional); cardiovascular disease, conduction disturbances, seizure disorders, urinary retention, and hyperthyroidism (in patients receiving thyroid replacement) may occur

Further Outpatient Care:

- Follow-up varies and depends on the patient's profile, the physician's experience, and the access to healthcare providers.
- After the patient's condition is stabilized, a follow-up frequency of every 6-12 weeks is often appropriate for the first year.
- After that, patients whose condition is stable may do best with visits every 4 months to assess their medications.
- Psychotherapy may need to be continued for months to years.

In/Out Patient Meds:

- See [Medication](#).
- See the [Table](#).

Complications:

- Coexisting neuropsychiatric disorders and learning disorders can complicate the diagnosis and treatment of ADHD (see [Coexistent conditions](#) in the History section).

Prognosis:

- The prognosis for patients with ADHD is excellent if the following conditions are present:
 - The patient has no major comorbidity.
 - Medication management takes into account minor comorbidities and the great range of individual responses.
 - Patients and caregivers receive appropriate education about ADHD and ADHD management.
 - Adherence to therapy continues.
 - Any and all coexisting learning disabilities are diagnosed, and remediation is scheduled and undertaken.
 - Any and all coexisting emotional problems are investigated and treated appropriately by a primary care physician or the patient is referred to a mental health professional.

Patient Education:

- Provide information about the pathophysiology in lay terms.
- Provide information about complementary therapeutic approaches to medication (eg, involvement of education specialists, counseling or coaching, school accommodations, parent training).
- Provide clinical medication information.
- Include appropriate follow-up parameters.
- Attend to administrative issues related to medication (eg, prescription writing and safety, compliance with state laws).
- Provide emergency information.
- Seek school accommodations.
- Provide contact information for local and national support organizations.
- Provide literature or written resources (eg, books, periodicals).
- For excellent patient education resources, visit eMedicine's [Mental Health and Behavior Center](#). Also, see eMedicine's patient education article [Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder](#).

Medical/Legal Pitfalls:

- Methylphenidate and the amphetamines all are schedule II controlled substances (C-II); therefore, prescriptions for these drugs must follow strict federal and state guidelines.
- Any psychostimulants that legal authorities find (eg, while writing a speeding ticket to a patient) can cause suspicion.
 - Therefore, if patients must carry their medication away from home, the drugs should be kept in the original container from the pharmacy.
 - In some states, having the medication in any container is acceptable as long as the pills are accompanied by a physician's order on a prescription form or letterhead that states that the patient is under the physician's care and takes the medication as directed by a physician.
- Many clinicians ask all patients receiving C-II drugs to sign an agreement stating that they will use only 1 pharmacy, that they will never share the medication, and that they will never use more than the prescribed amount.
- Although the rate of stimulant abuse in ADHD specialty centers is remarkably low, it is not zero.
 - Warn adolescent patients about the potentially fatal outcomes of intravenous psychostimulant abuse.
 - In addition, snorting crushed psychostimulants (observed in many adolescent environments) is potentially addictive and fatal; therefore, warn patients about the dangers of snorting drugs.
 - Adderall (because it is sticky and has coloring that can be noted) and Concerta (because of the consistency of the preparation) are less likely to be abused by means of snorting, though no studies of this practice have been conducted.
 - Consider reminding adolescent patients with ADHD that if any of their medication knowingly leaves their hands and is used as an intravenous psychostimulant or snorted as a crushed psychostimulant, the fate of the abuser is partially his or her responsibility.
- Federal and state laws grant special educational accommodations for patients with ADHD and learning disabilities. Become familiar with these laws.

Special Concerns:

- In the *International Classification of Disease, Ninth Revision (ICD-9)*, ADD/ADHD is coded as follows:

- 314.00 - All ADD/ADHD without hyperactivity (eg, inattentive type)
 - 314.01 - All ADD/ADHD with hyperactivity (eg, predominantly inattentive type with hyperactivity and hyperactive type)
 - 314.9 - Nonspecific (ie, other prominent symptoms of ADD/ADHD that do not meet the above criteria)
- ADHD is a controversial diagnosis for several reasons. Many well-meaning individuals have spoken out against making children behave according to a norm or take medications for the sake of improving their grades. These individuals have expressed concern about addiction or medication of children. This concern is valid; however, the following issues must also be considered:
 - Improved school performance is often linked to improved social skills and heightened self-esteem.
 - Stimulants used to treat ADHD do not cause addiction. Although tolerance usually develops for the stimulant-associated effects of anorexia, insomnia, or mild euphoria, tolerance does not develop to the neurotransmission augmentation of ADHD-related neurochemistry.
 - The use of psychostimulants in children should be scrutinized carefully. Fortunately, methylphenidate (historically the major medication for ADHD) has been available for more than 40 years. Although no placebo-controlled prospective studies have been performed, experience has shown it to be one of the safest pharmaceuticals used in children.
 - Data from a recent analysis of all available studies of the possible effect of stimulant treatment for ADHD on future substance abuse support the safety of stimulant treatment. Conducting a meta-analysis, researchers from the Massachusetts General Hospital found that medication treatment for children with ADHD reduced the risk of future substance abuse by almost 2-fold.
- APA: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association Press; 1994: 78-85.
 - Brown TE: Brown ADD Scales. San Antonio, TX: Psychological Corp; 1996: 5-6.
 - Elia J, Ambrosini PJ, Rapoport JL: Treatment of attention-deficit-hyperactivity disorder. N Engl J Med 1999 Mar 11; 340(10): 780-8[[Medline](#)].
 - Hunt RD, Paguin A, Payton K: An update on assessment and treatment of complex attention-deficit hyperactivity disorder. Pediatr Ann 2001 Mar; 30(3): 162-72[[Medline](#)].
 - Johnson TM: Evaluating the hyperactive child in your office: is it ADHD? Am Fam Physician 1997 Jul; 56(1): 155-60, 168-70[[Medline](#)].
 - Nadeau KG, Littman E, Quinn P: Understanding Girls With AD/HD.

- Springfield, MD: Advantage Books; 2000.
- Ramchandani P, Joughin C, Zwi M: Attention deficit hyperactivity disorder in children. Clin Evid 2002 Jun; 262-71 [\[Medline\]](#).
 - Rappley MD: Clinical practice. Attention deficit-hyperactivity disorder. N Engl J Med 2005 Jan 13; 352(2): 165-73 [\[Medline\]](#).
 - Reeves G, Schweitzer J: Pharmacological management of attention-deficit hyperactivity disorder. Expert Opin Pharmacother 2004 Jun; 5(6): 1313-20 [\[Medline\]](#).
 - Spencer TJ, Biederman J, Wilen T: Pharmacotherapy of ADHD with antidepressants. In: Barkley RS, ed. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment. 2nd ed. New York, NY: Guilford Press; 1998: 552-63.
 - Wilens TE: Straight Talk about Psychiatric Medications for Kids. New York, NY: Guilford Press; 2002.
 - Wolraich ML, ed: The Classification of Child and Adolescent Mental Diagnoses in Primary Care: Diagnostic and Statistical Manual for Primary Care (DSM-PC) Child . Elk Grove, IL: American Academy of Pediatrics; 1996.

Approach to neuroimaging in children

INTRODUCTION — Imaging modalities can be classified as structural or functional [1-6] . Structural imaging modalities provide spatial resolution based primarily upon anatomic or morphologic data. Functional imaging modalities provide spatial resolution based upon physiologic or metabolic data. Some techniques provide both structural and functional information.

The major imaging modalities for structural and functional evaluation of the developing central nervous system (CNS) are ultrasonography (US), computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), and nuclear medicine techniques. US and CT provide rapid screening for gross macrostructural abnormalities. Nuclear medicine techniques may offer additional functional data. MRI in current clinical use and advanced MR techniques often provide the most definitive macrostructural, microstructural, and functional imaging information.

ULTRASONOGRAPHY — The resolving power of US is based upon variations in acoustic reflectance of tissues. This technique has many advantages. It is readily accessible, portable, and fast; images are viewed in real time and are multiplanar [1-6] . US is less expensive than other cross sectional modalities and is considered relatively noninvasive because it does not involve ionizing radiation. US requires no contrast agent, and patient sedation rarely is needed.

However, US has certain limitations. One limitation is that the diagnostic effectiveness of US depends primarily upon the skill and experience of the operator and interpreter. Another is that for cranial and spinal imaging, US requires a window or path that is unimpeded by bone or air. Thus, US can be used for neuroimaging in the fetus during a prenatal examination and in the infant who has an open fontanelle and sutures. US also can be used to examine the immature or dysplastic cranium or spine (eg, dysraphism), the orbit, and the neck [1-7] .

