



**HAL**  
open science

# Étude rétrospective d'une cohorte de patients porteurs d'une encéphalopathie épileptique ayant débuté en période néonatale

Thibault Beretti

► **To cite this version:**

Thibault Beretti. Étude rétrospective d'une cohorte de patients porteurs d'une encéphalopathie épileptique ayant débuté en période néonatale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03279357

**HAL Id: dumas-03279357**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03279357>**

Submitted on 6 Jul 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Etude rétrospective d'une cohorte de patients porteurs d'une  
encéphalopathie épileptique ayant débuté en période néonatale**

# **T H E S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 28 Juin 2021**

**Par Monsieur Thibault BERETTI**

**Né le 5 août 1993 à Marseille 12eme (13)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PEDIATRIE NR OPTION NEUROPEDIATRIE

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Madame le Professeur CHABROL Brigitte</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur MILH Mathieu</b>	<b>Directeur</b>
<b>Madame le Professeur TREBUCHON Agnès</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Docteur (MCU-PH) TOSELLO Barthélémy</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur DESNOUS Béatrice</b>	<b>Assesseur</b>

## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

### **Asseseurs :**

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

## ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

## ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUVE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick  
CHOUX Maurice  
CIANFARANI François  
CLAVERIE Jean-Michel  
CLEMENT Robert  
COMBALBERT André  
CONTE-DEVOLX Bernard  
CORRIOL Jacques  
COULANGE Christian  
CURVALE Georges  
DALMAS Henri  
DE MICO Philippe  
DELPERO Jean-Robert  
DESSEIN Alain  
DELARQUE Alain  
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre  
LAUGIER René  
LE TREUT Yves  
LEVY Samuel  
LOUCHET Edmond  
LOUIS René  
LUCIANI Jean-Marie  
MAGALON Guy  
MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
METGE Paul

MM MICHOTÉY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice  
MUNDLER Olivier  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert

VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAMBUC Roland  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SARLES - PHILIP Nicole  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SEITZ Jean-François  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THIRION Xavier  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène

## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017



**2015**

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

**2019**

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

## Honoris causa

<b>1967</b>	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
<b>1974</b>	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
<b>1975</b>	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
<b>1976</b>	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
<b>1977</b>	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
<b>1978</b>	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
<b>1980</b>	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
<b>1981</b>	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
<b>1982</b>	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
<b>1985</b>	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
<b>1986</b>	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

<b>1987</b>	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
<b>1988</b>	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
<b>1989</b>	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
<b>1990</b>	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur  
Sir

T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikael
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

# PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

## PROFESSEUR CERTIFIE

*BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

## PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis  
GUIS Sandrine  
GUYE Maxime  
GUYOT Laurent  
*GUYS Jean-Michel Surnombre*  
HABIB Gilbert  
HARDWIGSEN Jean  
HARLE Jean-Robert  
HOUVENAEGHEL Gilles  
JACQUIER Alexis  
JOURDE-CHICHE Noémie  
JOUVE Jean-Luc  
KAPLANSKI Gilles  
KARSENTY Gilles  
*KERBAUL François détachement*  
KRAHN Martin  
LAFFORGUE Pierre  
LAGIER Jean-Christophe  
LAMBAUDIE Eric  
LANCON Christophe  
LA SCOLA Bernard  
LAUNAY Franck  
LAVIEILLE Jean-Pierre  
LE CORROLLER Thomas  
LECHEVALLIER Eric  
LEGRE Régis  
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale  
LEONE Marc  
LEONETTI Georges  
LEPIDI Hubert  
LEVY Nicolas  
MACE Loïc  
MAGNAN Pierre-Edouard  
MANCINI Julien  
MEGE Jean-Louis  
MERROT Thierry  
METZLER/GUILLEMAIN Catherine  
MEYER/DUTOUR Anne  
MICCALEF/ROLL Joëlle  
MICHEL Fabrice  
MICHEL Gérard  
MICHEL Justin  
MICHELET Pierre  
MILH Mathieu  
MILLION Matthieu  
MOAL Valérie  
MORANGE Pierre-Emmanuel  
MOULIN Guy  
MOUTARDIER Vincent  
NAUDIN Jean  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier  
NICOLLAS Richard  
NGUYEN Karine  
OLIVE Daniel  
OLLIVIER Matthieu  
OUAFIK L'Houcine  
OVAERT-REGGIO Caroline  
PADOVANI Laetitia



## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

*VIEHWEGER Heide Elke détachement*

VIVIER Eric

XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique ( <i>disponibilité</i> )
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Héléne
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
 CALVET-MONTREDON Céline  
 FORTE Jenny  
 JANCZEWSKI Aurélie  
 NUSSLI Nicolas  
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS  
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)

LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)  
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
FLECHER Xavier (PU-PH)  
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)  
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
TROPIANO Patrick (PU-PH)

**ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCÉROLOGIE ; RADIOTHERAPIE**

BERTUCCI François (PU-PH)  
CHINOT Olivier (PU-PH)  
COWEN Didier (PU-PH)  
DUFFAUD Florence (PU-PH)  
GONCALVES Anthony (PU-PH)  
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
PADOVANI Laetitia (PH-PH)  
SALAS Sébastien (PU-PH)  
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU-PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)  
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
GUERIN Carole (MCU-PH)  
MEGE Diane (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402**

*GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
LAUNAY Franck (PU-PH)  
MERROT Thierry (PU-PH)  
*VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement*  
DARIEL Anne (MCU-PH)  
FAURE Alice (MCU-PH)  
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
GUYOT Laurent (PU-PH)  
  
FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 NGYUEN Karine (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
*BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre*  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**IMMUNOLOGIE 4703**

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

*KERBAUL François (PU-PH) détachement*

MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 EBBO Mikael (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

**MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2012 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/11/2012) FUENTES Stéphane (PU-PH)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502****PHILOSOPHIE 17**



RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

**CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16**

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

**RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

*PANUEL Michel (PU-PH) surnombre*

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

**HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801**

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)  
GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
ROCH Antoine (PU-PH)  
  
HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
KARSENTY Gilles (PU-PH)  
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements aux membres de ce jury

Au Professeur Brigitte CHABROL

Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse  
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde gratitude et de mon plus grand respect

Au Professeur Agnès Trebuchon,

Qui m'a fait l'honneur de participer à mon jury de thèse,  
Merci pour votre accueil, votre sens de la pédagogie et la passion avec laquelle vous transmettez vos connaissances  
Je vous exprime ma plus sincère reconnaissance.

Au Docteur Beatrice Desnous,

Qui m'a fait l'honneur de participer à mon jury de thèse,  
Merci pour ton enseignement, ton écoute, ton accessibilité,  
Merci pour la confiance que tu m'accordes en me permettant de faire ce projet de Master à tes côtés

Au Docteur Barthelemy Tosello,

Qui m'a fait l'honneur de participer à mon jury de thèse,  
Qui m'a accueilli pour mes premiers pas d'interne avec beaucoup de bienveillance et de pédagogie  
Je t'exprime ma plus sincère reconnaissance

Au Pr Mathieu Milh,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail, je vous en suis sincèrement reconnaissant.  
Merci pour vos conseils et votre accompagnement,  
Pour la confiance que vous m'accordez depuis le début de mon internat  
Vous trouverez dans cette thèse l'expression de mes sincères remerciements et de mon plus grand respect

A l'équipe de neuropédiatrie, le Dr Frederique Audic, le Dr Nathalie Villeneuve, le Dr Anne Lepine, le Dr Aline Cano, le Dr Celia Hoebeke.

Merci de me transmettre votre savoir et votre expérience ainsi que de votre disponibilité pour des questions toujours plus nombreuses... A Francesca et Julien pour votre état d'esprit et le plaisir d'avoir pu travailler avec vous. Merci à l'équipe infirmière et ce cher Vincent pour votre bonne humeur et ce que vous apportez aux enfants.

