Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
Epilepsies Néonatales

Argumentaire

Centre de Référence Epilepsies Rares

Novembre 2022

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence Epilepsies rares. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Epilepsies néonatales
Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence
http://fr.ap-hm.fr/centre-reference-maladies-rares/epilepsies-rares-enfants

Sommaire

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS **4**

PREAMBULE **5**

PRESENTATION DES REVUES SYSTEMATIQUES ET ETUDES CLINIQUES **6**

■ *12*

ANNEXE 1. RECHERCHE DOCUMENTAIRE ET SELECTION DES ARTICLES **24**

ANNEXE 2. LISTE DES PARTICIPANTS **25**

ANNEXE 3. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES **26**

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
EEG	Electroencéphalogramme
EEI	Encéphalopathies Épileptiques Infantiles
EEIP	Encéphalopathies Épileptiques Infantiles Précoces
EEIPSB	Encéphalopathies Épileptiques Infantiles Précoces avec Suppression Bursts
EM	Encéphalopathie Myoclonique
EMIB	Epilepsie Myoclonique Infantile Bénigne
EMIS	Epilepsie Myoclonique Infantile Sévère
EMP	Encéphalopathie Myoclonique Précoce
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
SB	Suppression Bursts
SO	Syndrome d'Ohtahara
SW	Syndrome de West
SLG	Syndrome de Lennox Gastaut

Préambule

Ce PNDS sur **les Épilepsies néonatales** a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Présentation des revues systématiques et études cliniques

Tableau 1. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Résultats et signification
Bahi-Buisson et al, 2005 https://doi.org/10.1016/j.arcped.2005.10.024 France	Approche diagnostique des maladies Métaboliques à expression neurologique et investigations métaboliques à envisager en contexte d'Épilepsies néonatales	Non	L'EMP est fortement évocatrice d'erreurs innées du métabolisme. L'hyperglycinémie sans cétose est la principale cause d'EMP. Les déficits en sulfite oxydase et en cofacteur du molybdène sont également des causes d'EMP.
Beal et al. 2012 https://doi.org/10.1016/J.PEDIATRNEUROL.2012.06.002 Etats-Unis.	Focus sur les étiologies génétiques du SO et de l'EMP	non	L'EEISB est causée par des anomalies structurelles, génétiques et/ou métaboliques. *Causes génétiques* ● Mutations du gène Syntaxin Binding protein 1 (STXBP1) impliqué dans la libération des vésicules synaptiques, la différentiation et la migration des progéniteurs neuronaux. Les mutations de STXBP1 peuvent induire des anomalies du tronc cérébral. Chez les souris STXBP1$^{-/-}$, une mort cellulaire très importante est observée au niveau du tronc cérébral. ● Mutations du gène Aristaless related Homeobox (ARX) qui joue un rôle dans la différenciation, la prolifération neuronale et également dans la migration des progéniteurs neuronaux vers le cortex en développement. Des mutations du gène ARX ont été associées à des anomalies structurelles telles que l'hypoplasie du corps calleux, l'atrophie des ganglions de la base et des hippocampes, un défect du septum pellucidum cavum et une atrophie cérébrale. Des anomalies de la différenciation cellulaire pourraient mener à un déficit en interneurones inhibiteurs ce qui peut expliquer en partie les crises pharmacorésistantes observées. ● Mutations du gène du transporteur Mitochondrial du glutamate SLC (Solute Carrier) 25 (SLC25A22) qui pourrait entraîner un déficit énergétique au cours du développement, un dysfonctionnement neuronal et une augmentation de la mort cellulaire *Mécanismes physiopathologiques* ● Dysfonction du tronc cérébral: à l'origine des crises toniques dans ces syndromes ● Déafférentation et hyperexcitabilité corticale
Djukic et al. 2006 https://doi.org/10.1016/J.EPLEPSYRES.2005.11.022 Etats-Unis	Discussion de l'indépendance des 2 entités SO et EMP	Non	Les auteurs font ici l'hypothèse d'un continuum entre SO et EMP. L'apparition plus ou moins précoce de crises toniques serait le marqueur d'une dysfonction progressive du tronc cérébral. Ils discutent également différents mécanismes physiopathologiques : ● *Le tronc cérébral est à l'origine des crises toniques*

			• *Augmentation de l'excitabilité et de l'épiletogenicité du tronc cérébral immature* • *Diminution du contrôle des crises par le tronc cérébral immature* Les auteurs réalisent également une revue de littérature portant sur 118 cas d'EEIPSB (88 SO et 30 EMP) : • L'analyse anatomopathologique de 17 patients (12 SO, 15 EMP, 100% présentaient des crises toniques) révélait une atteinte du tronc cérébral chez tous les patients. • Les crises toniques seraient le reflet de la sévérité de l'atteinte du tronc cérébral.
Dulac O. (2013) https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59565-2.00048-4 France	Encéphalopathies épileptiques précoces et hyperglycinémie sans cétose		Les SB peuvent être aiguës en contexte d'encéphalopathie hypoxique-ischémique et d'intoxication barbiturique, ou chroniques au cours des EEI et EM précoces néonatales. Les malformations cérébrales, à savoir le syndrome d'Aicardi et l'hémimégalencéphalie, les mutations génétiques – du gène ARX et MUNC18, et les erreurs innées du métabolisme, à savoir l'encéphalopathie à la glycine, en sont les principales causes. Les spasmes indiquent plus probablement une malformation alors que les myoclonies sont plus fréquemment associées aux troubles métaboliques. Bien que l'hyperglycinémie sans cétose ait classiquement une expression très grave, elle peut être transitoire en période néonatale, pour des raisons non encore identifiées. Bien que l'hyperglycinémie sans cétose soit la principale cause identifiée d'EMP, un tracé avec SB n'est pas systématiquement retrouvé, principalement en contexte d'apparition tardive. Le diagnostic prénatal est basé sur une biopsie des villosités choriales. Le glutamate - ou la glycine, co-neurotransmetteur de la transmission NMDA - sont impliqués dans la genèse des SB, leur concentration est très élevée, dans le cerveau immature mais également en contexte d'intoxication barbiturique. Le défaut d'approvisionnement énergétique peut également être impliqué dans certaines erreurs innées du métabolisme.
Lombroso, C T (1990) https://doi.org/10.1097/00004691-199007000-00005 Etats-Unis	Description electroclinique de l'EMP, l'EEIP, les epilepsies myocloniques infantiles bénignes et sévères		Quatre syndromes myocloniques précoces néonataux et infantiles ont été proposés : l'encéphalopathie myoclonique précoce (EMP), l'encéphalopathie épileptique infantile précoce (EEIP), l'épilepsie myoclonique infantile bénigne (EMIB) et l'épilepsie myoclonique infantile sévère (EMIS). L'auteur conclut qu'il y a une certaine justification à soutenir une place nosologique indépendante pour le syndrome d'EMP, alors qu'une position nosologiquement séparée pour l'EEIP semble moins justifiée, et qu'il semble plus sûr de considérer l'EEIP comme une variante précoce du syndrome de West. D'après des observations personnelles, il semble que l'EMIB et l'EMIS, tout en constituant à juste titre des entités caractéristiques, elles peuvent être combinées en un seul syndrome d'épilepsie myoclonique infantile suite à des convulsions fébriles", avec une évolution clinique variable.
Mizrahi et al. 2000 https://doi.org/10.1002/1098-2779(2000)6:4<229::AID-MRDD2>3.0.CO;2-Y Etats-Unis	Description électro-cliniques et conséquences développementales à long terme -des crises néonatales -des syndromes épileptiques :	Non	Les auteurs discutent ici -les caractéristiques cliniques des crises néonatales liées à l'immaturité cérébrale telle que l'absence à ce stade développemental de crises tonicocloniques généralisées, la présence fréquente d'automatismes moteurs, de signes végétatifs. -La physiopathologie de ces crises est également abordée, à savoir l'origine corticale et sous corticale de ces mouvements anormaux. -l'évolution de l'EEG néonatal selon la maturation cérébrale (continuité, synchronicité, cycle veille-sommeil) et l'importance du tracé inter-ictal, des grapho éléments

	convulsions néonatales bénignes, convulsions néonatales bénignes familiales, EMP et SO		dans l'évaluation électroclinique du patient. - Aspect électrique des crises néonatales -Description électro-cliniques et conséquences développementales à long terme des crises néonatales et des syndromes épileptiques (convulsions néonatales bénignes, convulsions néonatales bénignes familiales, EMP et SO). Les auteurs concluent que le cadre étiologique, syndromique des crises néonatales est un déterminant majeur du pronostic neurodéveloppemental du patient, plus que la survenue de crises néonatales en elles-mêmes.
Ohtahara et al. (1997) https://doi.org/10.1007/BF02726112 Japon Ohtahara et al. (2003) https://doi.org/10.1097/00004691-200311000-00003 Japon Ohtahara et al. (2006) https://doi.org/10.1016/J.EPLEPSYRES.2005.11.021 Japon	- Description électro-cliniques SO et EMP -Description des aspects développementaux des SO et de l'EMP -Différences SO et EMP	Revue de la littérature principalement basée sur les cas pris en charge dans le service de neurologie d'Okayama -6 cas d'EMP -15 cas de SO Stratégie non détaillée	-Le SO se caractérise par des crises toniques, un tracé de SB présent à la veille et au sommeil et une évolution au bout de 3-4 mois vers un tracé hypsarythmique associé à un syndrome de West puis apparition d'un syndrome de Lennox Gastaut. Une cause structurelle est retrouvée dans la plupart des cas. -L'EMP se caractérise par des myoclonies et des crises focales, un tracé de SB plus souvent présent au sommeil. Ce tracé persiste durant l'enfance et n'est marqué que par une transition temporaire vers un tracé hypasarythmique associé à un syndrome de West. Une cause métabolique ou non structurelle est le plus souvent retrouvée. -Les auteurs concluent que le SO et l'EMP ont des spécificités développementales et électro-cliniques qui permettent de les différencier.
Pavone et al. 2012 https://doi.org/10.1007/S10545-009-1045-8 Italie	Gènes impliqués dans l'EEIP	Recherche réalisée sur PubMed avec les termes suivants : Ohtahara syndrome, Early Infantile Epileptic Encephalopathy, EIEE, Early infantile encephalopathy with Suppression-Burst, EIEE-1, EIEE-2, EIEE-3, EIEE-4, Early myoclonic encephalopathy, EME, epileptic encephalopathy, West Syndrome, Lennox–Gastaut Syndrome, ARX and Ohtahara syndrome, CDKL5 (SYK9) gene and Ohtahara syndrome, SLC25A22 (GC1) gene and Ohtahara syndrome, and Stxbp1 (MUNC18-1) gene and Ohtahara syndrome. - De 1990-2011	Les auteurs discutent ici les différentes anomalies génétiques retrouvées dans le SO (ARX, CDKL5, STXBP1, SLC25A22) et l'EMP (ErbB4). Les similitudes de ces 2 syndromes amènent à penser que ces 2 entités constituent un continuum phénotypique dont les différences électro-cliniques (sémiologie prédominante des crises, pattern EEG, réponse au traitement, histoire naturelle, évolution vers un autre syndrome épileptique,) ne seraient que le reflet des protéines anormales liées aux mutations génétiques spécifiques.