Safety issues — Medical US is generally considered safe. However, concerns have been raised regarding the use of ultrasonography for nonmedical imaging of the fetus [8,9] . These concerns include the deposition of radio-frequency from the current generation of machines with 3D and 4D capability. As with radiation, the principle of "as low as reasonably achievable" (ALARA) should be followed during ultrasonography to maintain the lowest possible exposure to mechanical and thermal indices.

US Applications — The most important applications of US in neuroimaging in children are:

- Fetal and neonatal screening ([show radiograph 1](#)) [4]
- Bedside examination of a critically ill infant who is too unstable to be examined in the radiology department (eg, infant requiring extracorporeal membrane oxygenation [ECMO])
- Rapid provision of important adjunctive information using Doppler (eg, determination whether a mass is cystic, solid, or vascular), differentiation of subarachnoid collections (eg, benign external hydrocephalus) from subdural collections (eg, chronic subdural hematoma) [10] , assessment of vascularity, vascular flow, increased intracranial pressure, or edema (eg, measuring resistive index) [4,11,12] ([show radiograph 2](#))
- Real time guidance and monitoring during diagnostic or therapeutic interventional neuroradiologic procedures (eg, transcatheter endovascular ablation of vein of Galen vascular malformation) and surgical procedures (eg, craniotomy and laminectomy) [13] .

New techniques — Advances in US technology include the development of high-resolution transducers, improvements in color Doppler signal processing, and new scanning techniques. These techniques have significantly improved the ability to visualize structural and vascular abnormalities in the neonatal brain. Other improvements include:

- The use of the mastoid view to better visualize posterior fossa lesions
- The graded fontanelle compression Doppler technique to evaluate ventriculomegaly versus hydrocephalus.
- Power color Doppler, which displays the integrated power of the Doppler signal, has increased sensitivity to low flow, which renders it useful in the evaluation of intracranial venous flow [4,11] .
- Transcranial Doppler (TCD) uses advanced transducer technology to evaluate flow velocity in major intracranial arteries [4,11] . Specific windows are used in older children, such as the transtemporal window to screen for risk of stroke in sickle cell disease or beta thalassemia. (See "[Cerebrovascular disease in sickle cell disease](#)" section on Cerebral infarction).

Another important advance is the use of vascular US contrast agents that amplify reflected sound waves. A variety of microbubble-based preparations are being tested [4] . Potential applications include the detection of slow blood flow and the assessment of organ perfusion. In addition, if TCD is performed at the same time as bubble echocardiography, the visualization of bubbles in the intracranial circulation indicates significant right-to-left shunting with potential for cerebral thromboembolus [14] .

Improvements in computerized analysis of textural features of the CNS will provide increased sensitivity and specificity [15] .

PLAIN RADIOGRAPHS — Plain film radiography has little place in imaging the pediatric CNS but skull radiographs do still have to play a role in the diagnosis of nonaccidental injury in infants, usually as part of a skeletal survey. (See "[Epidemiology, mechanisms, and types of inflicted head injury in infants and children](#)").

Other indications for plain radiographs may include:

- Clearance of the cervical spine in trauma. (See "[Evaluation of cervical spine injuries in children and adolescents](#)").
- Special views of the lumbo-sacral spine to make the diagnosis of spondylolysis. (See "[Overview of the causes of back pain in children and adolescents](#)" and see "[Evaluation of the child with back pain](#)").
- Whole spine imaging for angle measurement and follow-up of scoliosis. (See "[Clinical features; evaluation; and diagnosis of adolescent idiopathic scoliosis](#)" and see "[Treatment and prognosis of adolescent idiopathic scoliosis](#)").

COMPUTED TOMOGRAPHY — CT utilizes an x-ray tube, which rotates axially around the patient, and a diametrically opposed array of detectors, which detect the residual radiation traversing the body. The data are digitized and converted to cross-sectional images with the help of powerful array processors. These devices record, digitize, store, and tomographically reconstruct hundreds of projection images acquired at many angles about the patient, using special mathematical algorithms. High-resolution bone and soft tissue algorithms are needed to demonstrate fine anatomy (eg, the base of the skull). (See "[Principles of conventional and helical CT scanning](#)").

Although CT uses ionizing radiation, current-generation scanners effectively collimate and restrict the exposure to the immediate volume of interest [1-6] . Direct imaging usually is restricted to the axial or coronal plane. Reformatting from thin axial sections to other planes (eg, coronal or sagittal) also limits the radiation exposure.

Projection scout images may provide information similar to plain radiographs but with less spatial resolution. CT scanning of the pediatric CNS is performed using either the conventional noncontinuous or the continuous helical/spiral technique; the latter includes the more advanced multidetector/multislice technology. (See "[Principles of conventional and helical CT scanning](#)").

Safety considerations — When clinically indicated, CT is considered a relatively safe procedure in children with proper application of radiation protection, appropriate use of nonionic contrast agents, proper administration of sedation or anesthesia when needed, and monitoring of vital signs.

Contraindications to CT in children are unusual and include certain syndromes in which radiation could induce chromosome breaks and increase the genetic predisposition to tumors (eg, ataxia telangiectasia, Nijmegen breakage syndrome) [1-6,16-19] . (See "[Ataxia-telangiectasia](#)" and see "[Nijmegen breakage syndrome](#)").

Radiation — Radiation dose is particularly important in children because of the increased lifetime cancer risk [20] , as well as a suggestion in the literature that early radiation to the brain may impair long-term cognitive function [21,22] . Although CT accounts for approximately 4 percent of radiographic examinations, it contributes to an estimated 40 percent of the total radiation dose to the population.

Most studies of CT have been performed in adults; the same doses of radiation that have been studied in adults are typically used in children. Many CT units have software that automatically chooses tube current based upon optimal image quality calculated for adults. Every effort must be made to minimize the radiation dose to children from CT examinations. The policy of "as low as reasonably achievable" (ALARA), or "least radiation dose necessary" to produce a diagnostic scan should always be followed.

Two technical factors can be adjusted to reduce radiation exposure in children during CT scanning: tube current and pitch [23] .

- Tube current refers to the number of electrons used to generate the x-ray source. Decreasing tube current decreases radiation exposure, but results in increased noise. However, the small size of young patients compensates for this disadvantage [24] .
- Pitch refers to the ratio between the rate at which the table moves through the scanner and the rate at which the scanner spins. Increasing pitch reduces radiation exposure. The pitch can be increased by about one-half to decrease the radiation dose by about one-third without sacrificing image quality [24] .

At Cincinnati Children's Hospital, staff radiologists have begun to evaluate the use of lower doses of radiation for CT scans in children. In two years of study, during which tube current and pitch have been adjusted, diagnostic capabilities have not been compromised; nor has there been an excess of repeat studies related to poor technical quality [18] .

Sedation — Sedation is rarely required for CT examinations in children because most CT examinations take only seconds or minutes to perform, particularly when ultrafast helical/spiral or multidetector/multislice technology is used. High-resolution studies that require immobilization to avoid motion artifact (eg, temporal bone examination) are the exception. A newborn or young infant often can be examined during sleep (eg, after a feeding or at the usual nap-time).

CT applications — The role of CT in pediatric neuroimaging has been redefined in the context of accessible and reliable US and MRI. US is the procedure of choice for primary imaging or screening of the CNS in the newborn and young infant [4] , but has its limitations. When US does not satisfy the clinical inquiry, or an acoustic window is not available, CT is used [1-6] .

In other situations, MRI is the preferred imaging technique. (See "[MRI applications](#)" below). However, MRI may not be readily available or feasible. CT is used in these situations, although it is less desirable. Because

CT can be performed quickly and safely, imaging should never be delayed for a child with a suspected space-occupying intracranial lesion in order to obtain an MRI [25,26] .

CT often is the primary modality in acute or emergent situations [1,2,5] . They include:

- Acute trauma [27,28]
- Acute neurologic deficit
- Encephalopathy
- Increased intracranial pressure
- Headache
- Unexplained or complicated acute episodic disorder (eg, seizure, apnea)
- Visual symptoms or signs [29,30]
- Suspected CNS infection [31,32]
- Shunted hydrocephalus with suspected shunt malfunction
- Suspected postoperative intracranial complication
- Head and neck masses

In these circumstances, the primary role of CT is to screen for acute or subacute hemorrhage (show radiograph 3), edema, herniation, fractures, hypoxic-ischemic injury, focal infarction, hydrocephalus, tumor mass, or abnormal collection (eg, pneumocephalus, abscess, empyema).

Other indications for using CT include:

- Evaluation of bony or air space abnormalities of the skull base, cranial vault, orbit, paranasal sinuses, facial bones, and temporal bone [29,30,33] .
- Bony evaluation of a localized spinal column abnormality (eg, trauma).
- Detection and confirmation of calcification in the brain (CT is the preferred modality for this indication).

