

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

Texte du PNDS

Centre de Référence Epilepsies Rares

Novembre 2022

Sommaire

Table des matières

Liste des abréviations	3
1 Introduction	5
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	8
3 Diagnostic et évaluation initiale.....	9
3.1 Objectifs	9
○	9
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	9
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	10
3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel.....	15
3.4.1 Confirmation du diagnostic	15
3.4.2 Diagnostic différentiel	19
3.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic.....	20
3.5.1 Evaluation de la sévérité	20
3.5.2 Extension de la maladie/recherche de comorbidités.....	21
3.5.3 Evaluation du pronostic	22
3.6 Recherche de contre-indications au traitement	23
3.7 Annonce du diagnostic et information du patient.....	23
3.8 Conseil génétique.....	24
4 Prise en charge thérapeutique	25
4.1 Objectifs	25
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	26
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	26
4.3.1 Prise en charge de l'épilepsie	28
4.3.2 Le traitement antiépileptique	28
4.3.3 Prise en charge du handicap	29
4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)	30
4.5 Recours aux associations de patients	31
5 Suivi	32
5.1 Objectifs	32
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	35
5.3 Rythme et contenu des consultations	35
5.4 Examens complémentaires	37
5.5 Autre	37
Annexe 1. Liste des participants	38

Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients.....	40
Annexe 3. Arbre décisionnel devant une épilepsie néonatale.	41
Annexe 4. Prise en charge d'urgence	43
Références bibliographiques	46

Liste des abréviations

5-AASA	5-Alpha Aminoacétique Semi Aldéhyde
ACPA	Analyse Chromosomique sur Puce à ADN
AE	Anti Epileptiques
AGTLC	Acides Gras à Très Longues Chaînes
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARX	Aristaless-Related homeobox X linked
BU	Bandelette Urinaire
CAA	Chromatographie des Acides Aminés
CAOu	Chromatographie des Acides Organiques urinaires
CDG	Congenital Disorders of Glycosylation
CDKL5	Cyclin-Dependent Kinase-Like 5
EDE	Encéphalopathie Développementale avec Épilepsie
EEDNI	Encéphalopathie Epileptique et Développementale Néonatale et Infantile
EEG	Électroencéphalogramme
EEIP	Encéphalopathies Épileptiques Infantiles Précoces
EEIPSB	Encéphalopathies Épileptiques Infantiles Précoces avec Suppression Bursts
EMP	Encéphalopathie Myoclonique Précoce
ERBB4	Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 4
GABRB2	Gamma-Aminobutyric Acid Type A Receptor Beta2 Subunit,
GNAO1	G protein subunit alpha o1
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
KCNQ2	Potassium voltage gated Channel Subfamily Q number 2
PAGEM	Panel de Gène des Épilepsies Monogéniques
PND	Protocole National de Diagnostic et de Soins

PNPO	Pyridoxine-5' -Phosphate Oxydase
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin
SB	Suppression Burst
SCN2A	Sodium Channel Voltage Gated type II Subunit A
SIK1	Salt Inducible Kinase 1
SO	Syndrome d'Ohtahara
SW	Syndrome de West
SLC24A22	Solute carrier family 24, member 22
SLG	Syndrome de Lennox Gastaut
SNC	Système nerveux central
STXBP1	Syntaxin Binding protein 1

1 Introduction

Les convulsions sont fréquentes en période néonatale et infantile précoce. Les recommandations générales concernant la prise en charge des convulsions du nouveau-né sont hors du champ de ce PNDS. Dans 75% des cas, ces convulsions sont en rapport avec une atteinte cérébrale aiguë et/ou acquise (anoxie, méningite, accident vasculaire, hypoglycémie ...etc.). On ne parle pas d'épilepsie dans ce cas, mais d'événements aigus, symptomatiques d'agression ou de lésions cérébrales en cours.

La prise en charge initiale de convulsions en période néonatale est une urgence diagnostique et thérapeutique, qui nécessite une hospitalisation en réanimation néonatale, en néonatalogie ou dans un service de neurologie pédiatrique. L'objectif de cette hospitalisation initiale est de i) Rechercher une cause occasionnelle urgente et la prendre en charge de manière adaptée ; ii) Rechercher une cause potentiellement traitable, en particulier les maladies métaboliques nécessitant un régime ou une supplémentation vitaminique (maladie innée du métabolisme, épilepsie vitamino-sensible); mais également les malformations focales pouvant avoir une sensibilité au Vigabatrin, et faire l'objet de discussions chirurgicales ; iii) en l'absence d'anomalie sur le bilan initial, de démarrer la prise en charge d'une épilepsie débutante tout en poursuivant le bilan étiologique.

La moitié des épilepsies néonatales sont liées à une anomalie de la structure cérébrale. C'est pourquoi l'IRM et sa réalisation avec spectroscopie est un examen clé du diagnostic. A cet âge-là, sa réalisation sous sommeil obtenu après administration d'un biberon, permet d'éviter les contraintes d'une anesthésie ou sédation. L'IRM recherche une anomalie du développement cortical (dysplasie corticale focale, hémimégalencéphalie, lissencéphalie, polymicrogyrie...), ou des anomalies évocatrices de maladie métabolique. Lorsque les anomalies du développement cortical sont unilatérales, ces anomalies doivent faire l'objet d'une réflexion neurochirurgicale.

L'autre moitié des épilepsies néonatales n'est pas liée à une anomalie de la structure cérébrale. En l'absence d'anomalie structurelle ou de maladie métabolique identifiée, on parle d'épilepsie présumée d'origine génétique (sachant que les épilepsies d'origine métabolique et certaines de cause structurelle sont aussi d'origine génétique). Lorsque l'épilepsie est résistante au traitement de première ligne, lorsque l'examen

neurologique est ou devient anormal, ou lorsque l'EEG est pathologique (en termes d'organisation et/ou d'anomalies paroxystiques épileptiques), le diagnostic d'encéphalopathie développementale et épileptique (EDE) doit être évoqué. Dans ce contexte, épilepsie et trouble du neurodéveloppement sont très intriqués, et ces deux paramètres sont explorés de manière concomitante. Compte-tenu de l'âge des patients, il est toujours très difficile de mesurer l'impact négatif de l'épilepsie (crises, anomalies EEG, traitement...) sur le neurodéveloppement. Il est actuellement acté que le trouble du neurodéveloppement est lié à l'étiologie génétique, et qu'il est aggravé par le processus épileptique. Ceci a conduit à utiliser le terme d'encéphalopathie développementale avec épilepsie : EDE où les troubles du neurodéveloppement sont dus à l'étiologie et à l'impact de l'épilepsie.

Ce PNDS traite de l'EDE à début néonatal identifié dans la classification des syndromes en tant qu'encéphalopathie épileptique et développementales infantile précoce, comprenant un âge de début de la naissance aux premières semaines de vie (EDEIP).

Il s'agit d'une situation rare. L'incidence annuelle des EDEIP a été estimée à 1/100 000 naissances au Japon et 1/50 000 naissances au Royaume-Uni.

L'EDEIP est un syndrome électroclinique associant :

- Un examen neurologique initialement ou devenant rapidement anormal entre les crises, témoignant de l'encéphalopathie et marqué par une hypotonie axiale, des troubles de la vigilance, des troubles de la succion.
- L'existence de crises d'épilepsie pharmaco résistantes à type de : crises toniques, crises cloniques focales, crises toniques asymétriques, de crises non motrices, de crises séquentielles ou de myoclonies (erratiques ou massives).
- La présence d'un tracé électroencéphalographique anormal entre les crises avec des anomalies multifocales. Dans sa forme la plus caractéristique, le tracé retrouve un pattern de type « suppression bursts » (SB) constitué de bouffées d'activité anormale (pointes et polypointes de grande amplitude) alternant de manière périodique avec des phases de suppression de l'activité électrique cérébrale.

Historiquement, ces situations cliniques sévères ont été décrites sous d'autres termes dans les années 60 : encéphalopathies épileptiques néonatales infantiles précoces et

épilepsies myocloniques précoces (**Cf encadré**). Le terme d'encéphalopathie épileptique n'est plus utilisé dans ce groupe d'âge car il sous-tend une part prépondérante du processus épileptique mesurable (crises, anomalies EEG) pour expliquer le trouble du neurodéveloppement et le handicap, alors que ce lien est souvent plus complexe avec une place importante de l'étiologie.

Les progrès de l'imagerie cérébrale, des monitorings avec enregistrement EEG couplé à la vidéo, et surtout de la génétique moléculaire, ont accompagné une nouvelle réflexion pour classer ces épilepsies.