Pearl, P L. 2009 https://doi.org/10.1007/S10545-009-1045-8 Etats-Unis	Traitement des epilepsies néonatales métaboliques		La classification des crises néonatales, leur corrélation électroclinique, l'excitabilité du néocortex, les caractéristiques ontogéniques des récepteurs des neurotransmetteurs et la sensibilité des crises aux médicaments antiépileptiques standards font du management des crises néonatales un défi majeur. Les crises néonatales liées à des erreurs innées du métabolisme peuvent bénéficier de traitements spécifiques. Les causes métaboliques doivent être systématiquement suspectées et une intervention thérapeutique doit être rapidement initiée afin d'obtenir une bonne prise en charge. -Le prototype des crises néonatales d'origine métabolique est la dépendance à la pyridoxine. Les cliniciens doivent évoquer facilement ce diagnostic, y compris dans les cas atypiques avec intervalles libres de crises. -Les crises liées à un déficit en sérine ou à un déficit en GLUT1 (transporteur cérébral du glucose) peuvent survenir en période néonatale et faire l'objet d'un traitement spécifique. -Un canal potassique régulé par les rapports sériques ATP/ADP présent au niveau du pancréas et du cerveau peut subir une mutation et entraîner une neuroendocrinopathie caractérisée par un retard de développement, une épilepsie et un diabète néonatal (DEND : Development Delay, Epilepsy, and neonatal Diabetes). Cette entité nécessite l'instauration d'un traitement hypoglycémiant oral. - L'hyperexplexie , peut simuler une épilepsie néonatale. Des laryngospasmes et des cas de mort subite peuvent survenir dans ce contexte. Le patient peut être traité avec des benzodiazépines.
Tharp et al. 2002 https://doi.org/10.1046/J.1528-1157.43.S.3.11.X Etats-Unis	Crises néonatales et syndromes épileptiques à début néonatal	non	-Description de la classification et des différentes étiologies des crises néonatales -Description des différents syndromes épileptiques à début néonatal tels que l'EMP, le SO, la pryridoxino-dépendance, le déficit en Glut1, les myoclonies néonatales sans activité épileptiforme à l'EEG -Description des substrats génétiques des crises néonatales et infantiles bénignes familiales.
Vigevano et al. (2002) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597051 Italie	Étiologies métaboliques des syndromes épileptiques infantiles		-Discussion des mécanismes physiopathologiques des crises épileptiques en contexte de pathologies métaboliques : déséquilibre entre les médiateurs chimiques excitateurs et inhibiteurs, élimination d'un substrat énergétique au niveau cérébral, malformation cérébrale in utero ou lésions cérébrales aiguës néonatales. -Discussion des éléments électro-cliniques d'orientation vers une situation d'EMP ou de pyridoxino-dépendance : apparition de crises au cours des premiers mois de la vie, habituellement partielles, multifocales, une sémiologie motrice partielle simple, l'apparition successive de crises toniques, de spasmes et de myoclonies massives et la résistance aux médicaments antiépileptiques. Les troubles métaboliques héréditaires doivent être évoqués chez les patients présentant une épilepsie et une aggravation neurologique progressive. -Les difficultés diagnostiques des pathologies métaboliques sont évoquées.

Yamamoto et al. (2011) https://doi.org/10.1016/J.BRAINDEV.2010.10.009 Japon	Epilepsie et syndromes épileptiques débutant en période néonatale		Description électro clinique des épilepsies malignes ou syndrome épileptique à début néonatal à savoir le SO, l'EMP et l'épilepsie migrante maligne Description des caractéristiques du pattern de SB du SO Description électro-clinique des crises néonatales bénignes familiales et non familiales Les auteurs soulignent l'importance de l'EEG ictal pour le diagnostic et le traitement des épilepsies malignes et des syndromes épileptiques en période néonatale.
Yamatogi et al . (2002) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12483840 Japon	Définition du syndrome d'Ohtahara (SO) Description de la transition entre les SO-SW-SLG	Revue tirée principalement de 16 cas pris en charge dans le service de neurologie d'Okayama	Les auteurs suggèrent que les spécificités électro-cliniques de chacun de ces 3 syndromes épileptiques (SO, SW, SLG) seraient liées à un même mécanisme physiopathologique avec une expression âge-dépendante, ce qui expliquerait également les transitions possibles entre ces différents syndromes épileptiques.
Yelin et al. (1999) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10797923 Etats-Unis	Description électro-clinique du SO et de l'EMP	-Mots clés: SO, EEIP	Les auteurs réalisent une revue de la littérature basée sur 51 cas d'EEIPSB Les caractéristiques retrouvées sont : 1) des crises à début précoce (entre 7 heures et 86 jours) ; 2) crises toniques ; 3) faible réponse au traitement. L'ACTH a été efficace dans quelques cas et l'hémisphérectomie fut un succès thérapeutique pour un cas. 4) retard psychomoteur ; 5) mauvais pronostic ; 6) pattern EEG avec SB; 7) évolution vers le syndrome de West ; et 8) causes multiples, aucune cause n'a été trouvée dans la plupart des cas. L'anomalie la plus fréquemment retrouvée à l'imagerie cérébrale était une atrophie diffuse. A travers cette revue, les auteurs ne parviennent pas clairement à distinguer le SO et l'EMP d'un point de vue électro-clinique. Pour les auteurs, le SO et l'EMP semblent être une seule et même entité.
Arnaud et al, 2022, https://doi.org/10.1016/J.EJMG.2022.104445 France	Accroître le panel de gènes des épilepsies monogéniques pour améliorer leur diagnostic	Non	Analyse de 4035 cas index avec troubles épileptiques et augmentation du panel de 68 à 144 gènes.
Falsaperla et al, 2022. https://doi.org/10.1080/19585969.2022.2043128 Italie	Utilisation de la théorie des graphs pour étudier l'organisation des réseaux neuronaux au cours du temps dans le cadre d'épilepsies néonatales	Oui	Description de l'application de théorie des graphs dans la connectivité dynamique fonctionnelle à l'aide d'une analyse électroencéphalographique (EEG), avec focalisation sur l'épilepsie pédiatrique.
Pressler et al, 2021. https://doi.org/10.1111/EPI.16815 RU	Informer sur la nouvelle classification des crises chez nouveau-né par l'ILAE	Non	Les crises peuvent avoir une présentation motrice (automatismes, cloniques, spasmes épileptiques, myocloniques, toniques), non motrice (autonome, arrêt du comportement) ou séquentielle. La classification permet à l'utilisateur de choisir le niveau de détail lors de la classification des crises dans ce groupe d'âge.

El Kosseifi et al, 2019, https://doi.org/10.1016/J.SPEN.2019.08.006. Etats-Unis .	Discussion autour du concept d'encéphalopathies développementale et épileptique (EDE)	Non	Le terme d'EDE exprime le concept qu'un défaut génétique peut être responsable à la fois de l'épilepsie et d'une altération du développement.
Nunes et al, 2019. https://doi.org/10.1002/EPI4.122 98 RU	Déterminer s'il existe une relation entre les manifestations électro-cliniques des crises et leur étiologie	Non	Association entre l'étiologie et le type de crise mais aussi avec certains patterns d'EEG.
Falsaperla et al, 2022, https://doi.org/10.1684/EPD.2021.1379 Italie	Méta Analyse visant à déterminer le risque potentiel de développement d'une épilepsie chez des nouveau-nés prématurés présentant des crises néonatales	Oui	Absence d'augmentation significative du risque de développer une épilepsie post-natale chez les nouveau-nés prématurés présentant des crises néonatales
Falsaperla et al, 2021. https://doi.org/10.1007/s11011-021-00798-1 Italie	Réaliser une revue systématique des MIE qui conduisent à des crises néonatales et à l'épilepsie dans la période néonatale, en étudiant uniquement les erreurs innées du métabolisme non incluses dans l'ENS (spectrométrie de masse en tandem), en suggérant les caractéristiques cliniques, biochimiques et le bilan diagnostique.	Non	Les auteurs mettent en évidence un plus mauvais résultat neurologique chez les nourrissons ne recevant qu'un traitement avec un médicament antiépileptique commun pour leurs crises, par rapport à ceux qui sont principalement traités avec un traitement anticonvulsif spécifique pour la maladie métabolique sous-jacente (par exemple, régime cétogène, vitamine B6).
Cornet & Cilio, 2019. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00020-5 Etats-Unis	Revue portant sur les épilepsies néonatales monogéniques	Non	Les auteurs soulignent que dans certains cas, comme celui des nouveau-nés présentant des mutations du gène KCNQ2 ou KCNT1, la reconnaissance précoce du phénotype électroclinique peut conduire à des tests diagnostiques ciblés et à un traitement de médecine de

	les plus pertinentes, qui détaille leurs mécanismes physiopathologiques sous-jacents et présente leurs phénotypes électrocliniques.		précision permettant d'améliorer le pronostic.

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

■

Tableau 2. Etudes cliniques : Diagnostic, description électroclinique des Épilepsies néonatales

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Population	Résultats et signification
Al-Futaisi et al. 2005 https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2004.12.010 Canada		Description électroclinique d'un cas d'EEIPSB. Nourrisson de sexe féminin débutant à 5 jours de vie une encéphalopathie avec spasmes toniques, crises partielles, myoclonies et bradycardies occasionnelles. (Hôpital des enfants malades, Toronto, Canada)	Les auteurs démontrent la présence de crises électriques lors des phases de silence électrique.
Bermejo et al. 1992 https://doi.org/10.1016/S0387-7604(12)80356-1 Espagne		Description d'1 cas de SO lié à une hémimégalencéphalie gauche. (Service de neuropédiatrie, Madrid, Espagne)	EEIPSB en contexte d'hémimégalencéphalie gauche débutant à 10 jours de vie par des spasmes toniques symétriques pharmaco résistants survenant à la veille et au sommeil. Hypotonie généralisée, absence de contact, réflexe de Moro asymétrique. A 2 mois et demi : spasmes toniques et crises tonico cloniques généralisées associées, on retrouvait alors à l'EEG des décharges de pointes ondes généralisées continues A 9 mois : absence d'interaction, tétraparésie spastique, crises toniques généralisées et à l'EEG des pointes continues au niveau hémisphérique gauche. Réalisation d'une Cortectomie gauche enlevant le lobe pariétal, temporal, occipital et les ganglions de la base. Analyse anatomopathologique de la pièce opératoire révèle une architecture anormale du cortex cérébral et absence de couches corticales avec présence de neurones géants, d'hétérotopie et de la gliose. Suite à la chirurgie, les crises cessent et le patient s'améliore.
Castro-Gago et al. 2006 https://doi.org/10.1016/J.PEDIATRNE		Analyse rétrospective de 51 patients avec atteinte de la chaîne respiratoire mitochondriale.	38 patients présentaient une forme encéphalopathique et 20 d'entre eux (52.5%) présentaient une épilepsie. Chez neuf de ces patients, la plupart des crises d'épilepsie étaient myocloniques: trois patients avec une