Contrast — In centers where MRI is readily available, the majority of head CTs are performed without contrast. Although intravenous contrast enhancement or cerebrospinal fluid (CSF) opacification may improve resolution [1-6] , MRI is preferred to vascular- or CSF-enhanced CT in virtually all circumstances. The exceptions include CT angiography, evaluation of palpable masses in the head and neck, and follow-up of brain abscesses.

As a general rule, when a contrast-enhanced CT examination of the brain is indicated, a non-enhanced CT examination should be performed first to avoid overlooking fresh blood and calcification. A possible exception to this rule is the long-term follow-up of a known enhancing intracranial collection.

- Intravenous contrast — Intravenous contrast enhancement is used to improve visualization for blood pool effect (eg, CT angiography or vascular malformations), or if the blood-brain barrier is disrupted (eg, infection, tumor). It is recommended for the evaluation of suspected or known

vascular malformation, infarction, neoplasm, abscess, or empyema, and in patients with head and neck masses. Typically, an unenhanced brain scan should be performed before a contrast-enhanced scan in patients without a history of atopy or allergy to iodine. In patients with brain abscess, post-contrast only examinations can be used for follow-up.

Vascular-enhanced CT may help in the evaluation of a mass or hemorrhage of unknown etiology and identify the membrane of a chronic subdural collection (eg, child abuse). By identifying the cortical veins, enhanced CT may distinguish prominent low-density subarachnoid collections (eg, benign extracerebral collections or benign external hydrocephalus of infancy) from low-density subdural collections (eg, chronic subdural hematomas or hygromas). It also may help differentiate infarction from neoplasm or abscess, serve as an indicator of disease activity (eg, in degenerative or inflammatory disease and vasculitis), or provide a guide to increase the yield of tissue in stereotactic or open biopsy.

- CSF contrast enhancement — CSF-contrast opacification of the ventricular or subarachnoid spaces (the latter by lumbar puncture) may further assist in evaluating or confirming CSF communication with lesions such as an arachnoid cyst or a porencephalic cyst. However, MRI is preferred to vascular- or CSF-enhanced CT in all circumstances.

Advanced display — Advances in computer display technology include image fusion (eg, MRI/SPECT, CT/PET), 2D reformatting, 3D volumetric and reconstruction methods, segmentation, and surface rendering techniques. These high resolution display techniques are used for the following indications [1-6] :

- CT angiography and venography
- To plan stereotactic radiotherapy and radiosurgery
- To plan craniofacial reconstructive surgery
- To plan surgical stabilization of craniocervical anomalies and scoliosis
- Real-time or stereotactic image guidance for interventional neuroradiologic and neurosurgical procedures

MAGNETIC RESONANCE IMAGING — MRI is considered a relatively noninvasive imaging technology because it does not involve ionizing radiation [1-6] . The MRI signal is derived from multiple parameters, including T1, T2, proton density, T2*, proton flow, proton relaxation enhancement, chemical shift, and molecular diffusion, in contrast to US and CT in which the signal is essentially uniparametric (ie, acoustic reflectance and x-ray attenuation, respectively). MRI also uses many more basic imaging techniques than these other modalities (eg, spin echo, inversion recovery, gradient echo, echo planar, and chemical shift imaging methods). MRI provides multiplanar imaging with equivalent resolution in all planes without repositioning the patient. Bone does not interfere with soft tissue resolution, although metallic objects often produce signal void or field distortion artifacts. (See "Principles of magnetic resonance imaging (MRI)").

MR often provides more sensitive and specific imaging information about pediatric CNS abnormalities than does US or CT. MRI also has redefined the role of invasive procedures such as myelography, ventriculography, cisternography, and angiography.

Limitations and safety considerations — Contraindications to MRI are many and include implanted or attached electronic and ferromagnetic devices (eg, pacemakers, ferrous aneurysm clips). All individuals (eg, patients, personnel, parents) must undergo MRI safety screening and instructions before entering the MRI examination room. (See "Principles of magnetic resonance imaging (MRI)").

MRI is not as fast as US or CT, and image quality is compromised easily by motion. Thus, sedation or anesthesia is required in most infants and younger children and occasionally in older patients, especially those with cognitive impairments [17] .

All personnel and all monitoring and support equipment must be safe for the magnet. Most resuscitation equipment is not magnet-safe and thus cannot be brought into the MRI scanning room. An unstable patient can undergo MRI if the clinical indication is urgent and no acceptable imaging alternative is available. However, magnet-safe monitoring equipment must be used, and, if resuscitation is required, the patient must be moved out of the MRI examination room to an appropriate site.

MRI applications — MRI is the imaging modality of choice in numerous clinical situations, including:

- Developmental delay (eg, static versus neurodegenerative encephalopathy) [34]
- Unexplained hydrocephalus including the investigation of hydrocephalus, neuroendocrine disorder, or seizures, especially focal seizures ([show radiograph 4](#)) [35-37]
- Pretreatment evaluation of neoplastic processes and follow-up of tumor response and treatment effects [38]
- Suspected infectious, postinfectious, and other inflammatory or noninflammatory encephalitides (eg, encephalitis, post-infectious demyelination, vasculitis) [31,32,39]
- Intractable or refractory seizure activity and the evaluation for epilepsy surgery
- Migrational and other submacroscopic dysgeneses (eg, cortical dysplasia) [37]
- Neurocutaneous syndromes (eg, neurofibromatosis 1, tuberous sclerosis) [40,41]
- Investigation of orbital pathology
- Investigation of sensorineural hearing loss
- Vascular diseases and hemorrhage and the sequelae of trauma ([show radiograph 5](#) and [show radiograph 6](#) and [show radiograph 7](#) and [show radiograph 8](#))
- Evaluation of the spinal column and spinal neuraxis (eg, atypical idiopathic scoliosis, spinal dysraphism/tethered cord ([show radiograph 9](#)), traumatic cord injury, infectious spondylitis, neoplastic processes) [42-44]

Vascular disease and hemorrhage — MRI often offers greater diagnostic specificity than CT or US for delineating vascular and hemorrhagic processes ([show radiograph 5](#) and [show radiograph 6](#)).

MR angiography (MRA) can provide a clear depiction of vascular structures and abnormalities without requiring the injection of contrast agents ([show radiograph 6](#)). MRI with MRA can be used to differentiate arterial from venous occlusive disease. The combination of an abnormal signal in a venous sinus on brain MRI and the corresponding absence of flow on MR venography confirms the diagnosis of cerebral venous thrombosis. (See "Etiology, clinical features, and diagnosis of cerebral venous thrombosis", section on Diagnosis).

Using magnetic susceptibility sequences, including newer sequences such as susceptibility-weighted imaging (SWI), MRI can detect altered blood and blood products [45] . MRI also provides more specific identification and staging of hemorrhage and clot formation ([show radiograph 5](#)), but cannot be used to accurately date hemorrhagic extra-axial collections. Thus, MRI often is used for more definitive evaluation of hemorrhage and may clarify the need for conventional angiography.

MRI may distinguish hemorrhagic infarction from hematoma in cases of an atypical or unexplained intracranial hemorrhage and can differentiate the types of vascular malformations, such as cavernous malformation versus arteriovenous malformation (AVM) ([show radiograph 5](#) and [show radiograph 6](#)). In some cases of vascular malformation, MRA may obviate the need for conventional angiography in the follow-up of surgery, interventional treatment, or radiosurgery.

MRI provides additional information about intracranial vascular anomalies such as vascular malformations or aneurysms that have been evaluated initially by CT or US. Examples include:

- Identifying otherwise unsuspected prior hemorrhage by detection of hemosiderin
- Distinguishing an occult vascular malformation (eg, cavernous malformation) from a neoplasm (eg, glioma) when CT demonstrates a nonspecific focal high density that could be calcification or hemorrhage
- Differentiating benign infantile collections (eg, external hydrocephalus) from subdural hematomas (eg, in child abuse)

MRI often provides definitive evaluation of muscular and cutaneous vascular anomalies. They include hemangiomas and vascular malformations that arise in parameningeal locations, such as the head and neck or paraspinal regions, and extend to involve the CNS directly or are associated with other CNS vascular or nonvascular abnormalities [[33,46](#)].

Advanced techniques — Advances in MRI capabilities have further improved its sensitivity, specificity, and efficiency. Fast and ultrafast MRI techniques (fast spin echo, fast gradient echo, echo planar imaging) also have been developed to reduce imaging times, improve structural resolution, and provide functional resolution.

Advanced MRI techniques include:

- Fluid attenuation inversion recovery (FLAIR)
- Short tau inversion recovery (STIR)
- Magnetization transfer imaging (MTI)
- Magnetic resonance spectroscopy (MRS)
- Perfusion MRI (PMRI)
- Diffusion-weighted imaging (DWI), including diffusion tensor imaging (DTI)
- Higher field strength 3Tesla (3T) magnets
- MRI volumetrics
- CSF flow and brain/spinal cord motion imaging
- FLAIR, the fluid attenuation inversion recovery technique, which attenuates the signal from flowing water (ie, CSF) and increases the resolution of nonfluid water-containing lesions lying in close approximation to the CSF-filled subarachnoid and ventricular spaces.