Cette classification est basée sur i) le mode de début, ii) le type de crise prédominant, iii) les anomalies EEG mais aussi sur iv) la cause de l'encéphalopathie. Les EDEIP sont en effet sous-tendues par de nombreux facteurs génétiques. La coexistence des crises et d'un tracé électroencéphalographique pathologique est à la fois le témoin et un facteur aggravant de la dysfonction cérébrale présentée par le patient

Le diagnostic n'est cependant jamais immédiat et c'est souvent l'évolution initiale de l'examen clinique et de l'épilepsie qui vont faire confirmer le diagnostic d'EDEIP. Établir le diagnostic génétique d'une des EDEIP a une importance majeure, pour la prise en charge (parfois), pour le pronostic (souvent) et pour le conseil génétique, s'agissant de pathologies sévères engendrant un handicap cognitif modéré à profond et souvent un polyhandicap.

S'agissant d'une situation hétérogène sur le plan clinique et étiologique, il n'est pas possible de dresser un portrait univoque des EDEIP.

Le nombre de gènes différents impliqué dans les EDE étant très important, et le mode de début étant un point essentiel pour en faire le diagnostic, nous avons artificiellement distingué deux grands modes de départ, indépendamment du gène : **un mode explosif ou orageux**, qui est le mode de début le plus fréquent (mode de début classique des EDE avec suppression-burst, par exemple), et **un mode de début graduel ou progressif**, qui est souvent plus insidieux (mode de début classique de l'épilepsie avec crises focales migrantes, par exemple).

ENCADRÉ

Parmi les EDE, une situation est particulièrement reconnaissable : l'EDEIP avec EEG de type « Suppression-burst » (SB). Le tracé de type SB est en effet un tracé

EEG hautement pathologique caractéristique, associant des périodes de silence électrique (jamais observé après le terme chez un enfant sain), et des bouffées d'activité paroxystique. La spécificité de ce tracé EEG a été à l'origine de la description des 2 premiers syndromes épileptiques de début néonatal infantile précoce : le syndrome d'Ohtahara et le syndrome d'Aicardi ou Épilepsie myoclonique précoce. Depuis ces descriptions initiales, un autre syndrome épileptique de début néonatal infantile précoce a été décrit dans les années 1990 : l'épilepsie du nourrisson avec crises focales migrantes. Par la suite, de nombreuses autres épilepsies monogéniques ont été décrites dans les années 2000, avec une accélération très nette dans les 10 dernières années. A ce jour, près de 50 gènes ont été associés à des EDEIP. Cependant, la plupart des patients porteurs d'EDEIP ont des caractéristiques cliniques et EEG qui ne rentrent pas dans le cadre nosologique de ces 3 syndromes (Ohtahara, épilepsie myoclonique précoce, épilepsie à crises focales migrantes). On parle donc de manière plus générale, d'encéphalopathie développementale avec épilepsie (EDE), en y accolant la cause moléculaire lorsqu'elle est connue (par exemple, EDE liée à une mutation de *STXBP1* ou *KCNQ2*, EDE-*STXBP1*, EDE-*KCNQ2* respectivement).

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'épilepsie néonatale sévère, et en particulier **d'Encéphalopathie Développementale avec Épilepsie débutant pendant la période néonatale (EDEIP)**. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin

conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'EDEIP. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS 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).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence. (<http://fr.ap-hm.fr/centre-reference-maladies-rares/epilepsies-rares-enfants>).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Énoncer les critères diagnostiques.
- Évoquer les diagnostics différentiels sans les détailler.
- Assurer un bilan initial, identifier les comorbidités et apprécier la sévérité.
- Préciser la prise en charge thérapeutique : médicale, paramédicale, et médico-sociale
- Livrer les éléments concernant le pronostic.
- Évaluer l'environnement familial.
- Mettre en place un accompagnement parental.
- Demander l'exonération du ticket modérateur et informer sur les droits aux prestations et les aides apportées par la MDPH.

○

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic d'EDEIP relève du médecin spécialiste neuropédiatre. Bien souvent le patient est hospitalisé dès les premières semaines de vie. Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge globale du patient reposent alors sur une coopération pluridisciplinaire et font intervenir des médecins de plusieurs disciplines pédiatriques : néonatalogiste, réanimateur polyvalent, neuropédiatre, généticien clinicien.

Le diagnostic est complexe pour 2 raisons principales : **1.** Il s'agit initialement d'un diagnostic d'élimination, qui ne peut être posé qu'après avoir éliminé des causes occasionnelles urgentes, des causes curables (Erreurs innées du métabolisme et épilepsies vitamino sensible) et une épilepsie précoce en lien avec une malformation cérébrale (**Cf Annexe 3**). **2.** C'est un diagnostic qui se construit avec le temps, temps nécessaire pour l'évaluation du développement du patient, et le caractère sévère et pharmacorésistant de son épilepsie. L'accélération très nette des explorations génétiques peut parfois modifier cette temporalité et apporter des éléments pronostiques précoces.

3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

Il existe deux grandes modalités d'entrée pour les épilepsies néonatales (**Cf Tableau 1**) : La modalité la plus fréquente peut être qualifiée d'orageuse, les crises d'épilepsie sont d'emblée fréquentes, l'examen neurologique est inquiétant et l'EEG est d'emblée anormal, même entre les crises. La plupart des épilepsies de cause structurelle et la majorité des EDEIP débutent sur ce mode. Cette modalité de début est représentée par le syndrome d'Ohtahara dans sa forme la plus caractéristique.

L'autre mode d'entrée est plus *insidieux* : les crises sont initialement peu fréquentes, l'examen clinique peut-être faussement rassurant au début, et l'EEG peut rester normal entre les crises, au début. Cette modalité de début peut être qualifiée de graduelle. Cette modalité de début est représentée par l'épilepsie avec crises focales migrantes dans sa forme la plus caractéristique.

Tableau 1. Tableau électroclinique initial des épilepsies néonatales débutant sur un mode orageux ou graduel.

Signes évocateurs	Forme orageuse	Forme graduelle
Circonstances de grossesse et d'accouchement	RAS	RAS
Examen neurologique initial	Anormal dès la 1 ^{ère} crise : hypo/hypertonie, trouble de la succion, hypomobilité, trouble de la poursuite oculaire et du contact	Normal
Phénomènes moteurs	Fréquents et évidents : crises toniques asymétriques cyanosantes, clonies focales ou bilatérales asynchrones Mouvements anormaux non épileptiques	Rares et peu visibles : clonies parcellaires, myoclonies, crises toniques
Phénomènes non moteurs	Apnées, accès de cyanoses	Apnées, accès de cyanose
EEG intercritique	Anormal : mauvaise organisation, présence de phénomènes paroxystiques, tracés suppression-burst	Rythme de fond normal ou un peu pauvre. Sans anomalie paroxystique ou montrant quelques anomalies focales.
EEG prolongé (3 heures minimum)	Crises fréquentes	Crises rares (possibilité de ne pas en enregistrer)
IRM cérébrale avec	RAS ou anomalie ne pouvant	RAS ou anomalie ne pouvant

spectroscopie	pas expliquer directement l'épilepsie	pas expliquer directement l'épilepsie
---------------	---------------------------------------	---------------------------------------

Tableau 2. Bilan initial devant des crises épileptiques survenant en période néonatale et infantile précoce.

Examen	Justification	Caractère urgent
Biologie : -Glycémie, cétonémie -Ammoniémie -Gaz du sang, lactates (trou anionique), bilan hépatique -NFS plaquettes (macrocytose, anisocytose, microcytose)	Recherche d'une maladie d'intoxication nécessitant une prise en charge spécialisée urgente	OUI immédiat
Imagerie cérébrale : IRM cérébrale avec spectroscopie	Recherche d'une cause occasionnelle (accident vasculaire, hypoxique-ischémique, traumatisme non accidentel...), recherche d'une malformation cérébrale expliquant l'épilepsie ou des anomalies évocatrices de maladie métabolique	OUI si épilepsie confirmée
EEG	Étude de l'EEG intercritique, monitoring neurologique, enregistrement de crises	OUI immédiat, EEG intercritique, enregistrement de crises

- Acide pipécolique (sang) - héparinate de lithium, urines) - CAOu (avec recherche d'acide vanyl-lactique) - Profil des acylcarnitines - Biotinidase (sang héparinate de lithium) - 5-AASA/ P6C (urines, sang héparinate de lithium, LCR)	Recherche d'épilepsie B6/pyridoxal-P sensible et de déficit en biotinidase/holocarboxylase synthétase	En l'absence d'orientation sur le bilan initial
--	--	--

Tableau 3. Bilan de seconde ligne, orienté par la clinique et la réponse thérapeutique initiale

- Lymphocytes vacuolés (sang)	Maladie de surcharge
- Uricémie (sang)- Bases puriques, pyrimidiques (urines)	Déficit cofacteur Molybdene Syndrome de Lesch- Nyhan
- Cuprémie, cuprurie, céruloplasmine	Maladie de Menkes
CAA sang, urines et LCR	Hyperglycinémie sans cétose Recherche déficit en sulfite oxydase Recherche déficit en Sérine
- Explorations peroxysomales (AGTLC, Phytanique, Pristanique, Pipécolique, Plasmalogènes, acides biliaires) (sang, héparinate de lithium)	Anomalie de biogenèse des peroxysomes

- Isoélectrophorèse des sialotransferrines	CDG syndrome
Neurotransmetteurs LCR et glycorachie avec rapport glycorachie/glycémie	Maladie de la neurotransmission, recherche d'un pic évocateur de déficit en Pyridoxine-5'-Phosphate Oxydase (PNPO) , déficit en Glut1.