Tableau 2. Etudes cliniques : Diagnostic, description électroclinique des Épilepsies néonatales			
Auteur, année, référence, pays	**Objectif**	**Population**	**Résultats et signification**
UROL.2005.07.011 Espagne		(Hôpital pédiatrique, Madrid, Espagne)	EMP, deux patients atteints d'épilepsie myoclonique non spécifiée et quatre patients atteints du syndrome de West. En ce qui concerne les 11 patients restants, l'un d'entre eux a développé un SO, huit ont présenté des crises généralisées avec des caractéristiques non spécifiées, et deux présentaient des crises partielles, avec ou sans généralisation secondaire. Sept cas (35 %) avaient un déficit en complexe IV, quatre cas (20 %) étaient déficients en complexe I, cinq cas (25 %) avaient un déficit combiné en complexe III et IV, un cas (5 %) avait un déficit combiné portant sur les complexes I et IV, un cas (5 %) était déficient pour le complexe III et un autre cas (5 %) avait un déficit combiné portant sur les complexes I, III et IV. Chez un patient, le complexe déficitaire était inconnu. La majorité des patients présentaient une encéphalopathie non spécifique et seuls trois patients présentaient un syndrome clinique clairement défini: deux patients (10 %) atteints d'Alpers-Huttenlocher et un patient (5 %) atteint du syndrome de Leigh. Les encéphalopathies mitochondriales sont une cause importante d'épilepsie symptomatique infantile. Par conséquent, le diagnostic doit être évoqué chez tout enfant atteint d'une encéphalopathie épileptique d'origine inconnue.
Khurana et al. 2008 https://doi.org/10.1055/s-2008-1076737 Allemagne	Etude du lien entre épilepsie et déficit de la chaîne respiratoire chez les enfants avec encéphalopathie mitochondriale	Analyse rétrospective d'une série de 38 patients avec encéphalopathie mitochondriale et déficit prouvé de la chaîne respiratoire.	23/38 (61%) patients présentaient une épilepsie. L'incidence du déficit du complexe I de la chaîne respiratoire était plus élevée chez les patients avec épilepsie, ce qui suggère que le dysfonctionnement du stress oxydatif mitochondrial pourrait être un mécanisme d'épileptogenèse en contexte d'encéphalopathie mitochondriale.
Cusmai et al. 2012 https://doi.org/10.1016/J.EJPN.2011.12.015 Royaume-Uni	Efficacité du régime cétogène en contexte d'EMP liée à une hyperglycinémie sans cétose	3 cas d'hyperglycinémie sans cétose néonatale avec EMP (Hôpital Bambino Gesu, Rome, Italie)	L'introduction du régime cétogène chez ces 3 patients à 3, 4 et 6 mois de vie respectivement associée à l'usage des anti épileptiques usuels a permis une réduction des crises de plus de 50% chez les 3 patients.
Dalla Bernardina et al. 1979	Description électro	4 cas d'hyperglycinémie sans cétose dont 1 avec autopsie	Les signes cliniques caractéristiques de l'hyperglycinémie sans cétose comprennent l'hypotonie précoce, la léthargie et les

Tableau 2. Etudes cliniques : Diagnostic, description électroclinique des Épilepsies néonatales			
Auteur, année, référence, pays	**Objectif**	**Population**	**Résultats et signification**
https://doi.org/10.1055/S-0028-1085326 France	clinique de l'hyperglycinémie sans cétose	Revue de 61 cas d'hyperglycinémie sans cétose dans la littérature	myoclonies erratiques et massives associées à des troubles respiratoires. Ces symptômes sont présents dès les premiers jours de vie, après un intervalle sans symptômes. La mort prématurée est fréquente. Les survivants sont gravement retardés et présentent divers types de crises, y compris des spasmes infantiles. L'EEG consiste dans un premier temps en un tracé extrêmement pauvre à type de SB, il évolue ensuite vers un tracé hypsarythmique. La spongiose des voies myélinisées est la principale découverte à l'autopsie. Une glycinémie élevée dans le LCR semble être le déterminant essentiel des troubles neurologiques et il est donc suggéré d'utiliser le terme encéphalopathie à la glycine au lieu de l'hyperglycémie non cétonique.
Fusco et al. 2001 https://doi.org/10.1016/S0387-7604(01)00280-7 Italie	Description électroclinique des EEIPSB	Analyse rétrospective d'une série de 8 cas EEIPSB sélectionnés entre 1997 et 2000. Ces nourrissons étaient âgés de 4 à 70 jours au moment de l'enregistrement vidéo/EEG (Hôpital Bambino Gesu, Rome).	Sept des huit nourrissons présentaient un début de crise clinique corrélé aux bouffées du pattern de SB. Quatre patients sont morts dans les 11 mois. Les trois autres sont vivants. L'un d'eux, âgé de 4 ans, a subi une intervention chirurgicale pour une hémimégalencéphalie, il est libre de crises et présente un bon développement neurologique. L'une d'elles, âgée maintenant de 9 mois, avait une dépendance à la pyridoxine, sous traitement, elle est libre de crises et son évolution neurologique est normale. L'un d'eux, âgé de 3 ans et 9 mois, ne présente pas de crises, mais un handicap sévère. Le seul enfant qui n'a pas montré de corrélation clinique entre le début de la crise et les bouffées du pattern de SB est également vivant, âgé de 3 ans et 9 mois, il présente une épilepsie pharmaco-résistante et un handicap sévère. Sur le plan étiologique 3 avaient des anomalies structurelles (2 hémimégalencéphalie, 1 anomalie structurelle complexe avec immaturité cérébrale associée à une dysmorphie), 2 patients avec une maladie neurologique à expression anténatale (hypoplasie corps calleux et atrophie cérébrale) et 3 patients avec anomalies métaboliques (1 pyridoxino dépendante, un déficit en carnitine palmytoiltransferase, une acidose métabolique d'origine indéterminée avec décès à 13 jours de vie)
Guerin et al. 2015 https://doi.org/10.1177/0883073814550829 Canada		Description électroclinique d'un cas de pyridoxino-dépendance. (Hôpital des enfants malades, Toronto)	Le déficit en pyridox(am)ine-5-phosphate oxydase est une anomalie du métabolisme de la pyridoxine de transmission autosomique récessive. La présentation classique est une encéphalopathie épileptique néonatale pharmaco-résistante. La supplémentation en pyridoxal-5-phosphate ou en pyridoxine améliore les symptômes. Le cas rapporté ici présente des crises toniques associées à des myoclonies dès 1 heure de vie. Le traitement par pyridoxal-5-phosphate a été débuté dès le premier jour de vie, les crises ont cessé à l'âge de 3 jours, mais l'encéphalopathie a persisté

Tableau 2. Etudes cliniques : Diagnostic, description électroclinique des Épilepsies néonatales			
Auteur, année, référence, pays	**Objectif**	**Population**	**Résultats et signification**
			durant 4 semaines. La patiente présentait un développement neurologique normal à l'âge de 12 mois sous monothérapie (pyridoxal-5-phosphate). Une nouvelle mutation homozygote pathogène (c.448_451del;p.Pro150Argfs*27), décalant le cadre de lecture du gène PNPO est retrouvée chez la patiente. La persistance de l'encéphalopathie malgré le contrôle des crises cliniques ne confirme ni n'exclut l'hypothèse d'un déficit en pyridox(am)ine-5-phosphate oxydase. La normalité du neurodéveloppement de la patiente souligne l'importance du traitement par pyridoxal-5-phosphate. Le déficit en pyridox(am)ine-5-phosphate oxydase est une cause traitable d'EEIPSB.
Melani et al. 2011 https://doi.org/10.1111/J.1469-8749.2010.03889.X Italie		Description électroclinique de 6 patients présentant une encéphalopathie épileptique avec mutation (n=5) ou une délétion (n=1) du gène CDKL5 âgés de 45 jours à 12 mois suivis jusqu'à l'âge de 14 mois à 5 ans (âge moyen 23 mois). Le groupe de patient avec atteinte du gène CDKL5 était comparé à 9 patients présentant une encéphalopathie épileptique sans atteinte du gène CDKL5. (Hôpital pédiatrique, Florence, Italie)	Un nourrisson présentait une activité de fond normale, trois présentaient un ralentissement modéré et deux présentaient un pattern de SB. Deux patients avaient des spasmes épileptiques et quatre avaient un schéma de crises complexe et stéréotypé, que nous avons défini comme un événement tonico-clonique généralisé " prolongé " consistant en une contraction tonico-tonique / vibratoire, suivie d'une phase clonique avec une série de spasmes, évoluant graduellement vers des secousses myocloniques distales répétées. La durée des crises variait de 2 à 4 minutes. La corrélation EEG - crise clinique se caractérisait par un événement électro-décrémentiel initial (phase vibratoire tonique), une série irrégulière de pointes lentes et de pointes - ondes lentes (phase clonique avec série de spasmes) et des pointes lentes rythmiques bilatérales (correspondant aux myoclonies).
Michalski et al. 1984 https://doi.org/10.1016/0009-8981(84)90310-3 France		1 cas d'EMP (Hôpital Saint Vincent de Paul, Paris, France)	Analyse urinaire : profil anormal d'excrétion de glucides. Trois oligosaccharides majeurs ont été isolés ; des études structurales incluant des analyses de sucre, des procédures de méthylation et d'hydrolyse enzymatique permettent de proposer les structures suivantes : β-Gal-(1 → 3)-Gal β-Gal-(1 → 3)-β- Gal-(1→ 3)-Glc β-Gal-(1→3)- β-Gal-(1→3)-Gal De telles structures oligosaccharidiques n'ont jamais été décrites auparavant dans aucun fluide biologique. L'accumulation de ces β (1 → 3) galactosides inhabituels peut être due soit à l'échec d'une β-galactosidase spécifique, soit à l'hyperactivité ou à l'expression anormale d'une β-(1→ 3)-galactosyltransférase.