- STIR, short tau inversion recovery imaging, which suppresses the fat signal and provides improved delineation of water-containing lesions in regions where fat dominates (eg, orbit, head and neck, spine).
- MTI, magnetization transfer imaging, which suppresses background tissues and increases resolution for vascular flow enhancement (eg, MRA) and gadolinium enhancement (eg, to demonstrate tumor seeding).
- MR spectroscopy (MRS) offers a noninvasive in vivo approach to biochemical analysis [47-50] . It provides quantitative information about cellular metabolites because signal intensity is directly related to the metabolite concentration.

MRS is used primarily in the assessment of brain development and maturation, perinatal brain injury (show radiograph 8), childhood CNS neoplasia and treatment effects, and metabolic and neurodegenerative disorders. With improved signal-to-noise using 3Tesla magnets, increasingly accurate and semiquantitative analysis of spectra can be performed at both long and short echo time (time waited to record the echo).

With recent advances in instrumentation and processing, efficiently obtaining single and multiple spectroscopic samples is possible using the high inherent sensitivity of hydrogen-1 to detect low concentration metabolites in healthy and diseased tissues. MRS may detect biochemical changes before morphological changes are apparent and, thus, provide insight into the follow-up assessment and prognosis of a variety of CNS processes.

Cellular metabolites of interest include:

- N-acetyl aspartate, NAA, which is a marker of axons and neurons.
- Creatine, which is a measure of high energy phosphate products, such as ATP and ADP
- Choline, which is a marker of cell membrane turnover.

As an example of the application of MRS, in the presence of a high grade malignant tumor such as a posterior fossa medulloblastoma or WHO grade 4 glioblastoma multiforme, NAA will be nearly completely absent owing to the destruction of normal underlying brain parenchyma, whereas choline will be markedly elevated owing to the increase in cell membrane turnover.

- Perfusion MRI (PMRI) is based on the principle of dye dilution and can be used to evaluate cerebral perfusion through the application of a dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MRI technique [51,52] . Arterial spin tag labeling (ASL) techniques also have been developed; ASL utilizes the signal change from water endogenous to arterial blood as it flows from the neck to the brain [53] .

PMRI offers a qualitative and quantitative assessment of normal and abnormal cerebrovascular dynamics, including relative cerebral blood volume, relative cerebral blood flow, mean transit time, and time to peak arrival of contrast. These measurements are complementary to conventional MRI.

Applications of PMRI include evaluation of ischemic cerebrovascular disease (eg, hypoxia-ischemia, moyamoya, sickle cell disease), differentiation of tumor progression from treatment effects, and brain activation imaging.

- Functional MRI (fMRI) is an advanced application of PMRI that is used to localize brain activity [54] . fMRI displays local or regional changes in cerebral blood flow that accompany the

stimulation or activation of somatosensory, special sensory (eg, visual, auditory), motor, or cognitive centers. fMRI can provide important information regarding cognitive and behavioral disorders. It also may guide safer and more effective ablations for tumors, vascular malformations, and seizure foci.

- Diffusion imaging. Diffusion-weighted imaging (DWI) uses echo planar or line-scan spin echo MRI techniques to provide information based upon differences in the rate of diffusion of water molecules [55-59]. DWI detects the intracellular changes that may result from tissue injury by measuring the rate of diffusion, or apparent diffusion coefficient (ADC). The ADC is higher for free or pure water than for macromolecular-bound water and varies according to the microstructural or physiologic state of a tissue.

DTI is a refinement of the DWI technique that provides microstructural mapping of normal and injured white matter tracts based upon fractional anisotropic changes (ie, differences related to orientation and development of white matter fibers). Fractional anisotropy (FA) is a measure of the restriction of motion of water in the brain normally constrained by axonal myelination. There is a known pattern of increasing FA in conjunction with decreasing ADC during premyelination and myelination of the normal infant brain. In addition to the quantitative parameters that can be calculated with DTI, tractography can be performed. Tractography connects the fibers with similar FA values to develop a 3D image of the fiber tracts.

Clinical applications of diffusion imaging (DI) include the evaluation of ischemia ([show radiograph 7](#)), metabolic disorders, assessment of brain maturation, and characterizations of tumors.

- The diffusion of water decreases within minutes after an ischemic insult and falls progressively during the first hour. Bright signal is demonstrated with DWI at a time when conventional imaging is negative. The early signal is thought to reflect cytotoxic edema. In acute ischemia, ADC values remain decreased or restricted for a period of up to 10 days.
- Certain metabolic disorders are associated with abnormal shifts of water and decreased diffusion; these changes can be detected with DTI, which may provide a means of tracking disease progression [60-63].
- Certain tumors, including posterior fossa medulloblastoma, produce a restricted pattern of diffusion abnormality (probably as a result of the high nuclear to cytoplasmic ratio) [64].
- DTI has a variety of applications in mapping the course, extent, and connectivity patterns of white matter structures [65]. These may include surgical planning for patients with arteriovenous malformation [66,67] and defining anatomy in patients with central nervous system anomalies or injury [68-70].
- 3Tesla magnets. The introduction of higher field strength 3Tesla magnets (3T) is an important advance [71]. With its higher signal-to-noise and improved spatial resolution, better anatomic imaging and more accurate MR spectroscopy, functional MRI, and diffusion tensor imaging can be anticipated. Special applications may include improved detection of structural abnormalities in previously diagnosed cryptogenic epilepsy [72].
- Volumetric MRI. MRI volumetrics uses differences in inherent tissue contrast to parse out gray matter from white matter from CSF. Cortical and subcortical gray matter, white matter, and CSF

volumes can be calculated for different parts of the brain and a total intracranial volume measured by summation of all the parts.

MRI volumetry has furthered the understanding of normal brain development and pathologic mechanisms (eg, traumatic brain injury) with a view to developing therapeutic interventions [73]. Correlation of volumetric findings with neuropsychologic testing (eg, for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorders) is an active area of research, in hopes of providing better tools for diagnosis and prognosis.

- CSF flow and brain/spinal cord motion imaging. MRI techniques that are sensitive to motion can be used to evaluate vascular flow (eg, MRA) and perfusion. In addition, they can be used to demonstrate the effect of pulsatile cardiovascular flow on other fluid tissues (eg, CSF) and on nonfluid tissues such as the brain and spinal cord. Using cardiac or pulse gating, these MRI techniques may be used to evaluate abnormalities of CSF dynamics (eg, hydrocephalus, hydrosyringomyelia), as well as abnormalities of brain motion (eg, Chiari malformation), and spinal cord motion (eg, tethered cord) before and after surgery [1-6].

ANGIOGRAPHY — There are limited indications for cerebral, spinal, and head and neck angiography in children.

Contrast angiography — Angiography is usually performed on a digital subtraction unit (digital subtraction angiography, DSA). Possible indications for angiography include:

- Evaluation of pediatric stroke.
- Diagnosis of vasculitis.
- Confirmation of large vessel stenosis that may require antithrombotic therapy for the prevention of recurrent stroke or transient ischemic attacks.
- Evaluation of the vascular anatomy prior to neurosurgery or endovascular neurointerventional therapy. Examples include the preoperative evaluation of vascular malformations, and the use of six-vessel angiography (to visualize the bilateral external carotid, internal carotid, and vertebral arteries) prior to synangiosis surgery, such as dural inversion therapy for moyamoya disease. (See "[Moyamoya disease](#)", section on treatment)

Data regarding the incidence of complications during cerebral angiography in children are limited, but suggest that the complication rate is very low.

- In an earlier study of 3731 conventional cerebral angiograms in 1581 infants and children, the incidence of periprocedural embolization was 0.4 percent of all vessels and 0.9 percent (95% CI 0.5-1.5 percent) of all patients studied [74]. The clinical consequences of embolization in this series were mild, as only one child had transient neurologic symptoms, and none had permanent deficits.
- In a modern era study of 241 consecutive cerebral digital subtraction angiograms (DSA) performed in children ranging in age from one week to 18 years old, there were no intraprocedural complications (rate 0.0 percent, 95% CI 0.0-1.4 percent) [75]. A fatal

postprocedural posterior fossa varix rupture occurred in one child (0.4 percent, 95% CI 0.012-2.29 percent). No transient or permanent neurologic deficits were observed in any child.

As with other radiologic procedures, angiographic investigation should only be performed when the potential benefits outweigh the potential harms to the patient (ie, the results will influence management decisions). In addition, the lowest dose of radiation that is reasonably achievable should be used.