Une fois une cause occasionnelle écartée, la démarche face à un début d'épilepsie néonatale doit comprendre en premier lieu

- L'analyse des crises cliniques dont la sémiologie dans cette tranche d'âge peut être frustrante et trompeuse.
- La réalisation d'un EEG avec une durée suffisamment longue pour enregistrer différents stades de vigilance et si possible d'enregistrer des épisodes critiques.
- Des explorations complémentaires ciblées sur des causes potentiellement traitables à réaliser rapidement comportant :

Une I.R.M. cérébrale avec spectroscopie permettra la détection des anomalies structurales et la mise en évidence d'anomalies évocatrices de maladies métaboliques (pic de lactate anormal sur la spectroscopie, anomalies de signal évocatrice etc.). Un bilan métabolique de première intention doit être réalisé en urgence, sans attendre la réalisation de l'IRM cérébrale, avec une gazométrie, une bandelette urinaire à la recherche de corps cétoniques et une ammoniémie ainsi qu'un dosage d'acide lactique. En présence d'anomalie sur un de ces 4 examens, un avis urgent doit être pris auprès du centre de référence ou de compétence des maladies innées du métabolisme pour la mise en place d'un traitement spécifique.

En l'absence d'anomalie, le bilan étiologique se poursuit par la recherche d'épilepsie vitamino-sensible (Cf PNDS "épilepsies vitamino-sensibles").

Enfin on recherchera une hyperglycinémie sans cétose, en dosant la glycine (chromatographie des acides aminés), dans le sang, les urines et le LCR. Ce bilan permet d'éliminer une maladie héréditaire du métabolisme se traduisant par une épilepsie au premier plan, débutant avant l'âge de 3 mois.

En l'absence d'étiologie identifiée sur ce bilan de première et deuxième ligne, le diagnostic d'EDE peut-être fortement suspecté, d'autant plus que les crises persistent sous traitement et que l'examen neurologique et/ou le développement sont anormaux.

3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

3.4.1 Confirmation du diagnostic

Le diagnostic doit être confirmé par un neuropédiatre.

Le diagnostic d'EDE peut être posé devant la présence d'une épilepsie néonatale, ne répondant pas rapidement aux traitements antiépileptiques de première ligne, le plus souvent associée à un état neurologique anormal, en l'absence d'anomalie structurelle évidente ou d'erreur innée du métabolisme identifiés.

Une analyse fine du tracé EEG est indispensable par un médecin avec une expertise de la lecture de l'EEG néonatal : aspect et organisation du tracé de fond, stades de vigilance, éventuel tracé SB, pointes mono, multifocales, sémiologie électroclinique des éventuelles crises enregistrées. L'aspect du tracé de fond peut être extrêmement variable, allant d'un tracé SB jusqu'à un tracé normal, un tracé EEG normal entre les crises n'éliminant pas le diagnostic d'EDEIP (formes graduelles). Généralement, l'aggravation est progressive, en quelques jours à quelques semaines.

Conditions de réalisation d'un Electroencéphalogramme dans cette situation :

Ces EDEIP sont des épilepsies présumées génétiques en raison du pourcentage important des causes génétiques (anomalies chromosomiques, monogéniques) identifiées sur cette population.

L'initiation du bilan génétique doit être entreprise rapidement car l'enjeu est multiple :

- Se référer à un diagnostic certain peut être précieux dans ces situations souvent complexes.
- Peut permettre parfois d'affiner le discours pronostic.
- Peut avoir une implication thérapeutique en cas d'identification de gènes impliqués dans le fonctionnement de canaux sodiques, associés à une sensibilité aux inhibiteurs des canaux sodiques (carbamazépine).
- Pourra dans le futur permettre un conseil génétique.

Stratégie d'investigation génétique devant une EDEIP avec IRM cérébrale normale (Cf Tableau 4) :

Les épilepsies néonatales avec IRM cérébrale normale sont très largement sous-tendues par des facteurs génétiques. Cette information doit être donnée précocement aux parents de l'enfant atteint pour qu'un conseil génétique soit donné en cas de projet de grossesse. Toutes les modalités de transmission génétiques ont été rapportées pour les épilepsies néonatales : autosomique dominant, lié à l'X et autosomique récessif. Le conseil génétique ne peut donc qu'être restrictif en l'absence de cause retrouvée. Les modalités d'investigations génétiques doivent être discutées de manière concertée entre l'équipe de génétique et l'équipe de neurologie pédiatrique qui prend en charge le patient. Deux examens de première intention ont un taux de résultat positif supérieur à 10 % ; l'Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA) et le panel de gènes des épilepsies monogéniques (PAGEM). Ces deux examens peuvent donc être proposés en première intention (**Cf encadré PAGEM**). En cas de négativité de ces examens, ces enfants peuvent bénéficier d'un séquençage du génome via la pré-indication "Épilepsies pharmacorésistantes à début précoce" du plan France Médecine Génomique 2025.

Tableau 4. Différents niveaux d'investigation génétique devant une EDE avec IRM cérébrale normale

1er niveau	ACPA*- PAGEM**/EXOME**
2^{ème} niveau	EXOME- GENOME
3^{ème} Niveau	Recherche et mise en banque des trios***

*L'ACPA permet de poser un diagnostic dans environ 15% des cas et doit être réalisée en 1^{ère} ou 2^{nde} ligne.

** PAGEM : Les gènes étudiés dans ce panel sont choisis au sein du réseau EPIGENE, réseau pluridisciplinaire associant généticiens et neuropédiatres impliqués dans les épilepsies rares d'origine génétique. Ce réseau a été mis en place à l'initiative

des CHU de Lyon et de la Pitié Salpêtrière, rejoints par le CHU de Marseille, Strasbourg, Necker enfants malades et d'autres centres Français dans le réseau CRéER. Il comprend actuellement près de 10 centres français. A ce jour, le PAGEM comprend plus de 120 gènes impliqués dans les épilepsies monogéniques. Le rendement du PAGEM a été étudié après analyse de 5000 demandes. Il est supérieur à 25% dans les épilepsies néonatales avec IRM normale.

*** Garder de l'ADN pour des projets futurs de recherche

Les 10 gènes les plus impliqués dans les EDEIP, expliquant plus de la moitié des cas sont : *KCNQ2*, *STXBP1*, *SCN2A*, *SCN8A*, *KCNT1*, *CDKL5*, *GABRB3*, *ATP1A3*, *PIGA*, *WWOX*. Ces 10 gènes étant les plus fréquemment retrouvés, ils sont les mieux étudiés sur le plan clinique (**Cf Tableau 5**). L'autre moitié des cas se partage entre plus de 30 gènes, qui sont moins bien connus en termes de phénotype.

Certains gènes ont été décrits dans les formes les plus reconnaissables des EDE néonatales, les épilepsies néonatales et infantiles précoces avec SB et sont listés dans le **Tableau 6**. La grande majorité d'entre eux est aussi retrouvée dans des épilepsies néonatales sans SB, ou des épilepsies plus tardives, voire des encéphalopathies développementales sans épilepsie. Cela traduit la très grande hétérogénéité génétique et génotypique des épilepsies néonatales et des EDE. L'avantage du PAGEM par rapport à l'exome est la facilité d'analyse et la grande rapidité à laquelle il peut être rendu (moins de 15 jours dans la plupart des centres pour les épilepsies néonatales). Le rendement du PAGEM pour les EDE néonatales est proche de 50%.

Tableau 5. Tableau électro-cliniques des EDE monogéniques les plus fréquentes.