Tableau 2. Etudes cliniques : Diagnostic, description électroclinique des Épilepsies néonatales			
Auteur, année, référence, pays	**Objectif**	**Population**	**Résultats et signification**
Miller et al. 1998 https://doi.org/10.1016/S0887-8994(98)00009-5 Quebec, Canada		1 cas d'EEIPSB (SO) (Hôpital des enfants, Montréal, Québec, Canada)	Un cas d'EEIPSB (syndrome d'Ohtahara) est associé à un trouble diffus de la migration et de la maturation cérébrale rapporté à l'examen anatomopathologique. Bien que presque tous les cas déclarés d'EIEE soient secondaires à une malformation structurelle congénitale ou acquise du développement cortical, ces anomalies ne sont parfois identifiées que par un examen neuropathologique détaillé, comme confirmé par ce rapport de cas. Tous les enfants atteints d'EIEE doivent bénéficier d'une imagerie par résonance magnétique, et d'un examen neuropathologique post-mortem détaillé.
Mills et al. 2010 https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWQ143 Royaume Uni		243 patients : 240 présentaient des crises épileptiques et trois étaient hétérozygotes asymptomatiques apparentés au premier degré de patients présentant deux mutations ALDH7A1. 272 échantillons d'urines analysés avec mesure de la concentration urinaire du L- a-aminoadipic semialdehyde par chromatographie liquide avec spectrométrie de masse en tandem. Lorsque ce taux était supérieur à la normale, le séquençage de l'ADN du gène ALDH7A1 a été effectué. (Cohorte multicentrique provenant de France, de Suisse, du Danemark, du Pays Bas, des Etats Unis et du Royaume Uni).	21 nouveaux cas de pyridoxino dépendance dépistés. Le diagnostic clinique de l'épilepsie liée à une pyridoxino-dépendance peut s'avérer difficile parce que : (i) il peut y avoir une certaine réponse aux antiépileptiques (ii) chez les nourrissons présentant une pathologie multisystémique, la réponse à la pyridoxine peut ne pas être instantanée et évidente (iii) les anomalies cérébrales structurelles peuvent coexister et être considérées comme une cause suffisante d'épilepsie, alors que les crises peuvent être la conséquence d'une carence en antiquitine et répondent alors à la pyridoxine. Ces constatations appuient l'utilisation de tests biochimiques et de tests d'ADN pour déceler la pyridoxino dépendance chez les nourrissons et les enfants Présentant des crises d'épilepsie selon un large éventail de scénarios cliniques.
Ogihara et al. 1993 https://doi.org/10.1016/0387-7604(93)90051-9 Japon		1 cas d'EEIP (Service de Neurologie, Tokyo)	Un cas d'EEIP débutant à 13 jours de vie par des spasmes toniques associées également à des myoclonies avec un tracé de SB latéralisé à droite associé à une hypertrophie cérébrale hémisphérique droite initiale avec macrocéphalie laissant place à une atrophie hémisphérique à partir de 3 ans et 8 mois. L'examen neuropathologique a révélé une atrophie cérébrale avec des hétérotopies et une hyperplasie épendymaire droite suggérant une hémimégalencéphalie avec survenue d'une ischémie cérébrale hémisphérique menant à une hémiatrophie ensuite. Ce cas est classé par les auteurs comme syndrome d'Ohtahara.
Ohtsuka et al. 1999 https://doi.org/10.1016/S0887-8994(98)00165-9 Japon	Caractéristqiues électro cliniques des Hémimégalencéphalies	2 cas d'hémimégalencéphalie : Patient n°1 avec SO puis syndrome de West Patient n°2 avec épilepsie focale puis épilepsie partielle continue durant tout son suivi de 30 ans (Service de Neurologie d'Okayama, Japon)	L'EEG inter-ictal des 2 patients a révélé un pattern asymétrique de SB seulement pendant la petite enfance du patient 1 et jusqu'au dernier suivi (à 30 ans) du patient 2. Les deux patients présentaient des retards mentaux et moteurs modérés avec persistance des crises. L'hémiparésie était progressive durant la petite enfance. L'aggravation de l'hémiparésie pourrait être liée à la fréquence des crises et à

Tableau 2. Etudes cliniques : Diagnostic, description électroclinique des Épilepsies néonatales			
Auteur, année, référence, pays	**Objectif**	**Population**	**Résultats et signification**
			des anomalies électroencéphalographiques persistantes pendant la petite enfance. Bien que le pattern asymétrique de SB soit caractéristique en contexte d'hémimégalencéphalie, sa durée n'a pas eu de signification pronostique certaine.
Robain et al. 1992 https://doi.org/10.1055/S-2008-1071334 France		1 cas d'EEIPSB associé à une dysplasie des noyaux olivaires dentelés (Hôpital Saint Vincent de Paul, Paris, France.)	Cette association inhabituelle montre que le syndrome dit d'Ohtahara peut correspondre à différentes malformations cérébrales qui ne peuvent parfois être révélées que par examen neuropathologique.
Rossi et al. 2009 https://doi.org/10.1016/J.PEDIATRNEUROL.2009.05.005 Italie		2 cas d'EMP en contexte d'hyperglycinémie sans cétose avec décès en période néonatale. Particularités cliniques : Patient n°1 : agénésie du corps calleux Patient n°2 : perte pondérale > 10 % et acidose métabolique. (Service de Néonatologie de Milan, Italie)	Dans les premiers jours de la vie : léthargie progressive et hypotonie surviennent, ce qui entraîne une progression de l'apnée et souvent la mort. Le traitement prospectif par benzoate de sodium oral, la kétamine et le dextromethorphan peuvent modifier favorablement le cours néonatal précoce mais n'empêche pas un pronostic à long terme très péjoratif.
Pappas et al, 2020. https://doi.org/10.1055/S-0040-1717072 Etats-Unis	Cette étude vise à établir le profil de la réponse en cytokines/chimiokines du jour 0 au jour 7 chez les nourrissons (≥36 semaines d'âge gestationnel) atteints d'encéphalopathie néonatale (EN) et à explorer l'association avec les résultats à long terme.	Non	Les taux de RANTES et de MCP-1 au cours de la première semaine de vie peuvent constituer des cibles potentielles pour de futures thérapies chez les nouveau-nés atteints d'encéphalopathie.

Tableau 3. Etudes cliniques : Étiologies génétiques des Epilepsies néonatales			
Auteur, année, référence, pays	**Objectif**	**Population**	**Résultats et signification**
Backx et al. 2009 https://doi.org/10.1038/EJHG.2008.180 Belgique		Description d'un cas d'EME liée à une haploinsuffisance du gène ErbB4 (Centre L'épilepsie pédiatrique, Pulderbos, Belgique)	EME liée à une translocation réciproque t(2;6)(q33.1;p23). Interrompant le gène ErbB4, récepteur de la neuréguline 1 à activité tyrosine kinase.
Deprez et al. 2010 https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E3181F4D7BF Belgique	Description électroclinique des EEIPSB avec mutations STXBP1	106 encéphalopathies épileptiques précoces 6/106 avec mutation tronquant (4) et micro délétions (2) de STXBP1, 100% de perte de fonction. 5 mutations de novo. (Service de Neurogénétique, Antwerp, Belgique)	Les 6 patients atteints n'ont pas présenté de SO mais une épilepsie non spécifique d'un syndrome particulier. Cette étude montre que les mutations du STXBP1 ne se limitent pas aux patients atteints du syndrome d'Ohtahara, mais sont également présentes chez 10% (5/49) des patients atteints d'une encéphalopathie épileptique précoce. L'analyse mutationnelle de STXBP1 devrait être réalisée dans l'évaluation diagnostique des patients avec encéphalopathie epileptique infantile précoce.
Giordano et al. 2010 https://doi.org/10.1002/AJMG.A.33701 Italie	SO familial en lien avec une mutation du gène ARX	2 patients de sexe masculin, nés de 2 soeurs jumelles monozygotes avec SO évoluant vers un syndrome de West puis une encéphalopathie épileptique avec crises polymorphes et pharmaco resistantes. (Service de Neuropsychiatrie pédiatrique, Brescia, Italie)	Ces 2 patients sont porteurs d'une mutation faux sens de l'exon 5 du gène ARX, non reportée auparavant, Cette mutation (c.1604 T>A) entraîne la substitution d'une leucine par une glutamine dans la séquence d'acides aminés. Les deux mères et la grand-mère maternelle portaient la même mutation ce qui a entraîné dans la famille une ségrégation du phénotype de la maladie. Cette étude confirme que le gène ARX est impliqué dans la physiopathologie des encéphalopathies épileptiques précoces, telle que le SO, et suggère que la gravité du tableau électroclinique n'est pas corrélée exclusivement à l'étendue des expansions de polyalanines, mais plutôt avec l'effet fonctionnel des différentes mutations pathogènes.
Kato et al. 2007 https://doi.org/10.1086/518903 Japon		Description de 3 patients avec EEIPSB (Hôpital National de Yamagata et Nishi-Niigata Chuo).	Deux de trois patients masculins non apparentés avec EEISB présentent une duplication hémizygote, de novo, 33-bp dans l'exon 2, 298_330 pGCGGCA(GCG)9 du gène ARX. Cette mutation étend les 16 résidus d'alanine originaux à 27 résidus d'alanine (A110_A111insAAAAAAAAAAAAAAAAA) dans le premier tractus polyalanine de la protéine ARX. Cette mutation et l'allongement de l'expansion de polyalanine expliquerait le phénotype plus précoce et plus sévère de ces patients avec EEIPSB comparée aux patients avec syndrome de West.
Milh et al. 2011 https://doi.org/10.1111/J.1528-1167.2011.03181.X France		Cohorte multicentrique de 52 patients avec épilepsie précoce (première crise observée avant l'âge de 3 mois), aucune malformation	Nous avons trouvé cinq nouvelles mutations STXBP1. Tous les patients avec mutation STXBP1 présentaient un syndrome d'Ohtahara : la plupart des crises précoces étaient des spasmes épileptiques et les phases silencieuses sur l'EEG étaient en moyenne plus courtes que les bouffées d'activité anormale.

Tableau 3. Etudes cliniques : Étiologies génétiques des Epilepsies néonatales			
Auteur, année, référence, pays	**Objectif**	**Population**	**Résultats et signification**
		corticale à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale et un dépistage métabolique négatif. Trois groupes de patients : (1) les syndromes Ohtahara (n = 38) ; (2) les encéphalopathies myocloniques précoces (n = 7) ; et (3) les encéphalopathies épileptiques précoces qui ne correspondent à aucun syndrome connu (n = 7). Réalisation de multiples enregistrements vidéo-EEG pendant une période allant de la naissance à leur sixième mois postnatal. Par la suite, les patients ont eu accès à des enregistrements EEG ou EEG vidéo standard (Données multicentriques provenant des hôpitaux de Marseille, Dijon, Limoges, Paris, Lyon, Bordeaux, Toulouse, Tarbes, Tours, Rennes, et Montpellier, France)	Chez deux patients, les crises précoces étaient cloniques, les premières études d'EEG présentant des bouffées d'activité de faible amplitude avant d'évoluer vers un tracé de type suppression-burst, tandis que les trois autres patients présentaient des spasmes épileptiques associés aux patterns typiques de suppression-burst dès les premières observations. L'épilepsie s'est considérablement améliorée après 6 mois d'évolution et a finalement disparu avant la fin de la première année de vie de quatre patients ; l'autre patient a eu peu de crises avant l'âge de 18 mois. Parallèlement, les anomalies paroxystiques de l'EEG ont disparu chez trois patients et diminué chez deux autres, donnant lieu à une activité continue avec des rythmes rapides. Tous les patients présentaient fréquemment des mouvements anormaux non épileptiques qui peuvent facilement être confondus avec des crises d'épilepsie. Ces mouvements ont pu être observés dès la période néonatale et, contrairement aux crises, ont persisté durant toute la période de suivi. 10% des patients Ohtahara de la cohorte sont porteurs d'une mutation du gène STXBP1. Il apparaît donc que STXBP1 est un gène majeur à dépister en contexte de syndrome d'Ohtahara. Ce gène doit notamment être testé si les crises d'épilepsie et l'activité paroxystique EEG disparaissent et sont remplacées par des rythmes rapides après la fin de la première année postnatale.
Molinari et al. 2005 https://doi.org/10.1086/427564 France		Etude d'une famille consanguine au premier degré (parents cousins germains) - 4 enfants (2 garçons, 2 filles) atteint d'EEIPSB - 4 enfants sains (Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France)	Cartographie génétique d'une forme autosomique récessive d'EMP avec au niveau du chromosome 11p15.5, identification d'une mutation faux-sens (p.Pro206Leu) dans le gène codant l'un des deux transporteurs mitochondriaux du glutamate-H(+) (SLC25A22, également connu sous le nom de "GC1"). Des analyses fonctionnelles ont montré que l'oxydation du glutamate dans les fibroblastes cutanés cultivés des patients était fortement défectueuse. De plus, des études d'expression ont montré que, durant le développement humain, le gène SLC25A22 s'exprime spécifiquement dans le cerveau, dans les territoires pouvant contribuer à la genèse et au contrôle des crises myocloniques. Ces résultats démontrent un lien moléculaire direct entre le métabolisme mitochondrial du glutamate et l'EMP.
Saitsu et al. 2008		14 patients avec EEIP	L'utilisation de l'hybridation génomique comparative a permis de mettre en évidence une