CT and MR angiography — CT angiography (CTA) and magnetic resonance angiography (MRA) are noninvasive tests that are useful for the same indications as conventional contrast angiography [76,77] . These noninvasive techniques are continuously improving.

A major advantage of CTA over conventional contrast angiography is the speed and ease by which it can be obtained, often immediately after diagnostic head CT when the patient is still in the scanner. In addition, CTA is usually more practical than MRA in emergent situations, given the constraints of acute patient management. Thus, CTA may be particularly useful for the assessment of a rapidly declining patient who needs emergent craniotomy for hematoma evacuation. However, emergent surgery should not be inordinately delayed if the rate of clinical deterioration does not permit sufficient time to obtain the CTA.

Since CTA is quicker than MRA, it can usually be done without need for sedation in older children. However, MRA avoids exposure to ionizing radiation, and may be a better choice in younger children, who will generally need sedation regardless [77] .

NUCLEAR MEDICINE — Single photon emission computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET) provide functional assessment of the pediatric CNS [1-6,78] . Although PET has the unique ability to monitor specific metabolic tracers (eg, oxygen utilization and glucose metabolism), the wider availability, relative simplicity, and rapid technical advancement of SPECT renders SPECT more practical.

SPECT and PET technologies have many clinical and investigative applications in children. They include:

- Assessment of brain development and maturation [34]
- Focus localization in refractory childhood epilepsy (ictal and interictal perfusion SPECT, interictal PET) [79]
- Assessment of tumor progression versus treatment effects in CNS neoplasia (perfusion and thallium SPECT, 18FDG-PET)
- Evaluation of occlusive cerebrovascular disease for surgical revascularization (perfusion SPECT).
- Diagnosis of brain death (perfusion SPECT)
- Use of brain activation techniques (eg, perfusion SPECT, PET) in the elucidation of childhood cognitive disorders
- Assessment of CSF kinetics (eg, in hydrocephalus or CSF leaks)
- Spinal column screening (skeletal SPECT) in the evaluation of occult trauma (eg, stress fracture), infection (eg, discitis or osteomyelitis), and neoplastic processes (eg, osteoid osteoma) [78] .

SPECT scans — SPECT uses gamma ray emitting radioisotopes and a gamma camera to record data that a computer uses to construct two- or three-dimensional images of active tissue regions [80] . When applied to neuroimaging, SPECT relies on an injection of radioactive tracer, which is rapidly taken up by the brain but does not redistribute.

The most common tracers to image the CNS are ^{99m}Tc labeled HMPAO (hexamethylpropylene amine oxime) and ECD (ethyl cysteinyl dimer). Uptake is nearly 100 percent complete within 30 to 60 seconds, reflecting cerebral blood flow (CBF) at the time of injection [80] .

A significant limitation of SPECT is its poor resolution (approximately 1 cm) compared to that of MRI [81] . (See "Magnetic resonance imaging" above).

SPECT applications

- CNS tumors — SPECT has the potential to add valuable information to the diagnosis and management of certain types of CNS tumors. Radioactive tracers such as ^{99m}Tc-MIBI (sestamibi) are sensitive markers for brain tumors in children, particularly higher-grade astrocytomas [82] . Tumor types that take up ^{99m}Tc-MIBI include brain-stem glioma, fibrillary astrocytoma, other low-grade astrocytomas, and glioblastoma multiforme. ^{99m}Tc-MIBI scans demonstrate changes in these tumors over time and correlate with histologic grade.

Tumors demonstrated on MRI and not visualized on ^{99m}Tc-MIBI SPECT include craniopharyngioma, medulloblastoma, and optic glioma [82] .

- CNS lymphoma — Thallium 201 (²⁰¹Tl SPECT) is useful for the diagnosis of head and neck lymphoma. In particular, increased ²⁰¹Tl uptake with co-localization of the lesion on MRI is highly specific for primary CNS lymphoma. (See "AIDS-related lymphomas: Primary central nervous system lymphoma" section on SPECT scanning).
- Neuroblastoma — ¹²³I-MIBG is a useful tracer in the diagnosis of childhood neural crest tumors such as neuroblastoma. The uptake of ¹²³I-MIBG tracer within the tumor and its biodistribution can be used to determine if treatment with ¹³¹I-MIBG is warranted.
- Epilepsy — SPECT can be utilized in the diagnosis of seizures and is particularly important in surgical candidates. Ideally, both ictal and interictal SPECT should be obtained to localize the seizure focus; subtraction examinations can be performed off-line once the images are processed.

Because CBF changes are extremely rapid during the ictal phase, ictal injections should be performed within the first 5 to 10 seconds of seizure onset to obtain accurate localization. Timely injections during the ictal phase remain the main limitation of SPECT in children with epilepsy [83] .

Ictal SPECT scans can be used to localize the epileptic focus in patients with epilepsy. Focal increased perfusion via SPECT occurs in up to 90 percent of patients with temporal lobe epilepsy [80] . Ictal patterns vary, but the most common pattern is unilateral temporal hyperperfusion with relatively decreased perfusion in other cortical areas in the ipsi- and contralateral hemisphere. SPECT localization of epileptic focus also has been reported in 70 to 90 percent of patients with frontal lobe epilepsy. Ictal SPECT studies also are useful in studying seizure spread. In temporal lobe epilepsy, ipsilateral basal ganglia hyperperfusion may be seen. In extra-temporal lobe epilepsy, the pattern of spread is more complex. In mesial frontal seizures, for example, the areas of activation often involve ipsilateral or bilateral basal ganglia and the contralateral cerebellar hemisphere.

PET scans — In positron emission tomography (PET), the detection and tomographic imaging of dual-photon positron emitting radionuclides serves as a functional imaging modality [80] . PET neuroimaging is based on the assumption that areas of high radioactive uptake are associated with brain activity. The flow of blood to different parts of the brain, which is generally believed to be correlated with brain activity, is measured using radioactive tracers, such as ¹⁵O-oxygen (¹⁵O), ¹⁸F-fluorothymidine (¹⁸F) or fluorodeoxyglucose (FDG). For practical reasons, FDG is the preferred tracer [84] .

PET applications

- CNS tumors — In children, PET and PET/CT (which permits more accurate anatomic localization with sequential imaging on the same machine) are increasingly used in the diagnosis of CNS pathology and head and neck tumors. FDG-PET is used to localize CNS tumors and to assess response to therapy [85,86] .

FDG-PET with MRI coregistration and image fusion on PET/CT scanners results in better tumor localization and differentiation between benign and malignant pathology.

The degree of FDG uptake in CNS tumors correlates with World Health Organization malignancy grade [80] . Even with this correlation between tumor hotspot/brain index and mitotic activity, there remains considerable overlap between high-grade and low-grade pediatric tumors. In addition, certain benign tumors are known to have high FDG uptake. These include juvenile pilocytic astrocytoma, choroid plexus papilloma, and the pleomorphic xanthoastrocytoma.

The use of new PET tracers in CNS tumors, including radiolabeled amino acids, 11-C-choline and 18-F-choline, appear promising in differentiating benign from malignant neoplasms. Tumor proliferation imaging with radiolabeled nucleoside analogs to assess DNA synthesis also holds promise [85,86] .

- Lymphoma — The role of PET in childhood lymphoma is undergoing evaluation [84,87] . In adults, FDG-PET has been successful in the staging of lymphoma, evaluation of treatment, and differentiation between post-therapy changes versus persistent/recurrent disease. Similar to ⁶⁷Gallium citrate, FDG uptake tends to be greater in higher- than in lower-grade lymphoma. (See ["Overview of Hodgkin lymphoma in children and adolescents"](#) see ["Approach to the diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma"](#) and see ["Monitoring of the patient with Hodgkin lymphoma during and after therapy"](#)).
- Epilepsy — PET is an important diagnostic tool in childhood epilepsy, and has proven to be particularly useful for preoperative localization of the epileptic focus. The majority of PET studies in children are obtained between seizures, largely because of the practical difficulties inherent with ictal studies.

When PET is concordant with EEG results, it is superior to CT or MRI alone. Although MRI is highly sensitive in detecting seizure foci and other lesions in temporal lobe surgical candidates, PET may be indicated when the MRI is normal.

FDG-PET parallels the results of MR spectroscopy in epileptic foci and non-epileptic foci throughout the brain. Other tracers, such as ¹¹C-flumazenil have also been used in PET, with alpha-¹¹C-methyl-L-tryptophan showing promise for localization of seizure foci in patients with tuberous sclerosis [83,86] .

- Encephalitis — PET also is used to aid in the diagnosis of differing types of encephalitis [86] :

- Rasmussen's encephalitis is characterized by diffuse unilateral cerebral hypometabolism on FDG-PET, which corresponds to cerebral atrophy on MRI.