Gène	Forme	Crises fréquentes	EEG intercritique initial	Autres signes
<i>KCNQ2</i>	Orageuse	Toniques asymétriques	Suppression-burst ou discontinu	IRM : hypersignal T2 des thalami (20%) Réponse aux bloqueurs des canaux sodiques
<i>STXBP1</i>	Orageuse	Toniques	Initial : normal ou	Mouvements

(70% des patients ont une EDE)	50% Graduel rapide 50%	Cloniques focales mais impliquant alternativement plusieurs membres ou la face	pointes focales. Aggravation en quelques jours à semaines. Tracé SB : 50% des cas	anormaux de la bouche
SCN8A (50% des patients ont une EDE)	Graduelle	Cloniques ou myocloniques	Initial normal. Aggravation lente.	Sensibilité partielle aux bloqueurs des canaux sodiques
SCN2A (30% des patients ont une EDE)	Orageuse	Crises toniques	Suppression-burst ou anomalies multifocales	Sensibilité aux bloqueurs des canaux sodiques dans les formes à début précoce
KCNT1 (70% des patients ont une EDE)	Graduelle	Cloniques, non motrices	Normal. Crises prolongées augmentant en fréquence sur quelques jours à semaines	Évolution vers des crises focales migrantes incessantes
CDKL5	Graduelle	Crises prolongées, cyanosantes, toniques et cloniques	Normal Aggravation progressive vers anomalies multifocales (50% des cas), anomalies restant focales dans les autres cas	Développement anormal avant le début de l'épilepsie (hypotonie, contact pauvre)
ATP1A3	Atypique	Malaises non épileptiques Crises cyanosantes	Normal Apparition progressive d'anomalies multifocales	Nombreux épisodes non épileptiques
WWOX	Graduelle	Crises focales, crises toniques puis spasmes	Ralenti, mal organisé. Aggravation progressive.	Développement anormal avant la première crise
GABRB3	Orageuse	Crises polymorphes, crises toniques	Ralenti, mal organisé, discontinu	NA

Tableau 6. Principales anomalies génétiques retrouvées dans les épilepsies néonatales avec EEG de type suppression-burst (ordre alphabétique)

<i>ARX</i> (NM_139058)	<i>BRAT1</i> (NM_152743)	<i>CDKL5</i> (NM_001323289)	<i>DMXL2</i> (NM_015263)
<i>DPM1</i> (NM_003859)	<i>GNAO1</i> (NM_020988)	<i>GRIN2A</i> (NM_000833)	<i>KCNQ2</i> (NM_172107)
<i>KCNT1</i> (NM_020822)	<i>KCNT2</i> NM_198503	<i>KMT2E</i> (NM_182931)	<i>PIGO</i> (NM_032634)
<i>POLG</i> (NM_002693)	<i>PURA</i> (NM_005859)	<i>SCN1A</i> (NM_001165963)	<i>SCN2A</i> (NM_021007)
microduplication chr2q24	<i>SLC25A22</i> (NM_024698)	<i>SNAP25</i> (NM_130811)	<i>STXBP1</i> (NM_003165)
<i>SYT1</i> (NM_005639)	<i>UBA5</i> (NM_024818)	<i>UBR5</i> (NM_001283873)	<i>WVOX</i> (NM_016373)

3.4.2 Diagnostic différentiel

Tableau 7. Diagnostics différentiels des EDE.

Diagnostic	Argument cliniques et paracliniques
Encéphalopathie anoxo-ischémique	Anamnèse et conditions de naissance Contexte d'anoxie périnatale : évènement aigu périnatal, mauvaise adaptation à la vie extra-utérine, acidose métabolique dans la 1ère heure de vie avec examen clinique et EEG précoce anormaux. Crises avant H24.
AVC ischémique artériel néonatal	Crises hémicorporelles cloniques focales durant les 3 premiers jours de vie. EEG montrant des anomalies focales très stables et des crises stéréotypées pendant 2-3j.

	IRM avec diffusion et ADC : lésion cytotoxique récente
Épilepsie vitamino-sensible	Réponse au test thérapeutique Dosages biochimiques
Épilepsie néonatale (familiale)* auto-limitée Épilepsie infantile (familiale) auto-limitée Épilepsie néonatale et infantile familiale auto-limitée	Examen initial normal (non spécifique) Pharmaco sensibilité (non obligatoire) Évolution : développement et examen neurologique restant normal après 1 an

* : le terme familial est mis entre parenthèses car ces épilepsies peuvent être familiales ou le patient peut être le 1^{er} cas donc, on ne peut pas encore parler de familiale. La forme néonatale et infantile ne peut être que familiale par définition.

L'anamnèse précise du patient sera reprise et des éléments en faveur d'un événement sentinelle à l'origine d'une anoxie (procidence du cordon, rupture utérine, bradycardie fœtale...) et d'une mauvaise adaptation à la vie extra utérine seront recherchés. En effet, l'encéphalopathie anoxo-ischémique est le principal diagnostic différentiel car on peut dans ce contexte observer des crises épileptiques associées à un tracé électroencéphalographique anormal.

3.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic

3.5.1 Evaluation de la sévérité

La sévérité de l'état neurologique est le premier facteur de gravité.

Un examen neurologique sera réalisé par le neuropédiatre, le niveau de sévérité de l'encéphalopathie sera ainsi évalué (**Cf Tableau 8**) et permettra de suivre son évolution. **L'évaluation est rendue difficile en cas de grande fréquence des crises (état post ou intercritique permanent) et/ou par la présence de multiples traitements qui peuvent altérer la conscience et le tonus du nouveau-né.** Un examen clinique général sera également réalisé avec relevé de la croissance staturo pondérale et cérébrale, auscultation cardio-respiratoire, abdominale (organomégalie).

L'altération importante du traitement de fond, et particulièrement un tracé SB est aussi un facteur péjoratif

L'absence d'autonomie respiratoire et/ou nutritionnelle est également un marqueur de sévérité. La fréquence des crises pouvant atteindre jusqu'à plus de 100 crises par jour et la réponse aux antiépileptiques et en particulier aux bloqueurs des canaux sodiques constituent tous deux des indicateurs de sévérité. La pharmacorésistance des crises est un facteur de gravité.

Tableau 8. Critères d'évaluation de la sévérité de l'épilepsie néonatale

Critères de gravité initiale CLINIQUES	Critères de gravité Epilepsie et EEG	Critères d'imagerie
Microcéphalie anténatale	Crises avec cyanose et retentissement respiratoire prolongé	Malformation du développement cortical bilatérale
RCIU	Pharmacorésistance	Malformation non chirurgicale
Éveil anormal de manière stable	Fréquence (>3/h)	
Absence d'autonomie alimentaire	Tracé intercritique de type SB	
Absence de contact oculaire		
Hypomobilité		

3.5.2 Extension de la maladie/recherche de comorbidités

Un bilan polymalformatif sera réalisé afin d'appréhender au mieux le cadre nosologique dans lequel se situe le patient.

Il s'agit d'un bilan orienté par la clinique qui pourra comprendre selon l'examen :

- Une échographie cardiaque, afin de rechercher des anomalies malformatives

- Une échographie abdomino-rénale : recherche d'anomalies de l'arbre urinaire (duplication rénale, dilatation pyélique).
- Un examen ophtalmologique : fond d'œil (colobome, rétine, nerf optique).
- Une radiographie du squelette (malformation et trouble du développement)

3.5.3 Evaluation du pronostic

Le pronostic des épilepsies néonatales et infantiles précoces est globalement réservé. Environ 20% des épilepsies néonatales sont dites auto-limitées, (anciennes convulsions néonatales bénignes), c'est à dire qu'elles évoluent spontanément vers la rémission des crises, sans être associées à un trouble notable du neurodéveloppement. Ces épilepsies gardent un EEG normal entre les crises et sont généralement sensibles au traitement de première ligne. En l'absence d'antécédents familiaux, leur diagnostic est un diagnostic d'élimination, et confirmé par l'évolution à long terme. La composante génétique de ces épilepsies est importante, le gène *KCNQ2* étant celui le plus fréquemment impliqué puis *KCNQ3*. La connaissance du gène *KCNQ2* a permis de mettre en évidence sa variabilité phénotypique. Il est important de noter que la normalité de l'EEG intercritique et l'examen neurologique normal, n'excluent pas le diagnostic de EDE. Certaines forment d'EDE se mettent en place de manière progressive, et le début peut passer pour une épilepsie plus bénigne. Il convient d'être prudent sur le pronostic d'une épilepsie néonatale, même en cas d'absence initiale de signe de gravité.

Les épilepsies néonatales de cause structurelle unilatérale pharmacorésistantes doivent faire l'objet précocement d'une réflexion neurochirurgicale, même lorsque la lésion est étendue. Les anomalies structurales bilatérales sont de pronostic sévère.