Tableau 3. Etudes cliniques : Étiologies génétiques des Epilepsies néonatales			
Auteur, année, référence, pays	**Objectif**	**Population**	**Résultats et signification**
https://doi.org/10.1038/NG.150 Japon		(Service de génétique, Yokohama, Japon)	nouvelle microdélétion survenue de novo de 2.0-Mb à 9q33.3-q34.11 chez une patiente avec EEIP. Cette mutation concerne le gène codant pour la protéine 1 de liaison à la syntaxine (STXBP1). L'étude du gène STXBP1 chez 13 individus non apparentés avec EEIP a révélé que quatre individus présentaient des mutations hétérozygotes du gène. STXBP1 (aussi connu sous le nom de MUNC18-1) qui est une protéine neuronale Sec1/Munc-18 (SM) conservée au cours de l'évolution, essentielle à la libération des vésicules synaptiques chez plusieurs espèces. Des expériences de fusion par dichroïsme circulaire ont révélé qu'une forme mutante de la protéine était significativement thermolabile par rapport au type sauvage. De plus, la liaison de la protéine mutante à la syntaxine était altérée. Ces résultats suggèrent que l'haploinsuffisance de STXBP1 cause l'EEIPSB.
Saitsu et al. 2010 https://doi.org/10.1111/J.1528-1167.2010.02728.X Japon		29 cas d'EEIP Et 54 cas de syndrome de West -Etude de l'épissage de l'ARN de STXBP1 sur cellules lymphoblastiques chez un individu avec mutation c.663 + 5G>A -Etude de l'expression de la protéine STXBP1 sur cellules neuroblastiques 2A en contexte de mutation faux sens (Service de génétique, Yokohama, Japon)	Au total, sept nouvelles mutations STXBP1 ont été découvertes chez les patients avec EIEP, aucune chez les patients avec syndrome de West : -deux mutations avec décalage du cadre de lecture, -trois mutations non-sens, -une mutation d'épissage et -une mutation récurrente faux-sens chez trois cas non reliés. Selon les données antérieures de l'équipe, 10 des 14 patients (71 %) avec mutation du gène STXBP1 ont présenté des spasmes après un mois de vie. Il a été démontré que les ARNm issus de mutations non-sens ou marqué par un épissage anormal sont dégradés. Les protéines STXBP1 présentant des mutations faux-sens entraînent une dégradation des cellules neuroblastiques 2A. Les mutations du gène STXBP1 peuvent représenter environ un tiers des cas d'EEIP (14 sur 43). Les données génétiques et biologiques ont clairement montré que l'haploinsuffisance de STXBP1 est une cause importante d'EEIP sans cause structurelle, ni métabolique initialement retrouvée.
Saitsu et al. 2012 https://doi.org/10.1016/J.BRAINDEV.2011.07.004 Japon		1 patiente avec EEIP. (Service de génétique, Yokohama, Japon)	Encéphalopathie épileptique précoce (6 mois) avec hypotonie, régression développementale. La patiente a présenté des crises toniques généralisées à partir de l'âge de 6 mois et, plus tard à 22 mois, des myoclonies massives. L'imagerie par résonance magnétique cérébrale n'a révélé aucune anomalie structurelle, en dehors d'une atrophie cérébrale. L'électroencéphalogramme a montré des polypointes ondes diffuses à prédominance frontale. L'étude génétique par microarray a permis de mettre en évidence une microdélétion sur le chromosome Xp22.13. Une délétion de novo de 137-kb, impliquant les exons 5-21 des gènes CDKL5, RS1 et une partie du gène PPEF1 est retrouvée. Ces résultats étaient confirmés par PCR quantitative et spécifique aux points de rupture. Le séquençage et la recherche de délétions du gène

Tableau 3. Etudes cliniques : Étiologies génétiques des Epilepsies néonatales			
Auteur, année, référence, pays	**Objectif**	**Population**	**Résultats et signification**
			CDKL5 devraient être réalisés chez les filles présentant une encéphalopathie épileptique précoce, d'autant plus si la patiente présente des caractéristiques électro-cliniques proches du syndrome de Rett.
Olson et al. 2017 https://doi.org/10.1002/ana.24883 Etats-Unis		33 patients avec EEIP et IRM sans anomalie structurelle	Étude de la cause génétique d'une Encéphalopathie épileptique avec suppression-burst et IRM ne montrant pas d'anomalie structurale chez 33 patients, dont 28 avec un EEG revu. Une étiologie génétique a été retrouvée chez 17/28 patients. Par ordre de fréquence, les gènes impliqués étaient : KCNQ2 (n = 10), STXBP1 (n = 2), SCN2A (n = 2), PNPO (n = 1), PIGA (n = 1), and SEPSECS (n = 1).
Mignon-Ravix et al. 2018 https://doi.org/10.1002/humu.23534 France		1 patient avec EEIP	Patient porteur d'une EEIP avec suppression-burst de type EMP, avec une mutation homozygote de UBA5. Ce patient est décédé précocement du fait de la sévérité de l'encéphalopathie.
Ishii et al. 2017 http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-104083 Japon		1 patient avec EME	Découverte d'une mutation faux-sens hétérozygote de novo (c.859A>C [p.Thr287Pro]) dans la sous-unité β2 du récepteur GABAA codée par GABRB2 chez un enfant atteint d'EME. Les amplitudes maximales des courants provenant des récepteurs GABAA contenant uniquement des sous-unités β2 mutantes étaient plus faibles que celles des courants provenant des récepteurs contenant uniquement des sous-unités β2 de type sauvage. La diminution de l'amplitude du courant de pointe (réduction de 96,4 %) associée au récepteur GABAA mutant était plus importante que prévu, compte tenu du degré de réduction de l'expression à la surface des cellules (réduction de 66 %).
Di Meglio et al, 2015 https://doi.org/10.1111/epi.13214 France		24 patients avec épilepsie et TND, sans anomalie structurelle.	Les auteurs confirment que les mutations de STXBP1 sont associées aux encéphalopathies épileptiques néonatales-infantiles. Les principales caractéristiques initiales mises en évidence dans cette cohorte de patients épileptiques précoces sont des crises motrices focales ou généralisées, un EEG inter-ictal initial anormal couplé à un retard de développement modéré à sévère avec une croissance normale de la tête.
Zerem et al, 2014 https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.04.008 Japon		1 patient avec Syndrome d'Ohtahara	Premier cas rapporté de mutation germinale en mosaïque de SCN2A.
Nakamura et al, 2013 https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a43e57 Japon		15 patients incluant de syndromes d'Ohtahara, de West et des EDE Infantiles Précoces idiopathiques. (EDEIP)	Les auteurs ont trouvé 14 mutations faux sens dans le gène SCN2A , confirmées de novo, chez les 15 patients atteints d'EDEIP)
Touma et al, 2013 https://doi.org/10.1111/epi.12137 Etats-Unis		Jumeaux monozygotes	Les auteurs décrivent un nouveau phénotype d'épilepsie associé au gène SCN2A chez des jumeaux monozygotes présentant des crises toniques peu après la naissance et un schéma d'électroencéphalographie (EEG) de type suppression-burst.

Tableau 3. Etudes cliniques : Étiologies génétiques des Epilepsies néonatales			
Auteur, année, référence, pays	**Objectif**	**Population**	**Résultats et signification**
Fichera et al, 2019. https://doi.org/10.1007/S00439-019-01972-3 Italie	Recherche de défauts génétiques chez deux frères et une sœur porteurs d'une encéphalopathie développementale épileptique avec microcéphalie, tétraplégie spastique, hypomyélinisation cérébrale diffuse, une atrophie cérébelleuse, une petite taille et une cyphoscoliose	Non	Les auteurs fournissent des données génétiques et cliniques supplémentaires sur trois nouveaux cas qui soutiennent le rôle pathogène de la mutation du gène ACTL6B dans une forme syndromique de DEE.

Tableau 4. Etudes cliniques : Traitement des EEIPSB			
Auteur, année, référence, pays	**Objectif**	**Population**	**Résultats et signification**
Hamiwka et al. 2007 https://doi.org/10.1177/0883073807299974 Etats-Unis	Efficacité du traitement chirurgical EEIPSB avec dysplasie corticale	2 patients avec EEIPSB en contexte de dysplasie hémisphérique. • 1 patiente avec dysplasie fronto pariétale gauche • 1 patient avec dysplasie hémisphérique gauche (Hôpital pour enfants, Miami)	-1 patiente avec dysplasie fronto pariétale gauche : hémisphérectomie à 18 mois, hémianopsie latérale homonyme droite et hémiparésie droite. A 6 mois de la chirurgie, un retard psychomoteur global modéré est objectivé. Libre de crises sous carbamazépine à 2 ans de suivi et réalise des progrès constants. -1 patient avec dysplasie corticale hémisphérique gauche : hémisphérectomie à 38 jours de vie, hémianopsie latérale homonyme droite et hémiparésie droite. Libre de crise jusqu'à 5 ans puis 1 seule récidive répondant bien à l'oxcarbazépine. Sur le plan développemental, on note un retard de langage significatif avec écholalie et échopraxie.
Hamosh et al 1992 https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)82559-4 Etats-Unis	Efficacité du benzoate de sodium à haute dose et du dextrométhorphane en contexte d'hyperglycinémie sans cétose	Administration de benzoate de sodium et de dextrométhorphane, un inhibiteur du canal N-méthyl-D-aspartate, à un nourrisson atteint d'hyperglycémie sans cétose. Le traitement par benzoate, à raison de 500 mg/kg par jour, a été amorcé à J5 de vie, et la posologie a été augmentée à 750 mg/kg par jour à J8. Le dextrométhorphane a été ajouté au traitement à J12 de vie. (Hopital	A J8 de vie, normalisation rapide de l'examen neurologique et de l'électroencéphalogramme. Les concentrations de glycine dans le plasma et le liquide céphalorachidien ont été considérablement réduites. L'électroencéphalogramme est resté normal jusqu'à ce que le nourrisson ait atteint l'âge de 8 mois, puis émergence d'un ralentissement diffus du rythme de fond. L'imagerie par résonance magnétique cérébrale répétée a montré un retard de myélinisation. A 12 mois, croissance staturo-pondérale normale, examen révélant une hypotonie axiale. Le quotient de développement était d'environ 60, et l'enfant était libre de crises. Amélioration du pronostic classique de l'hyperglycémie sans cétose.