- HIV-1 infected children born to seropositive mothers may also benefit from FDG-PET, which can identify functional cerebral abnormalities that precede clinical symptoms

- Encephalopathy — FDG-PET studies during the subacute period after perinatal asphyxia in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy correlate well with the severity of encephalopathy and short-term clinical outcome [86] .
- Other applications — PET also is helpful in other pediatric brain diseases, including Sturge-Weber syndrome, Rett syndrome, neurodegeneration with brain iron accumulation type 1 (NBIA-1, formerly Hallervorden-Spatz disease), neurofibromatosis type I, sickle cell encephalopathy, traumatic brain injury, movement disorders [88] , and neuropsychiatric disorders including ADHD, anorexia nervosa, and bulimia nervosa. In patients with Sturge-Weber syndrome, PET can provide a sensitive measure of the extent of cerebral involvement, particularly during the first year of life [86] .

MULTIMODAL IMAGING — Integration of neuroimaging techniques, (eg, PET and CT scans or PET and MRI scans) is increasingly used in the diagnosis of CNS pathology. Work has been performed to integrate PET scanning with MRI techniques such as DTI to look at the white matter connectivity and examine the integrity of white matter tracts that connect cortical brain regions with altered metabolism [89] .

Use of *UpToDate* is subject to the [Subscription and License Agreement](#).

REFERENCES

1. Ball, W Jr. Pediatric Neuroradiology, Lippincott-Raven, Philadelphia 1997.
2. Barkovich, A. Pediatric Neuroimaging, Lippincott-Raven, Philadelphia 2000.
3. Barkovich, AJ, Naidich, TP (Eds). Pediatric Neuroradiology, Neuroimaging Clinics of North America, WB Saunders, Philadelphia 1994.
4. Barnes, PD, Taylor, GA. Imaging of the neonatal central nervous system. Neurosurg Clin N Am 1998; 9:17.
5. Barnes, PD, Urion, DK, Share, JC. Clinical principles of pediatric neuroradiology. In: MRI in Pediatric Neuroradiology, Wolpert, S, Barnes, P (Eds), Mosby Year Book, St. Louis 1992. p.41.
6. Edwards-Brown, MK, Barnes, PD (Eds). Pediatric Neuroradiology. Neuroimaging Clin N Am WB Saunders, Philadelphia 1999.
7. Dubois, J, Patriquin, H. Doppler sonography of head and neck masses in children. Neuroimaging Clin N Am 2000; 10:215.
8. Wax, JR, Pinette, MG. Nonmedical fetal ultrasound--why all the noise?. Birth 2006; 33:1.
9. Gressens, P, Huppi, PS. Are prenatal ultrasounds safe for the developing brain?. Pediatr Res 2007; 61:265.
10. Chen CY, Chou, TY, Zimmerman, RA, et al: Pericerebral fluid collection: differentiation of enlarged subarachnoid spaces from subdural collections with color Doppler US. Radiology 1996; 201:389.
11. Byrd SE, Seibert JJ. Transcranial Doppler imaging in pediatric abnormalities in older children. Neuroimaging Clin N Am 1999; 9:17.
12. Allison, JW, Seibert, JJ. Transcranial Doppler in the newborn with asphyxia. Neuroimaging Clin N Am 1999; 9:11.
13. Burrows, PE, Robertson, RL. Neonatal central nervous system vascular disorders. Neurosurg Clin N Am 1998; 9:155.
14. Saqqur, M, Dean, N, Schebel, M, et al. Improved detection of microbubble signals using power M-mode Doppler. Stroke 2004; 35:e14.

15. Barr, LL, McCullough, PJ, Ball, WS Jr, Krasner, BH. Quantitative sonographic feature analysis of clinical infant hypoxia: a pilot study. AJNR Am J Neuroradiol 1996; 17:1025.
16. Brant, WE, Helms CA (Eds). *Fundamentals of Diagnostic Radiology Second Edition*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 1999.
17. Hopkins, KL, Davis, PC, Sanders, CL, Churchill, LH. Sedation for Pediatric Imaging Studies. Neuroimaging Clin N Am 1999; 9:1.
18. Donnelly, LF, Emery, KH, Brody, AS, Laor, T. Minimizing radiation dose for pediatric body applications of single-detector helical CT: strategies at a large Children's Hospital. AJR Am J Roentgenol 2001; 176:303.
19. Seemanova, E, Jarolim, P, Seeman, P, et al. [Increased risk of malignancies in heterozygotes in families of patients with Nijmegen breakage syndrome]. Cas Lek Cesk 2006; 145:138.
20. Brenner, D, Elliston, C, Hall, E, Berdon, W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. AJR Am J Roentgenol 2001; 176:289.
21. Hall, P, Adami, HO, Trichopoulos, D, et al. Effect of low doses of ionising radiation in infancy on cognitive function in adulthood: Swedish population based cohort study. BMJ 2004; 328:19.
22. Griffiths, PD, Morrison, GD. Computed tomography in children. *BMJ* 2004; 329:930.
23. Radiation dose issues in multi-slice CT scanner. ImPact technology update no. 3. Available at: www.impactscan.org (Accessed August 31, 2006).
24. Boone, JM, Geraghty, EM, Seibert, JA, Wootton-Gorges, SL. Dose reduction in pediatric CT: a rational approach. Radiology 2003; 228:352.
25. Medina, LS, Pinter, JD, Zurakowski, D, et al. Children with headache: clinical predictors of surgical space-occupying lesions and the role of neuroimaging. Radiology 1997; 202:819.
26. Barnes, PD. Editorial: imaging in the pediatric patient with headache. *Int Pediatr* 2002; 17.
27. Barnes, PD, Robson, CD. CT findings in hyperacute nonaccidental brain injury. Pediatr Radiol 2000; 30:74.
28. Kleinman, PK, Barnes, PD. Head trauma. In: *Imaging of child abuse*, 2nd ed, Kleinman, PK (Ed), Mosby Year Book Publishers, St Louis 1998.
29. Barnes PD, Robson CD, Robertson RL, Young Poussaint T. Pediatric orbital and visual pathway lesions. Neuroimaging Clin N Am 1996; 6:179.
30. Davis PC, Hopkins KL. Imaging of the pediatric orbit and visual pathways: computed tomography and magnetic resonance imaging. Neuroimaging Clin N Am 1999; 9:93.
31. Rajnik, M, Ottolini, MG. Serious infections of the central nervous system: encephalitis, meningitis, and brain abscess. Adolesc Med 2000; 11:401.
32. Hedlund, GL, Boyer, RS. Neuroimaging of postnatal pediatric central nervous system infections. Semin Pediatr Neurol 1999; 6:299.
33. Mukherji, SK (Ed). *Pediatric head and neck imaging*. Neuroimaging Clin N Am, WB Saunders, Philadelphia 2000.
34. Young Poussaint, T, Barnes, PD. Imaging of the developmentally delayed child. Magn Reson Imaging Clin N Am 2001; 9:99.
35. Boaz JC, Edwards-Brown MK. Hydrocephalus in children: neurosurgical and neuroimaging concerns. Neuroimaging Clin N Am 1999; 9:73.
36. Poussaint TY, Gudas T, Barnes PD. Imaging of neuroendocrine disorders of childhood. Neuroimaging Clin N Am 1999; 9:157.
37. Blaser SI, Jay V. Disorders of cortical formation: radiologic-pathologic correlation. Neuroimaging Clin N Am 1999; 9:53.
38. Edwards-Brown MK, Jakacki RI. Imaging the central nervous system effects of radiation and chemotherapy of pediatric tumors. Neuroimaging Clin N Am 1999; 9:177.
39. States LJ, Zimmerman RA, Rutstein RM. Imaging of pediatric central nervous system HIV infection. Neuroimaging Clin N Am 1997; 7:321.
40. Braffman B, Naidich TP: The phakomatoses: part I. Neurofibromatosis and tuberous sclerosis. Neuroimaging Clin N Am 1994; 4:299.