Le pronostic des épilepsies liées à des erreurs innées du métabolisme est souvent sévère. Le devenir peut être amélioré de manière plus ou moins franche selon la cause, en cas de maladie pouvant bénéficier d'un traitement spécifique (épilepsies vitamino-sensibles, déficit en sérine, déficit en Glut1, déficit en cofacteur molybdène ...).

Le pronostic des EDEIP est plus hétérogène, mais il reste sévère. La forme la plus sévère est l'épilepsie myoclonique précoce avec tracé EEG de type suppression-burst pauvre, avec des périodes de silence plus prolongées que les bouffées d'activité. Dans cette forme d'épilepsie, la plupart des patients décèdent lors de la première année de vie ; en cas de survie aucun développement neurologique n'est généralement observé.

La mortalité globale des EDE à début néonatal est de l'ordre de 20% les 2 premières années. Par la suite, la plupart des patients sont porteurs d'un polyhandicap qui les rend vulnérables et qui implique des complications propres (Cf PNDS générique polyhandicap).

3.6 Recherche de contre-indications au traitement

- En cas d'hyperglycinémie sans cétose, le valproate est contre-indiqué en raison de son effet inhibiteur sur le système de dégradation hépatique de la glycine. De même, des cas d'aggravation hyperglycinémie sans cétose sous Vigabatrin ont été rapportés.
- En cas de suspicion de cytopathie mitochondriale (acidose lactique, pic de lactate sur la spectro-RMN), le valproate est contre-indiqué.
- En cas de déficit prouvé en Glut1, certains anti-épileptiques inhibiteurs de Glut1 sont déconseillés (phénobarbital, diazepam, valproate) et un régime cétogène est indiqué.

3.7 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit avoir lieu au cours d'une consultation dédiée par un neuropédiatre qui connaît parfaitement la situation. Cette annonce sera graduelle car il s'agit d'un diagnostic qui se construit en quelques jours ou semaines, délai nécessaire pour rechercher les diagnostics différentiels, affirmer le caractère chronique de l'épilepsie et l'altération du développement du nouveau-né ou du jeune nourrisson.

Le neuropédiatre expliquera le diagnostic et informera la famille sur le caractère hétérogène de l'épilepsie néonatale en termes de cause, de phénotype et d'évolution. Les grands types d'épilepsie néonatale sont expliqués (structurale, auto-limitée ou de type EDE),

Les différentes explorations, les modalités et les étapes de la démarche diagnostique seront présentées.

En cas d'épilepsie néonatale dont le diagnostic est une probable EDE, sa physiopathologie est expliquée. Il s'agit d'une maladie du neurodéveloppement précoce, responsable d'un handicap complexe, cognitif et moteur, et d'une épilepsie d'évolution chronique, mais au caractère souvent imprévisible en termes de réponse

aux traitements anti-crise. La gravité du handicap n'est pas corrélée uniquement à la précocité ou l'intensité des crises, ou aux effets secondaires des traitements. Le handicap est avant tout la conséquence d'une altération précoce et irréversible du développement cérébral, lié à la cause. Cette information est cruciale à transmettre à la famille pour que les objectifs de la prise en soin soient construits avec la famille et pour comprendre que le pronostic n'est pas lié seulement à l'arrêt des crises.

Les objectifs de la prise en charge immédiate, à court et moyen terme seront expliqués et partagés avec la famille. Les traitements prescrits, leur enjeu, leurs objectifs, leurs limites et leurs possibles effets indésirables seront également décrits à la famille. Le caractère chronique de la maladie doit être explicité.

La durée nécessaire pour le retour des résultats de certains examens est expliquée. Les examens nécessaires au suivi de la maladie, au dépistage des comorbidités et complications éventuelles en cas de survie seront également expliqués.

Il est également exposé aux parents que la prise en charge du patient à long terme sera assurée par une équipe pluridisciplinaire médicale (neuropédiatre, métabolicien selon le contexte, diététicien, pneumopédiatre, médecin rééducateur fonctionnel, Chirurgien orthopédique, gastropédiatre, généticien, Ophtalmologue, ORL, professionnels paramédicaux et médico-sociaux, Psychologue, Orthophoniste ...) et paramédicale (kinésithérapeute, diététicien, ergothérapeute...).

Cette annonce doit être accompagnée, et la présence d'un soutien psychologique doit pouvoir être proposée ; l'intervention d'infirmiers en pratique avancée, d'éducation, de séances d'éducation thérapeutique peuvent être précieuses.

3.8 Conseil génétique

Le conseil génétique doit être effectué au cours d'une consultation de génétique clinique. Il a pour objectifs d'informer les parents du patient atteint d'épilepsie néonatale de la probabilité de transmettre la maladie lors d'une prochaine grossesse et de la possibilité de réaliser un diagnostic prénatal ou préimplantatoire. Des anomalies génétiques sont retrouvées dans plus de 50% des cas d'épilepsie néonatale. Les examens génétiques sont orientés par la classification de l'épilepsie.

La transmission de ces anomalies génétiques se fait selon tous les modes connus. Elle peut être liée à l’X (eg *ARX*, *CDKL5*), autosomique dominante (eg *STXBP1*, *KCNQ2*, *SCN2A*) ou autosomique récessive (eg *SLC25A22*). La confirmation du diagnostic génétique est indispensable pour le conseil génétique.

En contexte de transmission autosomique dominante (ou dominant lié à l’X), il est à noter que la plupart des variant pathogènes donnant lieu à une épilepsie néonatale surviennent *de novo*, les 2 parents sont ainsi indemnes de la mutation lorsqu’elle est recherchée dans leurs lymphocytes. Le caractère de novo n’excluant pas totalement un risque de récurrence pour une prochaine grossesse (inférieur à 5%), si la mutation survient dans la lignée germinale au cours des divisions mitotiques (spermatogenèse, ovogenèse); cela constitue alors un mosaïcisme germinale. Ce risque étant imprévisible, la recherche de la mutation lors d’une grossesse suivante sera souvent systématiquement proposée au couple (diagnostic prénatal).

Si l’un des parents porte le variant pathogène, le risque de transmission sera de 50% à chaque grossesse. La plupart du temps il s’agit de formes bénignes, mais certains variants sont transmis de manière dominante, avec une expressivité très variable (*SCN1A*, *KCNT1*...). Des familles ont été décrites, avec un parent paucisymptomatique, voire asymptomatique, et un enfant porteur d’une épilepsie pouvant être sévère. Le mécanisme suspecté est soit une mosaïque parentale (responsable du phénotype atténué), soit la présence de facteurs aggravant ou atténuant le phénotype chez l’enfant et/ou le parent respectivement. Dans ces situations, le conseil génétique est alors a priori difficile du fait de l’incertitude du pronostic associé à la transmission du variant.

En condition de transmission autosomique récessive, le risque de récurrence est de 25% pour chaque grossesse.

En cas de transmission récessive liée à l’X (*ARX*), le risque de transmission du variant pathogène est de 50% s’il est hérité de la mère : l’expression de la maladie dépendra du sexe du fœtus

Dans tous les cas, si une mutation pathogène a été identifiée de manière certaine chez le cas index, le diagnostic anténatal pourra être proposé sur biopsie trophoblastique ou ponction du liquide amniotique, avec une très grande fiabilité.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- Traitement de l'épilepsie
- Prise en charge du polyhandicap ;
 - Suivi et traitement de l'encombrement respiratoire et anticipation des décompensations
 - Suivi des troubles nutritionnels (sonde nasogastrique, gastrostomie) et digestifs (reflux gastro-œsophagien, constipation)
 - Surveillance, prévention et traitement des complications orthopédiques
 - Surveillance, prévention et traitement des complications bucco-dentaires (bruxisme, caries) ;
 - Prévention et traitement de la fragilité osseuse et fractures ;
- Mise en place d'une éducation thérapeutique pour le patient et/ou la famille
- Prise en charge globale du patient et de sa famille.
- Discussion dans les situations très sévères de projet de soin d'accompagnement et de limitation de soins disproportionnés.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge globale du patient et de sa famille repose sur une équipe pluridisciplinaire médicale (neuropédiatre, pneumopédiatre, médecin rééducateur fonctionnel, gastropédiatre...) et paramédicale (kinésithérapeute, diététicien, ergothérapeute...). Cette équipe sera coordonnée par un neuropédiatre du centre de référence ou de compétences Épilepsies de causes rares.

4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique¹ et autre)

Si la prise en charge thérapeutique implique la prescription de spécialités dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM, il est nécessaire de le mentionner entre parenthèses et d'inclure en début de chapitre le paragraphe suivant :

« Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDP pour la prise en charge thérapeutique de l'enfant sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

Il est rappelé que :

1

- la prescription de la spécialité est possible², en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a (ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. Dans ce cas :
 - le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie ;
 - la mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur l'ordonnance ;
 - la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient ;
- L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée³.