Tableau 4. Etudes cliniques : Traitement des EEIPSB			
Auteur, année, référence, pays	**Objectif**	**Population**	**Résultats et signification**
		John Hopkins, Baltimore, Maryland)	
Komaki et al. 2001 https://doi.org/10.1016/S0387-7604(01)00287-X Japon	Efficacité du traitement chirurgical	1 cas d'EEIPSB avec dysplasie corticale préfrontale gauche traité chirurgicalement (Centre national de neurologie et psychiatrie, Tokyo. Département de neurochirurgie, Tokyo)	La patiente a subi une lésionectomie à l'âge de 4 mois et la fréquence des spasmes a connu une réduction drastique comprise entre aucune à deux séries par jour. À l'âge de 2 ans, le nombre de ses crises a augmenté et l'EEG a montré que l'hémisphère gauche résiduel était le principal foyer épileptogène. Une hémisphérectomie fonctionnelle modifiée de l'hémisphère gauche a été pratiquée à l'âge de 3 ans. Le patient, maintenant âgé de 5 ans, est libre de crises, et on note une amélioration progressive du développement psychomoteur.
Ohno et al. 2000 https://doi.org/10.1016/S0887-8994(00)00197-1 Japon	Efficacité du Zonisamide	1 cas d'EEIPSB (SO) sans cause retrouvée. Présence de spasmes et de crises focales hémicorporelles droites. Pas d'effet de la pyridoxine. (hôpital Tokyo, Japon)	Introduction du zonisamide à 1 mois de vie 3mg/kg/j -> arrêt des crises focales 5mg/kg/j -> arrêt des spasmes Reprise 24h plus tard 8 mg/kg/j -> patiente libre de crises, normalisation de l'EEG et amélioration du développement psychomoteur. A 7 mois, neurodéveloppement dans les limites de la normale.
Ozawa et al. 2002 https://doi.org/10.1016/S0887-8994(01)00365-4 Japon	Efficacité de doses orales elévées de Phénobarbital.	1 cas d'EEIPSB (SO) sans cause retrouvée. A 1 mois de vie, présence de spasmes avec élévation des membres et pleurs pendant quelques minutes, fréquence jusqu'à environ 300 fois par jour. (Service de neurologie, hôpital des enfants, Hachioji, Tokyo, Japon)	En premier lieu, le midazolam administré par voie intraveineuse (0,5 mg/kg/heure) a légèrement diminué les convulsions, bien que la vitamine B6 orale, l'acide valproïque, le clonazépam et le zonisamide aient eu peu d'effet. On a amorcé un traitement oral à forte dose de phénobarbital à la dose de 15 mg/kg/jour, et les crises ont diminué de façon marquée, passant de 5 à 10 fois par jour, et les décharges épileptiques à l'EEG ont également grandement diminué. Les concentrations sériques de phénobarbital varient entre 60 et 100 mg/dL. L'administration de doses élevées de phénobarbital pour le traitement de l'EEIPSB doit être envisagée.
Tekgul et al. 2006 https://doi.org/10.1177/0883073806021001801 Turquie	Effets secondaires du Vigabatrin (inhibiteur de la GABA transaminase) en contexte d'hyperglycinémie sans cétose.	2 patients avec EMP en contexte d'hyperglycinémie sans cétose. (Service de Pédiatrie, Izmir, Turquie)	Le vigabatrin est introduit à 50mg/kg/j afin de traiter des spasmes infantiles. Une détérioration (encéphalopathie aiguë avec somnolence et insuffisance respiratoire) rapide et progressive est constatée au bout de quelques jours. L'arrêt du Vigabatrin permet une récupération de l'état antérieur en quelques jours chez le premier patient, pas chez le 2ème. L'utilisation du vigabatrin chez des patients atteints d'hyperglycémie sans cétose est risquée. L'élévation de la concentration cérébrale du GABA associée aux niveaux élevés de glycine peut aggraver l'encéphalopathie déjà présente.

Autres ressources
https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=1934
Cahier de l'épilepsie

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : Pubmed Sites internet : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/
Période de recherche	1979-2022
Langues retenues	Anglais
Mots clés utilisés	Neonatal epilepsy
Nombre d'études recensées	7434
Nombre d'études retenues	76

Critères de sélection des articles

- Selon le type de la publication et le thème traité.
- Selon le journal éditeur (revues internationales à comité de lecture)
- Langue (anglais)

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Béatrice Desnous, CRMR Centre de référence Épilepsies Rares (CRéER), sous la direction du Pr Mathieu Milh.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Pr Mathieu MILH, neuropédiatre – Centre de référence Épilepsies Rares (CRéER), Marseille.
- Dr Béatrice DESNOUS, neuropédiatre – Centre de référence Épilepsies Rares (CRéER), Marseille
- Pr Rima NABBOUT, neuropédiatre – Centre de référence Épilepsies rares (CRéER) – AP-HP Hôpital Necker Enfants Malades, Paris.
- Dr Nicole CHEMALY, neuropédiatre - Centre de référence Épilepsies rares (CRéER) - AP-HP Hôpital Necker Enfants Malades, Paris.

Groupe de relecture

- Dr Florence FLAMEIN, pédiatre néonatologue – Lille
- Dr Barthelemy TOSELLO, pédiatre néonatologue – Marseille
- Dr Gaëtan LESCA, généticien clinique – Lyon
- Dr Dorothée VILLE, neuropédiatre – HCL-GH Est Bron
- Dr Antoine GIRAUD, pédiatre néonatologue – Saint-Etienne
- Dr Emmanuelle MOTTE SIGNORET, pédiatre néonatologue / endocrinologue – Paris
- Dr Marie CHEVALIER, pédiatre – Grenoble

Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Nathalie VILLENEUVE, neuropédiatre – Centre de référence Épilepsies Rares (CRéER), Marseille.
- Dr Anne LEPINE, neuropédiatre – Centre de référence Épilepsies Rares (CRéER), Marseille, Marseille.
- Dr Célia HOEBEKE, pédiatre métabolicien – Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU La Timone, AP-HM, Marseille
- Dr Aline CANO, pédiatre métabolicien, Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU La Timone, AP-HM, Marseille.
- Robin CLOAREC, Chef de Projet, Centre de référence Épilepsies Rares (CRéER), Marseille.

Gestion des intérêts déclarés
Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur **les Epilepsies néonatales** ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet du centre de référence.

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire
Réunions pluridisciplinaires 17/06, 21/06, 28/06, 19/07, 15/08, 23/08, 05/09, 20/09, 21/10, 07/11 : par échange de mails / travail sur drive partagé.

Annexe 3. Références Bibliographiques

1. Al-Futaisi, A., Banwell, B., Ochi, A., Hew, J., Chu, B., Oishi, M., & Otsubo, H. (2005). Hidden focal EEG seizures during prolonged suppressions and high-amplitude bursts in early infantile epileptic encephalopathy. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *116*(5), 1113–1117. https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2004.12.010
2. Arnaud, L., Abi Warde, M. T., Barcia, G., de Bellescize, J., Chatron, N., Faoucher, M., de Saint Martin, A., Héron, D., Jedraszak, G., Lacoste, C., Lèbre, A. S., Jenneson-Lyver, M., Labalme, A., Leguern, E., Mignot, C., Milh, M., Nabbout, R., Nava, C., Panagiotakaki, E., … Lesca, G. (2022). The EPIGENE network: A French initiative to harmonize and improve the nationwide diagnosis of monogenic epilepsies. *European Journal of Medical Genetics*, *65*(3). https://doi.org/10.1016/J.EJMG.2022.104445
3. Backx, L., Ceulemans, B., Vermeesch, J. R., Devriendt, K., & van Esch, H. (2009). Early myoclonic encephalopathy caused by a disruption of the neuregulin-1 receptor ErbB4. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, *17*(3), 378–382. https://doi.org/10.1038/EJHG.2008.180
4. Bahi-Buisson, N., Mention, K., Léger, P. L., Valayanopoulos, V., Nabbout, R., Kaminska, A., Plouin, P., Dulac, O., de Lonlay, P., & Desguerre, I. (2006). [Neonatal epilepsy and inborn errors of metabolism]. *Archives de Pediatrie : Organe Officiel de La Societe Francaise de Pediatrie*, *13*(3), 284–292. https://doi.org/10.1016/J.ARCPED.2005.10.024
5. Beal, J. C., Cherian, K., & Moshe, S. L. (2012). Early-onset epileptic encephalopathies: Ohtahara syndrome and early myoclonic encephalopathy. *Pediatric Neurology*, *47*(5), 317–323. https://doi.org/10.1016/J.PEDIATRNEUROL.2012.06.002
6. Bermejo, A. M., Martin, V. L., Areas, J., Perez-Higueras, A., Morales, C., & Pascual-Castroviejo, I. (1992). Early infantile epileptic encephalopathy: a case associated with hemimegalencephaly. *Brain & Development*, *14*(6), 425–428. https://doi.org/10.1016/S0387-7604(12)80356-1
7. Castro-Gago, M., Blanco-Barca, M. O., Campos-González, Y., Arenas-Barbero, J., Pintos-Martínez, E., & Eirís-Puñal, J. (2006). Epidemiology of pediatric mitochondrial respiratory chain disorders in northwest Spain. *Pediatric Neurology*, *34*(3), 204–211. https://doi.org/10.1016/J.PEDIATRNEUROL.2005.07.011
8. Castro-Gago, M., Blanco-Barca, M. O., & Eirís-Puñal, J. (2009). Epilepsy and respiratory chain defects in children. *Neuropediatrics*, *40*(3), 152. https://doi.org/10.1055/S-0029-1243186
9. Cornet, M. C., & Cilio, M. R. (2019). Genetics of neonatal-onset epilepsies. *Handbook of Clinical Neurology*, *162*, 415–433. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00020-5