41. Braffman B, Naidich TP: The phakomatoses: part II. von Hippel-Lindau disease, Sturge-Weber syndrome, and less common conditions. Neuroimaging Clin N Am 1994; 4:325.
42. Appignani, BA, Jaramillo, D, Barnes, PD, Poussaint, TY. Dysraphic myelodysplasias associated with urogenital and anorectal anomalies: prevalence and types seen with MR imaging. AJR Am J Roentgenol 1994; 163:1199.
43. Barnes PD, Brody JD, Jaramillo D, Akbar JU, Emans JB. Atypical idiopathic scoliosis: MRI evaluation. Radiology 1993; 186:247.
44. Kim FM, Poussaint TY, Barnes PD. Neuroimaging of Scoliosis in Childhood. Neuroimaging Clin N Am 1999; 9:195.
45. Tong, KA, Ashwal, S, Holshouser, BA, et al. Diffuse axonal injury in children: clinical correlation with hemorrhagic lesions. Ann Neurol 2004; 56:36.
46. Robertson, RL, Robson, CD, Barnes, PD, Burrows, PE. Head and neck vascular anomalies of childhood. Neuroimaging Clin N Am 1999; 9:115.
47. Moore, GJ: Proton magnetic resonance spectroscopy in pediatric neuroradiology. Pediatr Radiol 1998; 28:805.
48. Tzika, AA, Vigneron, DB, Ball, WS Jr, Dunn, RS. Localized proton MR spectroscopy of the brain in children. J Magn Reson Imaging 1993; 3:719.
49. Wang, Z, Zimmerman, RA, Sauter, R. Proton MR spectroscopy of the brain: clinically useful information obtained in assessing CNS diseases in children. AJR Am J Roentgenol 1996; 167:191.
50. Hunter, JV. MR spectroscopy. Magn Reson Imaging Clin N Am 2001; 9:165.
51. Tzika, AA, Massoth, RJ, Ball, WS Jr, Majumdar, S. Cerebral perfusion in children: detection with dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR images. Radiology 1993; 187:449.
52. Ball, WS Jr, Holland, SK. Perfusion imaging in the pediatric patient. Magn Reson Imaging Clin N Am 2001; 9:207.
53. Licht, DJ, Wang, J, Silvestre, DW, et al. Preoperative cerebral blood flow is diminished in neonates with severe congenital heart defects. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 128:841.
54. Martin, E, Marcar, VL. Functional MR imaging in pediatrics. Magn Reson Imaging Clin N Am 2001; 9:231.
55. Bydder, GM, Rutherford, MA. Diffusion-weighted imaging of the brain in neonates and infants. Magn Reson Imaging Clin N Am 2001; 9:83.
56. Phillips MD, Zimmerman RA. Diffusion imaging in pediatric hypoxic-ischemic injury. Neuroimaging Clin N Am 1999; 9:41.
57. Robertson, RL, Ben-Sira, L, Barnes, PD, et al. MR line-scan diffusion-weighted imaging of term neonates with perinatal brain ischemia. AJNR Am J Neuroradiol 1999; 20:1658.
58. Gadian, DG, Calamante, F, Kirkham, FJ, et al. Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging in childhood stroke. J Child Neurol 2000; 15:279.
59. Huppi, PS, Inder, TE. Magnetic resonance techniques in the evaluation of the perinatal brain: recent advances and future directions. Semin Neonatol 2001; 6:195.
60. Trouard, TP, Heidenreich, RA, Seeger, JF, Erickson, RP. Diffusion tensor imaging in Niemann-Pick Type C disease. Pediatr Neurol 2005; 33:325.
61. Barker, PB, Horska, A. Neuroimaging in leukodystrophies. J Child Neurol 2004; 19:559.
62. Peng, SS, Tseng, WY, Chien, YH, et al. Diffusion tensor images in children with early-treated, chronic, malignant phenylketonuria: correlation with intelligence assessment. AJNR Am J Neuroradiol 2004; 25:1569.
63. Gropman, A. Imaging of neurogenetic and neurometabolic disorders of childhood. Curr Neurol Neurosci Rep 2004; 4:139.
64. Erdem, E, Zimmerman, RA, Haselgrove, JC, et al. Diffusion-weighted imaging and fluid attenuated inversion recovery imaging in the evaluation of primitive neuroectodermal tumors. Neuroradiology 2001; 43:927.

65. Lazar, M, Alexander, AL, Thottakara, PJ, et al. White matter reorganization after surgical resection of brain tumors and vascular malformations. AJNR Am J Neuroradiol 2006; 27:1258.
66. Itoh, D, Aoki, S, Maruyama, K, et al. Corticospinal tracts by diffusion tensor tractography in patients with arteriovenous malformations. J Comput Assist Tomogr 2006; 30:618.
67. Kikuta, K, Takagi, Y, Nozaki, K, et al. Early experience with 3-T magnetic resonance tractography in the surgery of cerebral arteriovenous malformations in and around the visual pathway. Neurosurgery 2006; 58:331.
68. Rollins, N. Semilobar holoprosencephaly seen with diffusion tensor imaging and fiber tracking. AJNR Am J Neuroradiol 2005; 26:2148.
69. Lee, SK, Kim, DI, Kim, J, et al. Diffusion-tensor MR imaging and fiber tractography: a new method of describing aberrant fiber connections in developmental CNS anomalies. Radiographics 2005; 25:53.
70. Huppi, PS, Murphy, B, Maier, SE, Zientara, GP. Microstructural brain development after perinatal cerebral white matter injury assessed by diffusion tensor magnetic resonance imaging. Pediatrics 2001; 107:455.
71. Zimmerman, RA, Bilaniuk, LT, Pollock, AN, et al. 3.0 T versus 1.5 T pediatric brain imaging. Neuroimaging Clin N Am 2006; 16:229.
72. Griffiths, PD, Coley, SC, Connolly, DJ, et al. MR imaging of patients with localisation-related seizures: initial experience at 3.0T and relevance to the NICE guidelines. Clin Radiol 2005; 60:1090.
73. Wilde, EA, Hunter, JV, Newsome, MR, et al. Frontal and temporal morphometric findings on MRI in children after moderate to severe traumatic brain injury. J Neurotrauma 2005; 22:333.
74. Pettersson, H, Fitz, CR, Harwood-Nash, DC, et al. Iatrogenic embolization: complication of pediatric cerebral angiography. AJNR Am J Neuroradiol 1981; 2:357.
75. Burger, IM, Murphy, KJ, Jordan, LC, et al. Safety of cerebral digital subtraction angiography in children: complication rate analysis in 241 consecutive diagnostic angiograms. Stroke 2006; 37:2535.
76. Alberico, RA, Barnes, P, Robertson, RL, Burrows, PE. Helical CT angiography: dynamic cerebrovascular imaging in children. AJNR Am J Neuroradiol 1999; 20:328.
77. Barkovich, AJ. Techniques and methods in pediatric neuroimaging. In: Pediatric neuroimaging, 4th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005. p.8.
78. Treves, ST. Pediatric nuclear medicine, 2nd ed, Springer-Verlag, New York 1995.
79. Gulati, S, Bal, CS, Kalra, V. Single-photon emission computed tomography (SPECT) in childhood epilepsy. Indian J Pediatr 2000; 67:S32.
80. Brant, WE, Helms, CA (Eds). Fundamentals of Diagnostic Radiology Second Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 1999.
81. Ott, RJ. Single photon emission computed tomography. www.nupec.org/iai2001/report/B22.pdf (Accessed 5/2/2007).
82. Kirton, A, Kloiber, R, Rigel, J, Wolff, J. Evaluation of pediatric CNS malignancies with (99m)Tc-methoxyisobutylisonitrile SPECT. J Nucl Med 2002; 43:1438.
83. Kuzniecky, RI, Knowlton, RC. Neuroimaging of Epilepsy. Semin Neurol 2002; 22:279.
84. Rhodes, MM, Delbeke, D, Whitlock, JA, et al. Utility of FDG-PET/CT in follow-up of children treated for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. J Pediatr Hematol Oncol 2006; 28:300.
85. Borgwardt, L, Hojgaard, L, Carstensen, H, et al. Increased fluorine-18 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) uptake in childhood CNS tumors is correlated with malignancy grade: a study with FDG positron emission tomography/magnetic resonance imaging coregistration and image fusion. J Clin Oncol 2005; 23:3030.
86. Hahn, K, Pfluger, T. Has PET become an important clinical tool in paediatric imaging?. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31:615.
87. Depas, G, De Bary, C, Jerusalem, G, et al. 18F-FDG PET in children with lymphomas. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005; 32:31.

88. Personal communication, JV Hunter.

89. Eluvathingal, TJ, Chugani, HT, Behen, ME, et al. Abnormal brain connectivity in children after early severe socioemotional deprivation: a diffusion tensor imaging study. Pediatrics 2006; 117:2093.

GRAPHICS

Germinal matrix hemorrhage



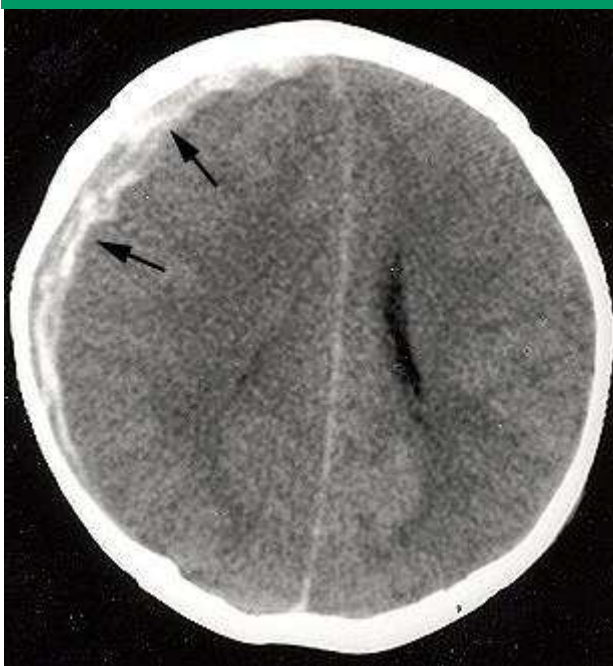
Ultrasongraphic image (sagittal view) of a grade I germinal matrix hemorrhage (arrow) in a preterm newborn.