La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'une RTU et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation⁴ ».

Les actes, produits ou prestations non remboursés doivent également être signalés dans le PNDS. Les produits ou prestations non remboursés peuvent également faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'Assurance maladie, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis ou recommandation de la HAS et consultation de l'ANSM, s'il n'existe pas d'alternative appropriée et à condition que leur

² Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

³ Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

⁴ Article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (CSS).

utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation⁵.

4.3.1 Prise en charge de l'épilepsie

L'objectif thérapeutique est de diminuer la fréquence des crises tout en respectant l'autonomie respiratoire et nutritionnelle souvent précaire via l'administration d'antiépileptiques ou de thérapies hormonales (corticostéroïdes ou ACTH) dont l'efficacité peut rester limitée sur les crises mais est surtout limitée sur le développement dans certaines étiologies. Objectif en termes de bénéfice-risque, et visant parfois plus une qualité de vie qu'un arrêt total des crises doit être clarifié auprès de la famille

Compte-tenu de la difficulté de l'analyse des événements paroxystiques anormaux à cet âge, un monitoring vidéo-EEG peut être nécessaire pour évaluer le traitement entrepris, le type des événements paroxystiques (épileptiques, mouvements anormaux non épileptiques...).

La prise en charge doit avoir en premier lieu de manière simultanée :

- Initié le bilan étiologique
- Recherché et traité une cause occasionnelle
- Recherché les maladies métaboliques nécessitant une prise en charge spécifique (maladie d'intoxication endogène nécessitant un régime, épilepsies vitamino-sensibles (voir PNDS, déficit en Glut1, déficit en Sérine)

4.3.2 Le traitement antiépileptique

Une des premières recommandations est la vigilance vis-à-vis d'une escalade thérapeutique, avec des enfants qui, devant la gravité de la situation, peuvent se retrouver rapidement avec une polythérapie, parfois même par voie intraveineuse, avec une toxicité non négligeable. La première étape peut donc parfois consister à un allègement du traitement en cours

Le choix initial de la molécule se porte sur une molécule à large spectre d'action, avec une AMM dans cette tranche d'âge, avec une attention particulière à sa toxicité. Il n'y a pas de données de la littérature permettant de valider un choix de traitement. Peu

⁵ Article L. 162-17-2-1 du Code de la sécurité sociale (CSS)

de molécule remplissent ces conditions (Gardénal, Dépakine, benzodiazépines) : on est vigilant à l'utilisation de la Dépakine en cas de suspicion de maladie mitochondriale, et aux effets respiratoires, et sédatifs des benzodiazépines

Le Lévétiracétam n'a l'AMM en association dans les épilepsies focales qu'à partir de 1 mois mais est maintenant largement utilisé en néonatalogie en raison de son large spectre d'efficacité et sa bonne tolérance

La plupart du temps, une polythérapie doit être utilisée, dont l'efficacité n'est pas complète sur les crises.

En cas de persistance des crises sous traitement de première ligne à dose correcte, et après analyse électroclinique fine (vérifier absence de spasmes, de myoclonie ?) l'utilisation des bloqueurs des canaux sodiques est recommandée. Dans l'hypothèse d'une EDEIP associées aux mutations de *KCNQ2*, *SCN2A* et *SCN8A* dans lesquelles les bloqueurs des canaux sodiques sont particulièrement efficaces.

Les connaissances sur les EDEIP évoluant rapidement, il est indispensable qu'un contact avec une équipe référente pour les épilepsies néonatales soit pris, pour discuter de traitements spécifiques et adaptées aux dernières données scientifiques disponibles.

Il faut être attentif à une épilepsie associée à une malformation focale s'exprimant précocement, qui peut avoir parfois une sensibilité particulière au Vigabatrin et doit conduire en cas de pharmacorésistance à une réflexion précoce sur les options chirurgicales possibles.

4.3.3 Prise en charge du handicap

Une prise en charge globale du polyhandicap par une équipe multidisciplinaire coordonnée par le neuropédiatre doit être mise en place précocement. L'objectif de la prise en charge est d'améliorer le confort et la qualité de vie et de permettre à l'enfant handicapé de trouver une place dans sa famille, d'être intégré à la société, de bénéficier d'une prise en charge personnalisée, d'un lieu de vie adapté, de voir valoriser ses compétences, de favoriser son autonomie. L'objectif est également d'identifier les vulnérabilités pour prévenir les comorbidités. Enfin, l'objectif est parfois d'accompagner le patient et sa famille en cas d'aggravation brutale de l'état général et d'informer du risque de décès.

Sur le plan nutritionnel, le suivi de la croissance staturo-pondérale doit être assuré. Une évaluation des ingesta et une recherche de carences devront être réalisées. Une pose de sonde nasogastrique ou de gastrostomie est indiquée en cas de dénutrition et d'échec de l'enrichissement de l'alimentation par voie orale.

Une prévention et un traitement de la fragilité osseuse doit être pratiquée.

L'évaluation de la fonction respiratoire de l'enfant polyhandicapé est primordiale avec la recherche et le traitement des complications respiratoires telles qu'une hypoxie chronique, un encombrement bronchique décompensé, des infections respiratoires récidivantes, une hyperréactivité bronchique.

La prévention et le traitement des déformations orthopédiques est également un des objectifs premiers de la prise en charge du patient polyhandicapé.

4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)

L'éducation thérapeutique constitue une dimension à part entière de la prise en charge globale du patient. Elle « *vise à aider la famille des patients et les soignants à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique* ».

L'objectif est d'aider les familles et les soignants à comprendre ce qu'est une EDE, son histoire naturelle, sa prise en charge globale, dans le but de maintenir et d'améliorer la qualité de vie du patient et de sa famille.

Une bonne compréhension de la maladie donnera lieu à une meilleure gestion des complications de la maladie, de son traitement et aboutira à une meilleure prise en charge du patient.

Dans le cas particulier du polyhandicap, la compréhension et la participation de la famille et des aidants aux soins et actes de réadaptation sont souvent possibles, utiles, et participent à la reconnaissance des potentialités générales de la personne.

L'éducation thérapeutique en contexte d'EDEIP porte en particulier sur les points suivants :

- L'épilepsie : éducation à la mise en sécurité du patient et à l'administration de traitement d'urgence en cas de crise prolongée ou répétée, connaître les gestes à éviter. Expliquer les situations qui doivent amener à consulter en urgence (Cf Annexe 4) : recrudescence de crises, aggravation de

l'encéphalopathie, survenue d'une affection intercurrente pouvant aggraver l'épilepsie et empêcher la prise des traitements. Expliquer les effets secondaires des antiépileptiques.

- La nutrition entérale par sonde nasogastrique à domicile ou la gastrostomie : éducation à la mise en place de la sonde, à la manipulation des appareils de perfusion, aux précautions contre les risques infectieux et aux gestes en cas d'arrachement du bouton de gastrostomie.
- La fonction respiratoire : gestion de l'hyperréactivité bronchique, des infections pulmonaires, savoir repérer l'existence de fausses routes, les signes d'un encombrement bronchique non équilibré (sueurs, infections respiratoires récidivantes, hyperréactivité bronchique).
- L'installation, le matériel orthopédique, la motricité : éducation des parents à la rééducation de leurs enfants par l'apprentissage d'exercices, gestion du matériel orthopédique (corset, attelles, fauteuil), connaissance des méthodes de transfert, des positionnements adaptés au patient, savoir repérer les troubles cutanés en lien avec des points d'appui.
- Les troubles bucco-dentaires : importance de l'hygiène bucco-dentaire quotidienne.
- La communication-relation entre les parents, les soignants et l'enfant atteint d'EDEIP.