10. Cusmai, R., Martinelli, D., Moavero, R., Dionisi Vici, C., Vigevano, F., Castana, C., Elia, M., Bernabei, S., & Bevivino, E. (2012). Ketogenic diet in early myoclonic encephalopathy due to non ketotic hyperglycinemia. *European Journal of Paediatric Neurology : EJPN : Official Journal of the European Paediatric Neurology Society*, *16*(5), 509–513. https://doi.org/10.1016/J.EJPN.2011.12.015
11. Dalla Bernardina, B., Aicardi, J., Goutieres, F., & Plouin, P. (1979). Glycine encephalopathy. *Neuropadiatrie*, *10*(3), 209–225. https://doi.org/10.1055/S-0028-1085326
12. Deprez, L., Weckhuysen, S., Holmgren, P., Suls, A., van Dyck, T., Goossens, D., Del-Favero, J., Jansen, A., Verhaert, K., Lagae, L., Jordanova, A., van Coster, R., Yendle, S., Berkovic, S. F., Scheffer, I., Ceulemans, B., & de Jonghe, P. (2010). Clinical spectrum of early-onset epileptic encephalopathies associated with STXBP1 mutations. *Neurology*, *75*(13), 1159–1165. https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E3181F4D7BF
13. di Meglio, C., Lesca, G., Villeneuve, N., Lacoste, C., Abidi, A., Cacciagli, P., Altuzarra, C., Roubertie, A., Afenjar, A., Renaldo-Robin, F., Isidor, B., Gautier, A., Husson, M., Cances, C., Metreau, J., Laroche, C., Chouchane, M., Ville, D., Marignier, S., … Milh, M. (2015). Epileptic patients with de novo STXBP1 mutations: Key clinical features based on 24 cases. *Epilepsia*, *56*(12), 1931–1940. https://doi.org/10.1111/EPI.13214
14. Djukic Aleksandra, A., Ladoa, F. A., Shinnar, S., & Moshé, S. L. (2006). Are early myoclonic encephalopathy (EME) and the Ohtahara syndrome (EIEE) independent of each other? *Epilepsy Research*, *70 Suppl 1*(SUPPL.1). https://doi.org/10.1016/J.EPLEPSYRES.2005.11.022
15. Dulac, O. (2013). Epileptic encephalopathy with suppression-bursts and nonketotic hyperglycinemia. *Handbook of Clinical Neurology*, *113*, 1785–1797. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59565-2.00048-4
16. el Kosseifi, C., Cornet, M.-C., & Cilio, M. R. (2019). Neonatal Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Seminars in Pediatric Neurology*, *32*, 100770. https://doi.org/10.1016/J.SPEN.2019.08.006
17. Falsaperla, R., Mauceri, L., Motta, M., Prezioso, G., Ruggieri, M., & Pisani, F. (2022). Beyond neonatal seizures - epileptic evolution in preterm newborns: a systematic review and meta-analysis. *Epileptic Disorders : International Epilepsy Journal with Videotape*, *24*(1), 140–150. https://doi.org/10.1684/EPD.2021.1379
18. Falsaperla, R., Sciuto, L., la Spina, L., Sciuto, S., Praticò, A. D., & Ruggieri, M. (2021). Neonatal seizures as onset of Inborn Errors of Metabolism (IEMs): from diagnosis to treatment. A systematic review. *Metabolic Brain Disease*, *36*(8), 2195–2203. https://doi.org/10.1007/S11011-021-00798-1
19. Falsaperla, R., Vitaliti, G., Marino, S. D., Praticò, A. D., Mailo, J., Spatuzza, M., Cilio, M. R., Foti, R., & Ruggieri, M. (2022). Graph theory in paediatric epilepsy: A systematic review. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *23*(1), 3–13. https://doi.org/10.1080/19585969.2022.2043128
20. Fichera, M., Failla, P., Saccuzzo, L., Miceli, M., Salvo, E., Castiglia, L., Galesi, O., Grillo, L., Calì, F., Greco, D., Amato, C., Romano, C., & Elia, M. (2019). Mutations in ACTL6B, coding for a subunit of the neuron-specific chromatin remodeling complex nBAF, cause early onset severe developmental and epileptic encephalopathy with brain hypomyelination and cerebellar atrophy. *Human Genetics*, *138*(2), 187–198. https://doi.org/10.1007/S00439-019-01972-3
21. Fusco, L., Pachatz, C., di Capua, M., & Vigevano, F. (2001). Video/EEG aspects of early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts (Ohtahara syndrome). *Brain and Development*, *23*(7), 708–714. https://doi.org/10.1016/S0387-7604(01)00280-7
22. Giordano, L., Sartori, S., Russo, S., Accorsi, P., Galli, J., Tiberti, A., Bettella, E., Marchi, M., Vignoli, A., Darra, F., Murgia, A., & Bernardina, B. D. (2010). Familial Ohtahara syndrome due to a novel ARX gene mutation. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, *152A*(12), 3133–3137. https://doi.org/10.1002/AJMG.A.33701
23. Guerin, A., Aziz, A. S., Mutch, C., Lewis, J., Go, C. Y., & Mercimek-Mahmutoglu, S. (2015). Pyridox(am)ine-5-Phosphate Oxidase Deficiency Treatable Cause of Neonatal Epileptic Encephalopathy With Burst Suppression: Case Report and Review of the Literature. *Journal of Child Neurology*, *30*(9), 1218–1225. https://doi.org/10.1177/0883073814550829
24. Hamiwka, L., Duchowny, M., Alfonso, I., & Liu, E. (2007). Hemispherectomy in early infantile epileptic encephalopathy. *Journal of Child Neurology*, *22*(1), 41–44. https://doi.org/10.1177/0883073807299974

25. Hamosh, A., McDonald, J. W., Valle, D., Francomano, C. A., Niedermeyer, E., & Johnston, M. v. (1992). Dextromethorphan and high-dose benzoate therapy for nonketotic hyperglycinemia in an infant. *The Journal of Pediatrics*, *121*(1), 131–135. https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)82559-4
26. Ishii, A., Kang, J. Q., Schornak, C. C., Hernandez, C. C., Shen, W., Watkins, J. C., Macdonald, R. L., & Hirose, S. (2017). A de novo missense mutation of GABRB2 causes early myoclonic encephalopathy. *Journal of Medical Genetics*, *54*(3), 202–211. https://doi.org/10.1136/JMEDGENET-2016-104083
27. Jindal, A., Angurana, S. K., Suthar, R., Kumar, P., & Sundaram, V. (2021). Effect of early withdrawal of phenobarbitone on the recurrence of neonatal seizures: An open-label randomized controlled trial. *Epilepsy & Behavior : E&B*, *117*. https://doi.org/10.1016/J.YEBEH.2021.107875
28. Kato, M., Saitoh, S., Kamei, A., Shiraishi, H., Ueda, Y., Akasaka, M., Tohyama, J., Akasaka, N., & Hayasaka, K. (2007). A longer polyalanine expansion mutation in the ARX gene causes early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern (Ohtahara syndrome). *American Journal of Human Genetics*, *81*(2), 361–366. https://doi.org/10.1086/518903
29. Khurana, D. S., Salganicoff, L., Melvin, J. J., Hobdell, E. F., Valencia, I., Hardison, H. H., Marks, H. G., Grover, W. D., & Legido, A. (2008). Epilepsy and respiratory chain defects in children with mitochondrial encephalopathies. *Neuropediatrics*, *39*(1), 8–13. https://doi.org/10.1055/S-2008-1076737
30. Komaki, H., Sugai, K., Maehara, T., & Shimizu, H. (2001). Surgical treatment of early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts associated with focal cortical dysplasia. *Brain and Development*, *23*(7), 727–731. https://doi.org/10.1016/S0387-7604(01)00287-X
31. Lombroso, C. T. (1990). Early myoclonic encephalopathy, early infantile epileptic encephalopathy, and benign and severe infantile myoclonic epilepsies: a critical review and personal contributions. *Journal of Clinical Neurophysiology : Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, *7*(3), 380–408. https://doi.org/10.1097/00004691-199007000-00005
32. Melani, F., Mei, D., Pisano, T., Savasta, S., Franzoni, E., Ferrari, A. R., Marini, C., & Guerrini, R. (2011). CDKL5 gene-related epileptic encephalopathy: electroclinical findings in the first year of life. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *53*(4), 354–360. https://doi.org/10.1111/J.1469-8749.2010.03889.X
33. Michalski, J. C., Bouquelet, S., Montreuil, J., Strecker, G., Dulac, O., & Munnich, A. (1984). Abnormal galactoside excretion in urine of a patient with early myoclonic epileptic encephalopathy. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, *137*(1), 43–51. https://doi.org/10.1016/0009-8981(84)90310-3
34. Mignon-Ravix, C., Milh, M., Kaiser, C. S., Daniel, J., Riccardi, F., Cacciagli, P., Nagara, M., Busa, T., Liebau, E., & Villard, L. (2018). Abnormal function of the UBA5 protein in a case of early developmental and epileptic encephalopathy with suppression-burst. *Human Mutation*, *39*(7), 934–938. https://doi.org/10.1002/HUMU.23534
35. Milh, M., Villeneuve, N., Chouchane, M., Kaminska, A., Laroche, C., Barthez, M. A., Gitiaux, C., Bartoli, C., Borges-Correia, A., Cacciagli, P., Mignon-Ravix, C., Cuberos, H., Chabrol, B., & Villard, L. (2011). Epileptic and nonepileptic features in patients with early onset epileptic encephalopathy and STXBP1 mutations. *Epilepsia*, *52*(10), 1828–1834. https://doi.org/10.1111/J.1528-1167.2011.03181.X
36. Miller, S. P., Dilenge, M. E., Meagher-Villemure, K., O'Gorman, A. M., & Shevell, M. I. (1998). Infantile epileptic encephalopathy (Ohtahara syndrome) and migrational disorder. *Pediatric Neurology*, *19*(1), 50–54. https://doi.org/10.1016/S0887-8994(98)00009-5
37. Mills, P. B., Footitt, E. J., Mills, K. A., Tuschl, K., Aylett, S., Varadkar, S., Hemingway, C., Marlow, N., Rennie, J., Baxter, P., Dulac, O., Nabbout, R., Craigen, W. J., Schmitt, B., Feillet, F., Christensen, E., de Lonlay, P., Pike, M. G., Hughes, M. I., … Clayton, P. T. (2010). Genotypic and phenotypic spectrum of pyridoxine-dependent epilepsy (ALDH7A1 deficiency). *Brain : A Journal of Neurology*, *133*(Pt 7), 2148–2159. https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWQ143
38. Miyake, S., Yamashita, S., Yamada, M., & Iwamoto, H. (1987). A clinical and EEG study of predominantly unilateral seizures in children--comparison with severe myoclonic epilepsy in infancy. *The Japanese Journal of Psychiatry and Neurology*, *41*(3), 470–474. https://doi.org/10.1111/J.1440-1819.1987.TB01732.X
39. Mizrahi, E. M., & Clancy, R. R. (2000). Neonatal seizures: Early-onset seizure syndromes and their consequences for development. *Mental Retardation and Developmental Disabilities*