Hypoxic-ischemic brain injury



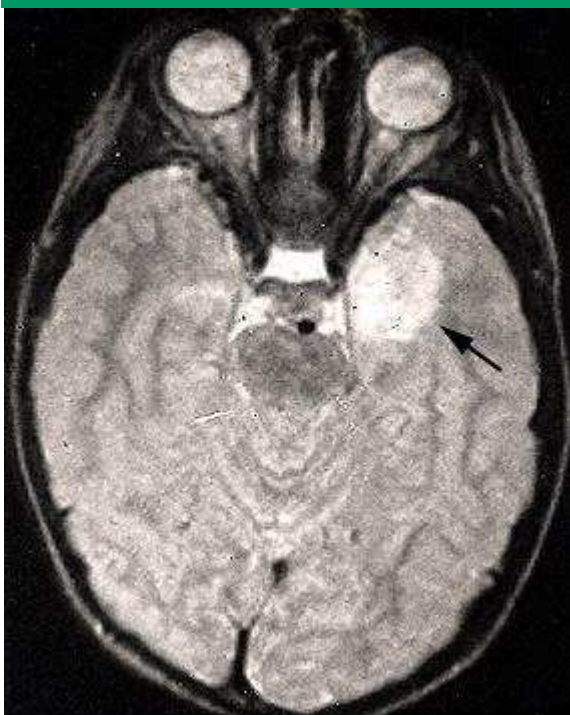
Doppler ultrasound of the basilar artery (top center image) with systole/diastole profile (bottom display) in a term newborn with hypoxic-ischemic brain injury. The resistive index (RI) of 0.35 is characteristic of the reperfusion edema phase and is associated with a poor neurodevelopmental outcome.

Subdural hemorrhage and cerebral edema



CT image (axial view) of acute-hyperacute right subdural hemorrhage (arrows) and asymmetric cerebral edema in an eight-month-old male infant who sustained nonaccidental injury (child abuse).

Temporal lobe glioma



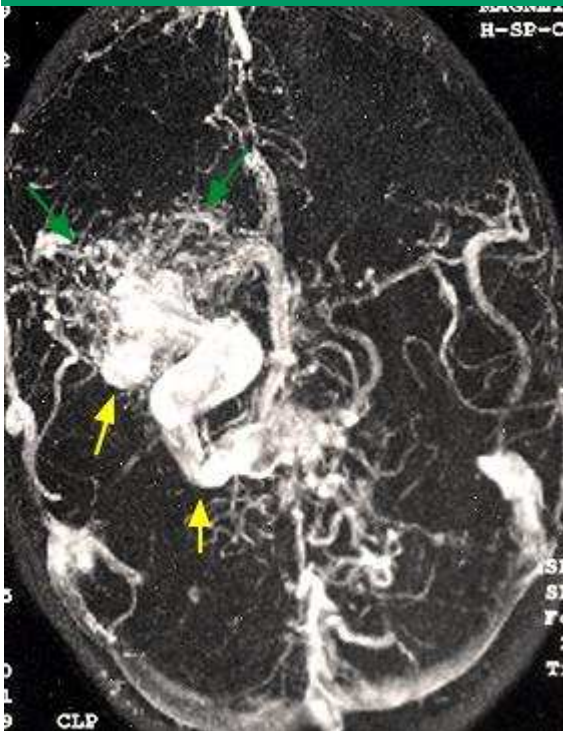
T2 MRI (axial view) of focal left temporal lobe hyperintensity (arrow) caused by a glioma in a nine-year-old girl with the new onset of partial complex seizures.

Cavernous vascular malformation



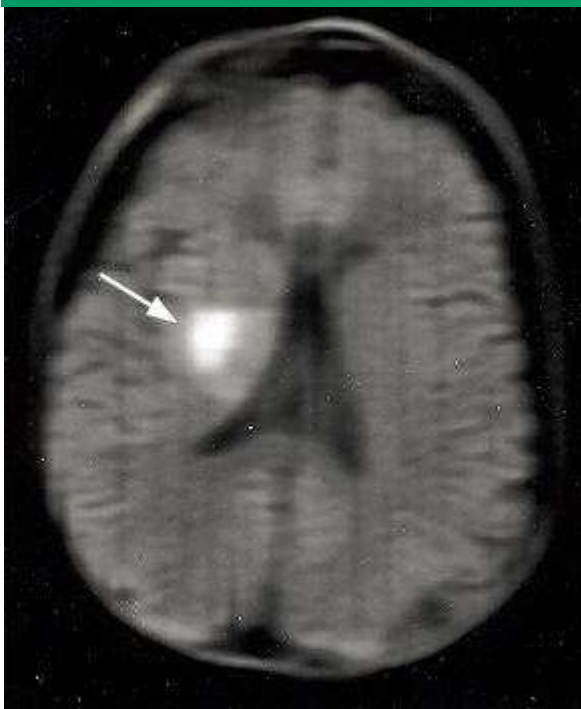
T2 MRI (axial view) of a focal right temporal cavernous malformation with characteristic findings of acute and chronic hemorrhage (arrow) in a five-year-old boy with seizures.

Arteriovenous malformation



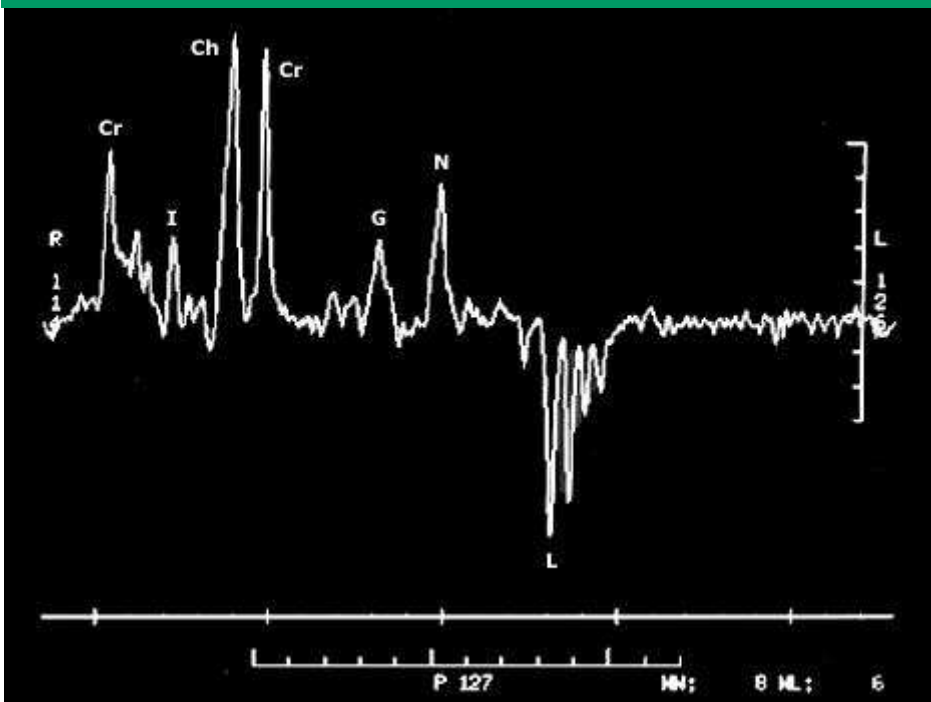
MR angiogram in a thirteen-year-old girl with hemiparesis showing a large right frontotemporal AVM with arterial feeders and nidus (upper arrows) and the large venous drainer (lower arrows).

Basal ganglia and capsular infarction



Diffusion MRI (axial view) showing a right basal ganglia and capsular high intensity infarct (arrow).

MR spectroscopy of hypoxic-ischemic injury



MR spectroscopy of the basal ganglia in a term newborn with hypoxic-ischemic injury. The prominent inverted lactate doublet peak (L) is characteristic of lactic acidosis. N: N-acetyl-aspartate; G: glutamate; Cr: creatine 1 & 2; Ch: choline; I: myoinositol.

Tethered cord and lipoma



T1 MRI (sagittal view) of a tethered cord (arrow) and lipoma (asterisk) in a two-year-old girl.