4.5 Recours aux associations de patients

CDKL5 alliance francophone <http://cdkl5.fr>

Fondation Française pour la Recherche sur l'Épilepsie <http://www.fondation-epilepsie.fr>

Épilepsie France <http://www.epilepsie-france.com>

AdéTire - A Tire d'Aile - Soutien moral et financier aux familles touchées par une maladie héréditaire du métabolisme <https://www.facebook.com/adetire.timone>

Association les maux d'enfants lesmauxdenfants@orange.fr

Association les enfants du jardin <http://www.lesenfantsdujardin.fr>

Association KCNQ2-France : <https://kcnq2francedev.monsite-orange.fr/>

Association STXBP1-France : <https://www.stxbp1france.com/>

5 Suivi

5.1 Objectifs

Professionnels	Objectifs
Médecin métabolicien/ Diététicien/ Biologiste (Si besoin en cas de maladie métabolique)	• Surveillance des fonctions métaboliques impactées par les pathologies, surveillance des marqueurs biologiques pathologiques • Surveillance, adaptation du régime thérapeutique, suivi préventif d'éventuelles carences associées (déficit en antiquitine) • Surveillance des effets secondaires induits par les traitements (fonctions

	hépatiques/ phosphate de pyridoxal)
Neuropédiatre/ Neurologue	• Surveillance épilepsie • Surveillance neurodéveloppement. • Surveillance des effets secondaires induits par les traitements (neuropathie/ pyridoxine)
Gastropédiatre/ Nutritionniste	• Conseils pour l'alimentation, les besoins, les apports et les modalités d'alimentation de nouveaux nés et jeunes nourrissons. • Traitements d'un RGO sévère et/ou douloureux qui peut aggraver les troubles du comportement • Indication éventuelle de gastrostomie
Médecin MPR / Chirurgien Orthopédique	• Prise en charge adaptée aux besoins identifiés pendant l'évaluation initiale en fonction de la pathologie • Prise en charge des troubles moteurs en particulier, prescription des appareillages si besoin.

	● Prise en charge de la spasticité. Prévention des complications orthopédiques du handicap.
Ophtalmologue	Bilan initial et suivi d'éventuelles anomalies
Pneumologue	● Prévention des complications respiratoires du polyhandicap ● Traitement d'une hypersensibilité bronchique qui aggrave les symptômes ● Optimisation de la respiration
Oto-rhino- Laryngologiste	● Bilan initial orienté. ● Bilan de troubles de la déglutition. ● Suivi en cas de symptômes (apnées du sommeil, obstruction ORL, fausses routes inexplicables...)
Professionnels paramédicaux et médico- sociaux (Orthophoniste, Ergothérapeute, Neuropsychologue, Kinésithérapeute, Psychomotricien, ESMS) Psychologue	● Réévaluation des troubles neurodéveloppementaux dès que nécessaire. ● Adaptation des demandes d'accompagnement médico-social si nécessaire ● Mettre en place les dispositifs d'accompagnement nécessaire à la scolarité, à l'intégration socio-professionnelle du patient si nécessaire

Assistante sociale	Conseil
---------------------------	----------------

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi des patients est le plus souvent coordonné par le pédiatre du centre de référence ou de compétences prenant en charge les patients polyhandicapés. Le suivi est organisé en fonction de la sévérité de l'EDE et des comorbidités présentes.

Le suivi repose sur une coopération pluridisciplinaire faisant intervenir :

- Différentes spécialités médicales : pneumopédiatre, gastropédiatre, médecine de médecine physique et réadaptation, chirurgien orthopédiste, généticien, réanimateur
- D'autres professionnels de santé et paramédicaux : infirmier, kinésithérapeute, psychologue, ergothérapeute, psychomotricien, orthophoniste, diététicien, éducateur, assistant social, orthoprothésiste.

Un dialogue est établi entre le centre de référence, le médecin traitant du patient et le lieu de vie où le patient bénéficie d'une prise en charge pluridisciplinaire : CAMSP, SESSAD, IME, EEAP et toute structure intervenant auprès de l'enfant.

5.3 Rythme et contenu des consultations

Le rythme des consultations est fonction de la sévérité de l'EDEIP.

- Les consultations de neurologie pédiatrique ont pour objectif de suivre, traiter l'épilepsie du patient et de coordonner la prise en charge globale du patient. En situation stable, une consultation semestrielle sera programmée.
- Une évaluation du polyhandicap annuelle voire semestrielle en fonction des comorbidités présentes est à organiser avec évaluation de la fonction respiratoire, de l'état nutritionnel et neuro-orthopédique du patient :
- Évaluation neurologique :
 - État d'éveil et d'interaction depuis la dernière consultation
 - Stabilité de l'Épilepsie (fréquence des crises ? Facteur déclenchant ? tolérance du traitement)
 - Présence de mouvements anormaux

- Évaluation pneumologique :
 - Vérifier la protection vaccinale (Vaccin anti-grippal et anti pneumococcique) covid ?
 - Évaluer la présence de complications respiratoires telles que des infections respiratoires basses (prise d'antibiotiques, colonisation, nécessité d'une antibiothérapie alternée), décompensation respiratoire
 - Évaluer l'encombrement respiratoire du patient, recherche de signes d'hypoxémie chronique (polyglobulie, HTAP, Altération de la croissance)
 - Évaluer la dysfonction oromotrice : présence de fausses routes, de pneumopathie d'inhalation, d'une hypersalivation

- Évaluation gastro-entérologique et diététique :
 - Évaluer l'état nutritionnel du patient (courbe de croissance staturo pondérale, IMC), quantifier ses ingestats. Évaluer la nécessité d'un enrichissement, poser l'indication d'une gastrostomie en cas d'échec de l'enrichissement ou d'une dysfonction oromotrice trop importante.
 - Évaluer la présence d'un reflux gastro-oesophagien extériorisé ou des signes indirects tels qu'une toux chronique, des pneumopathies d'inhalation, une hyperréactivité bronchique, irritabilité, cris, mouvements dystoniques. Évaluer la nécessité d'un traitement (Inhibiteur de la Pompe à Protons, prokinétique). Évaluer la nécessité d'une chirurgie.
 - Rechercher une constipation (fréquence des selles, complications, fissure anale, douleurs abdominales, traitement de fond).

- Évaluation neuro-orthopédique :
 - Évaluation clinique : recherche de douleurs à la mobilisation, déformations orthopédiques (scoliose, luxation de hanche, fractures), évaluation de la spasticité et de la nécessité de traitement par baclofène ou injection de toxine botulique.
 - Évaluation du matériel (Corset siège, Corset rachidien de correction, Orthèse de positionnement nocturne, Attelle) et du caractère adapté au patient du matériel.

- Évaluation bucco-dentaire qui peut nécessiter l'intervention d'un réseau de soins bucco dentaires ayant une expertise des soins chez des enfants en situation de handicap.

5.4 Examens complémentaires

Un bilan biologique est recommandé de façon annuelle chez les patients polyhandicapés :

- Numération Formule Sanguine, plaquettes
- Ferritinémie
- Albumine, Préalbumine, Protidémie, Ionogramme sanguin, Créatinine
- 25 OH, Vitamine D, Calcium, Phosphore, Phosphatase Alcaline,
- Acide folique et vitamine B12.

Si le patient reçoit plus de 50% de ses apports caloriques par voie entérale (sonde entérale ou gastrostomie) :

- Ferritinémie, Numération Formule Sanguine,
- Protidémie, Ionogramme sanguin, Urée, Créatinine,
- Bilan hépatique complet,
- 25 OH, Vitamine D, Calcium, Phosphore, Phosphatase Alcaline, Magnésium.

Chez l'enfant non marchant, à partir de l'âge de 6 ans, une évaluation de la fragilité osseuse (ostéodensitométrie et bilan du métabolisme osseux et nutritionnel) peut être utile, discutée de manière pluridisciplinaire.

5.5 Autre ...

Dans certaines situations, l'anomalie développementale et/ou la l'impact des crises sur le nouveau-né ne sont pas compatibles avec une vie autonome. Il s'agit de situations rares, pour lesquelles une discussion pluridisciplinaire pour évaluer les soins et leur indication, peut-être requise.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Béatrice Desnous, Centre de référence Épilepsies Rares de Marseille, 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 néonatalogue – Lille
- **Dr Barthelemy TOSELLO**, pédiatre néonatalogue – Marseille
- **Dr Gaëtan LESCA**, généticien clinique – Lyon
- **Dr Dorothée VILLE**, neuropédiatre – HCL-GH Est Bron
- **Dr Antoine GIRAUD**, pédiatre néonatalogue – Saint-Etienne
- **Dr Emmanuelle MOTTE SIGNORET**, pédiatre néonatalogue / 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.
- **Dr Célia HOEBEKE**, pédiatre métabolicien – Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU La Timone, AP-HM, Marseille
- **Dr Aline CANO**, pédiatre métabolicien, Marseille. 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.