Research Reviews, *6*(4), 229–241. https://doi.org/10.1002/1098-2779(2000)6:4<229::AID-MRDD2>3.0.CO;2-Y
40. Molinari, F., Raas-Rothschild, A., Rio, M., Fiermonte, G., Encha-Razavi, F., Palmieri, L., Palmieri, F., Ben-Neriah, Z., Kadhom, N., Vekemans, M., Attié-Bitach, T., Munnich, A., Rustin, P., & Colleaux, L. (2005). Impaired mitochondrial glutamate transport in autosomal recessive neonatal myoclonic epilepsy. *American Journal of Human Genetics*, *76*(2), 334–339. https://doi.org/10.1086/427564
41. Murakami, N., Ohtsuka, Y., & Ohtahara, S. (1993). Early infantile epileptic syndromes with suppression-bursts: early myoclonic encephalopathy vs. Ohtahara syndrome. *The Japanese Journal of Psychiatry and Neurology*, *47*(2), 197–200. https://doi.org/10.1111/J.1440-1819.1993.TB02050.X
42. Nunes, M. L., Yozawitz, E. G., Zuberi, S., Mizrahi, E. M., Cilio, M. R., Moshé, S. L., Plouin, P., Vanhatalo, S., & Pressler, R. M. (2019). Neonatal seizures: Is there a relationship between ictal electroclinical features and etiology? A critical appraisal based on a systematic literature review. *Epilepsia Open*, *4*(1), 10–29. https://doi.org/10.1002/EPI4.12298
43. Ogihara, M., Kinoue, K., Takamiya, H., Nemoto, S., Miyajima, T., Hoshika, A., Honda, T., Takashima, S., Genton, P., Dravet, C., & Bureau, M. (1993). A case of early infantile epileptic encephalopathy (EIEE) with anatomical cerebral asymmetry and myoclonus. *Brain & Development*, *15*(2), 133–139. https://doi.org/10.1016/0387-7604(93)90051-9
44. Ohno, M., Shimotsuji, Y., Abe, J., Shimada, M., & Tamiya, H. (2000). Zonisamide treatment of early infantile epileptic encephalopathy. *Pediatric Neurology*, *23*(4), 341–344. https://doi.org/10.1016/S0887-8994(00)00197-1
45. Ohtahara, S., Ohtsuka, Y., & Oka, E. (1997). Epileptic encephalopathies in early infancy. *Indian Journal of Pediatrics*, *64*(5), 603–612. https://doi.org/10.1007/BF02726112
46. Ohtahara, S., & Yamatogi, Y. (2003). Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression-burst. *Journal of Clinical Neurophysiology : Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, *20*(6), 398–407. https://doi.org/10.1097/00004691-200311000-00003
47. Ohtahara, S., & Yamatogi, Y. (2006). Ohtahara syndrome: with special reference to its developmental aspects for differentiating from early myoclonic encephalopathy. *Epilepsy Research*, *70 Suppl 1*(SUPPL.1), 58–67. https://doi.org/10.1016/J.EPLEPSYRES.2005.11.021
48. Ohtsuka, Y., Ohno, S., & Oka, E. (1999). Electroclinical characteristics of hemimegalencephaly. *Pediatric Neurology*, *20*(5), 390–393. https://doi.org/10.1016/S0887-8994(98)00165-9
49. Olson, H. E., Kelly, M., LaCoursiere, C. M., Pinsky, R., Tambunan, D., Shain, C., Ramgopal, S., Takeoka, M., Libenson, M. H., Julich, K., Loddenkemper, T., Marsh, E. D., Segal, D., Koh, S., Salman, M. S., Paciorkowski, A. R., Yang, E., Bergin, A. M., Sheidley, B. R., & Poduri, A. (2017). Genetics and genotype-phenotype correlations in early onset epileptic encephalopathy with burst suppression. *Annals of Neurology*, *81*(3), 419–429. https://doi.org/10.1002/ANA.24883
50. Ozawa, H., Kawada, Y., Noma, S., & Sugai, K. (2002). Oral high-dose phenobarbital therapy for early infantile epileptic encephalopathy. *Pediatric Neurology*, *26*(3), 222–224. https://doi.org/10.1016/S0887-8994(01)00365-4
51. Pappas, A., Shankaran, S., McDonald, S. A., Carlo, W. A., Laptook, A. R., Tyson, J. E., Das, A., Skogstrand, K., Hougaard, D. M., & Higgins, R. D. (2022). Blood Biomarkers and 6- to 7-Year Childhood Outcomes Following Neonatal Encephalopathy. *American Journal of Perinatology*, *39*(7), 732–749. https://doi.org/10.1055/S-0040-1717072
52. Pavone, P., Spalice, A., Polizzi, A., Parisi, P., & Ruggieri, M. (2012). Ohtahara syndrome with emphasis on recent genetic discovery. *Brain & Development*, *34*(6), 459–468. https://doi.org/10.1016/J.BRAINDEV.2011.09.004
53. Pearl, P. L. (2009). New treatment paradigms in neonatal metabolic epilepsies. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *32*(2), 204–213. https://doi.org/10.1007/S10545-009-1045-8
54. Pressler, R. M., Cilio, M. R., Mizrahi, E. M., Moshé, S. L., Nunes, M. L., Plouin, P., Vanhatalo, S., Yozawitz, E., de Vries, L. S., Puthenveettil Vinayan, K., Triki, C. C., Wilmshurst, J. M., Yamamoto, H., & Zuberi, S. M. (2021). The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*, *62*(3), 615–628. https://doi.org/10.1111/EPI.16815

55. Robain, O., & Dulac, O. (1992). Early epileptic encephalopathy with suppression bursts and olivary-dentate dysplasia. *Neuropediatrics*, *23*(3), 162–164. https://doi.org/10.1055/S-2008-1071334
56. Rossi, S., Daniele, I., Bastrenta, P., Mastrangelo, M., & Lista, G. (2009). Early myoclonic encephalopathy and nonketotic hyperglycinemia. *Pediatric Neurology*, *41*(5), 371–374. https://doi.org/10.1016/J.PEDIATRNEUROL.2009.05.005
57. Saitsu, H., Kato, M., Mizuguchi, T., Hamada, K., Osaka, H., Tohyama, J., Uruno, K., Kumada, S., Nishiyama, K., Nishimura, A., Okada, I., Yoshimura, Y., Hirai, S. I., Kumada, T., Hayasaka, K., Fukuda, A., Ogata, K., & Matsumoto, N. (2008). De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nature Genetics*, *40*(6), 782–788. https://doi.org/10.1038/NG.150
58. Saitsu, H., Kato, M., Okada, I., Orii, K. E., Higuchi, T., Hoshino, H., Kubota, M., Arai, H., Tagawa, T., Kimura, S., Sudo, A., Miyama, S., Takami, Y., Watanabe, T., Nishimura, A., Nishiyama, K., Miyake, N., Wada, T., Osaka, H., … Matsumoto, N. (2010). STXBP1 mutations in early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern. *Epilepsia*, *51*(12), 2397–2405. https://doi.org/10.1111/J.1528-1167.2010.02728.X
59. Saitsu, H., Osaka, H., Nishiyama, K., Tsurusaki, Y., Doi, H., Miyake, N., & Matsumoto, N. (2012). A girl with early-onset epileptic encephalopathy associated with microdeletion involving CDKL5. *Brain & Development*, *34*(5), 364–367. https://doi.org/10.1016/J.BRAINDEV.2011.07.004
60. Seo, H. E., Hwang, S. K., Choe, B. H., Cho, M. H., Park, S. P., & Kwon, S. (2010). Clinical spectrum and prognostic factors of acute necrotizing encephalopathy in children. *Journal of Korean Medical Science*, *25*(3), 449–453. https://doi.org/10.3346/JKMS.2010.25.3.449
61. Sharpe, C., Sharpe, C., Reiner, G. E., Davis, S. L., Nespeca, M., Gold, J. J., Rasmussen, M., Kuperman, R., Jo Harbert, M., Michelson, D., Joe, P., Wang, S., Rismanchi, N., Le, N. M., Mower, A., Kim, J., Battin, M. R., Lane, B., Honold, J., … Haas, R. H. (2020). Levetiracetam Versus Phenobarbital for Neonatal Seizures: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*, *145*(6). https://doi.org/10.1542/PEDS.2019-3182
62. Suzuki, K. (2010). [Current management for hepatic encephalopathy in cirrhotic patients]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi = The Japanese Journal of Gastro-Enterology*, *107*(1), 14–21. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20057180
63. Suzuki, S., Tanigawa, N., Kariya, S., Komemushi, A., Kojima, H., Tokuda, T., Kishimoto, M., Tomino, A., Fujioka, M., Kitazawa, Y., & Sawada, S. (2011). Posterior reversible encephalopathy syndrome occurring after uterine artery embolization for uterine myoma. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, *34 Suppl 2*(SUPPL. 2). https://doi.org/10.1007/S00270-010-9817-Y
64. Tatsuno, M., Hayashi, M., Iwamoto, H., Sasaki, Y., & Hara, M. (1984). [Autopsy case of Leigh's encephalopathy with wide lesions in central nervous system and early infantile epileptic encephalopathy with burst suppression]. *No to Hattatsu = Brain and Development*, *16*(1), 68–75. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6712845
65. Tekgul, H., Serdaroğlu, G., Karapinar, B., Polat, M., Yurtsever, S., Tosun, A., Coker, M., & Gokben, S. (2006). Vigabatrin caused rapidly progressive deterioration in two cases with early myoclonic encephalopathy associated with nonketotic hyperglycinemia. *Journal of Child Neurology*, *21*(1), 82–84. https://doi.org/10.1177/08830738060210011801
66. Tharp, B. R. (2002). Neonatal Seizures and Syndromes. *Epilepsia*, *43*(SUPPL. 3), 2–10. https://doi.org/10.1046/J.1528-1157.43.S.3.11.X
67. Touma, M., Joshi, M., Connolly, M. C., Ellen Grant, P., Hansen, A. R., Khwaja, O., Berry, G. T., Kinney, H. C., Poduri, A., & Agrawal, P. B. (2013). Whole genome sequencing identifies SCN2A mutation in monozygotic twins with Ohtahara syndrome and unique neuropathologic findings. *Epilepsia*, *54*(5), e81–e85. https://doi.org/10.1111/EPI.12137
68. Vigevano, F., & Bartuli, A. (2002). Infantile epileptic syndromes and metabolic etiologies. *Journal of Child Neurology*, *17 Suppl 3*, 3S9-13; discussion 3S14. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597051
69. Voirin, J., Bonté, J. B., Laloum, D., Plessis, G., & Venezia, R. (1991). [Early myoclonic encephalopathy. Delimitation of the syndrome in view of genetic counseling]. *Pediatrie*, *46*(4), 323–327. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1652737
70. Wyllie, E., Comair, Y., Ruggieri, P., Raja, S., & Prayson, R. (1996). Epilepsy surgery in the setting of periventricular leukomalacia and focal cortical dysplasia. *Neurology*, *46*(3), 839–841. https://doi.org/10.1212/WNL.46.3.839

71. Yamamoto, H., Egawa, B., Horiguchi, K., Kaku, A., & Yamada, K. (1992). [Changes in CSF tryptophan metabolite levels in infantile spasms]. *No to Hattatsu = Brain and Development*, *24*(6), 530–535. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1419165
72. Yamamoto, H., Okumura, A., & Fukuda, M. (2011). Epilepsies and epileptic syndromes starting in the neonatal period. *Brain & Development*, *33*(3), 213–220. https://doi.org/10.1016/J.BRAINDEV.2010.10.009
73. Yamatogi, Y. (2002). [Early myoclonic encephalopathy(EME)]. *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu*, *37 Pt 6*, 108–112. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12483840
74. Yamatogi, Y., & Ohtahara, S. (2002). Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts, Ohtahara syndrome; its overview referring to our 16 cases. *Brain & Development*, *24*(1), 13–23. https://doi.org/10.1016/s0387-7604(01)00392-8
75. Yelin, K., Alfonso, I., & Papazian, O. (n.d.). [Syndrome of Ohtahara]. *Revista de Neurologia*, *29*(4), 340–342. Retrieved November 8, 2022, from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10797923
76. Zerem, A., Lev, D., Blumkin, L., Goldberg-Stern, H., Michaeli-Yossef, Y., Halevy, A., Kivity, S., Nakamura, K., Matsumoto, N., Leshinsky-Silver, E., Saitsu, H., & Lerman-Sagie, T. (2014). Paternal germline mosaicism of a SCN2A mutation results in Ohtahara syndrome in half siblings. *European Journal of Paediatric Neurology*, *18*(5), 567–571. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.04.008