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

Promoteur du PNDS - Centre de référence constitutif des épilepsies rares

Médecin coordonateur : Pr Mathieu Milh, Centre de référence des épilepsies rares

AP-HM, Hôpital La Timone, 278 rue Saint Pierre 13005 Marseille

Tel : 04 91 38 55 80

Contact : mathieu.milh@ap-hm.fr

Centre de référence coordonateur des épilepsies rares

Médecin coordonateur : Pr Rima Nabbout-Tarantino, Centre de référence des épilepsies rares

CHU Paris, Hôpital Necker - Enfants malades, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris

Tel : 01 44 38 15 36

Contact : rima.nabbout@aphp.fr

Centres de référence constitutifs des épilepsies rares

CR constitutif	APHM Marseille	Pr Fabrice Bartolomei
CR constitutif	APHP Pitié Salpêtrière, Paris	Pr Vincent Navarro
CR constitutif	APHP Robert-Debré, Paris	Pr Stéphane Auvin
CR constitutif	CHR Lille	Pr Sylvie Nguyen The
Tich		
CR constitutif	CHU Nancy	Pr Louis Maillard
CR constitutif	CHU Strasbourg	Dr Anne de Saint-Martin
CR constitutif	HCL Lyon	Pr Sylvain Rheims

Centres de compétence des épilepsies rares

Centre compétence	APHP Kremlin-Bicêtre, Paris	Dr Hélène Maurey
Centre compétence	APHP Raymond Poincare, Paris	Dr Jean-Marc Pinard
Centre compétence	APHP Trousseau, Paris	Dr Diane Doummar
Centre compétence	CHU Amiens	Pr Patrick Berquin
Centre compétence	CHU Angers	Pr Patrick Van Bogaert
Centre compétence	CHU Besançon	Dr Daniel Amsallem
Centre compétence	CHU Bordeaux	Dr Jean-Michel Pedespan
Centre compétence	CHU Clermont-Ferrand	Dr Sarah Dominique
Rosenberg		
Centre compétence	CHU Dijon	Dr Martine Lemesle
Martin		
Centre compétence	CHU Grenoble	Dr Laurent Vercueil
Centre compétence	CHU Limoges	Dr Cécile Laroche
Centre compétence	CHU Martinique	Dr Henri Bataille
Centre compétence	CHU Nice	Pr Pierre Thomas

Centre compétence Lyver CHU Reims
 Centre compétence CHU Rennes
 Centre compétence CHU Réunion
 Centre compétence CHU Saint-Etienne
 Centre compétence CHU Toulouse
 Camus
 Centre compétence CHRU Brest
 Centre compétence CHRU Tours
 Castelnau

Dr Mélanie Jennesson-

Dr Silvia Napuri
 Dr Antoine Gradel
 Dr Laure Mazzola
 Dr Caroline Hachon-Le

Dr Jérémie Lefranc
 Pr Pierre Thomas-

DéfiScience - Filière nationale de santé maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle

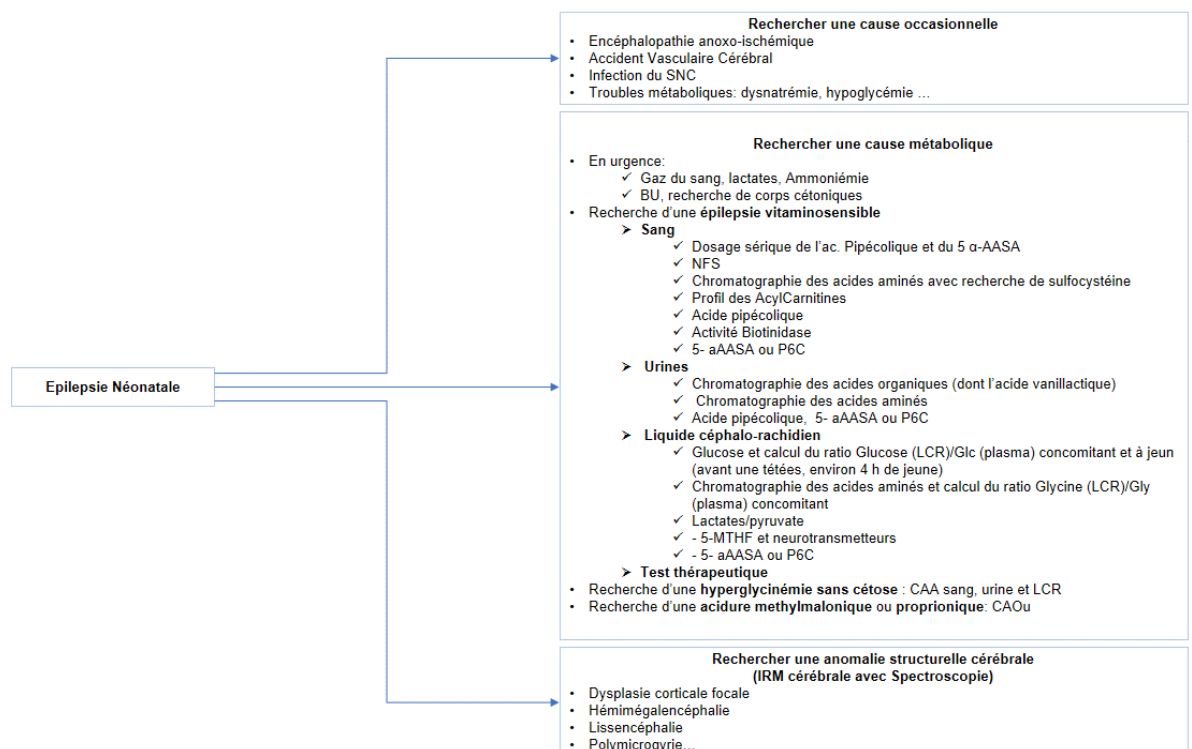
Animateur : Pr Vincent Des Portes

Tél : 04 27 85 54 58

Contact : ghe.defiscience@chu-lyon.fr

Site : <http://www.defiscience.fr/filiere/>

Annexe 3. Arbre décisionnel devant une épilepsie néonatale.



Annexe 4. Prise en charge d'urgence

Les patients porteurs d'EDEIP sont des patients à considérer comme instables. Ils peuvent avoir besoin d'un avis non programmé, en urgence, pour divers problèmes médicaux : problème alimentaire, douleur, trouble du comportement, fièvre... Ces situations doivent être anticipées pour que les familles sachent vers qui se tourner et la conduite à adopter dans ces situations.

Mais le motif le plus fréquent de demande d'avis en urgence est la survenue d'une crise d'épilepsie inhabituelle, par sa longueur, son retentissement, par la fréquence... Là aussi, les familles doivent avoir un protocole avec une conduite à tenir, pour que cette situation hautement probable, mais non prévisible, puisse être appréhendée correctement.

Ce protocole doit contenir quelques mots sur la maladie de l'enfant, son état de santé de base, son traitement en cours. Il doit aussi comporter une conduite à tenir par paliers en termes de traitements, et de personnes qui administrent.

Idéalement, ce protocole doit être présent dans le dossier du patient, et au domicile des parents.

Parfois, ce protocole contient des informations concernant une possible limitation des thérapeutiques actives, dans les situations de fin de vie. Ces informations ont été rédigées conjointement, par le médecin référent de l'enfant et la famille.

Exemple d'un protocole d'urgence :

**FICHE DU PATIENT À RISQUE DE FAIRE
UNE CRISE PROLONGÉE ou INHABITUELLE nécessitant un avis urgent**

Date de création :

Dernière mise à jour :

Pathologie du patient :

Médecin rédacteur :

PATIENT

NOM

PRÉNOM

DATE DE NAISSANCE

TÉLÉPHONE

CONTACTS

Médecin référent :

Spécialité :

Service / Etablissement :

Tél journée :

Tél nuit :

Tél WE / jours fériés :

Centre d'accueil du patient :

Spécialité :

Service / Etablissement :

Tél journée :

Tél nuit :

Tél WE / jours fériés :

Hôpital de proximité :

Référent :

Centre hospitalier :

Téléphone :

PATHOLOGIE PRINCIPALE

1 - ETAT CLINIQUE DU PATIENT DE BASE

Allergies :

Médicaments, aliments ou substances contre-indiqués :

Examen neurologique

Communication

2 - TRAITEMENT DE FOND

A la date du :

3 - TYPE DE CRISES

4 - LOCALISATION DES CRISES

5 - DIAGNOSTICS ASSOCIÉS A PRENDRE EN COMPTE

CONDUITE À TENIR

Crise d'une durée de plus de 5 minutes

CAT SI LA CRISE CÈDE APRÈS LA PREMIÈRE LIGNE DE TRAITEMENT

CAT SI LA CRISE SE PROLONGE MALGRÉ LE TRAITEMENT

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., Faucher, 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 Pédiatrie: Organe Officiel de La Société Française de Pédiatrie*, 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](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., Vigeveno, 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., & Vigeveno, 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](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](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](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., Bouquetlet, 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](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](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](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., Kadhon, 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](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](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.EPILEPSYRES.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](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](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., Puthenveetil Vinayan, K., Triki, C. C., Wilmschurst, 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. Vigeveno, 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]. *Pediatric*, 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)]. *Ryokibetsu 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](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>