Au service de médecine néonatale de l'hôpital Nord, le Dr Gire, le Dr Garbi, le Dr Brevaut, le Dr Monnier, de m'avoir accompagné avec bienveillance dans mes premiers pas d'interne

Au service de pédiatrie générale et des urgences pédiatriques de l'hôpital Nord, le Pr Dubus, le Dr Retornaz, le Dr Minodier, le Dr Jurquet, merci pour le regard que vous m'avez transmis sur l'enfant, votre sens clinique et votre rigueur. Un grand merci aux Dr Urbina et Dr Morand pour ce que vous m'avez apporté, travailler avec vous a été un grand plaisir

Au Dr Rimet et l'équipe du service de pédiatrie d'Aix en Provence,  
Un grand merci, j'ai beaucoup appris à vos côtés et vous en suis très reconnaissant

Au service de génétique clinique, au Pr Levy et au Pr Philip de m'avoir accueilli, ainsi qu'au Dr Sigaudy, au Dr Busa et au Dr Riccardi de m'avoir transmis vos connaissances

Au service d'épileptologie, le Pr Bartolomei, le Dr Bonini, le Dr Daquin, le Dr Mc Gonigal le Dr Arthuis, le Dr Scholly, le Dr Pennaroli, le Dr Lambert, le Dr Aubert

Merci pour votre accueil, votre bienveillance et votre formidable capacité à transmettre vos connaissances

Une pensée particulière au Dr Lagarde, pour sa bonne humeur inaltérable, sa patience

Au Dr Hadidane pour ta capacité à tout gérer si sereinement, une véritable source d'inspiration

A l'équipe du 5<sup>e</sup> pour votre gentillesse de tous les jours

Au service des urgences pédiatriques de l'hôpital Timone, pour tout ce que vous m'avez appris

A Clément Francois, pour la confiance que tu m'accordes en me permettant de participer à ce projet de Master à tes côtés

A mes anciens et actuels co-internes

Une pensée toute particulière à la promotion pédiatrie 2017

En stage ou en gardes, Melaine, Smaranda, Guillaume, Weronika, Delphine, Lucille, Fanny, Charlotte, Jessica, Alexandre, Laura, Myriam

Pour les belles personnes que vous êtes, le plaisir de travailler avec vous, les journées (et les nuits de garde) à vos côtés !

A Bastien, Margot, Morgane et Julie, Alexandre A., à tout ce temps passé ensemble

A Jeanne, Marine, Cécile, Paola et Jd, pour les belles personnes que vous êtes, le plaisir de vous avoir rencontré, et vos précieux conseils quant à la neurologie des enfants de plus de 18 ans

A mes parents, depuis la récitation des textes jusqu'à aujourd'hui, pour votre soutien et votre accompagnement, plus particulièrement une pensée à mon père pour le dépassement de soi et à ma mère pour l'intangible dans les relations humaines

A mon frère, source intarissable de culture,

A mes grands-mères, à la famille Corse et la famille Pieds-noirs pour ce si beau mélange  
Une pensée à Romain, en ayant grandi ensemble, pour tout ce que j'ai appris grâce à toi  
Une pensée toujours émue à ma tante et à mon grand père

A Annick, depuis le bureau dans le salon jusqu'à aujourd'hui, merci pour tout ce que tu as fait pour moi,

A la famille Savino pour votre gentillesse et pour m'avoir si bien accueilli

A la famille que l'on choisit,

A travers toutes ces années, remerciements et dédicaces

A Anais pour m'avoir appris à nager,

A Philippe pour m'avoir appris qu'on pouvait soutenir la thèse adverse du contraire de ce qu'on pense (j'te cherche, t'es au-dessus)

A Manon pour m'avoir appris le mot mytiliculture en repoussant les limites du grand nord

A Robin pour m'avoir appris à me rapprocher du peak sans avoir peur de faire le canard

A Camille pour m'avoir appris à différencier les hérons des tapons

A Manu pour m'avoir appris la différence entre le carry et le curry,

A Jeremie pour m'avoir appris qu'il n'y a pas de saison pour la raclette

A Cyprien, pour m'avoir appris à faire le bruit énervant de l'âne dans Shrek,

A Marie, pour sa bonne humeur de toujours et la recette des cookies

A Lionel, aux randonnées en montagne et aux portières verrouillées

A Paul, pour m'avoir appris la philosophie du ppp

A Gabriel, pour m'avoir appris qu'on pouvait donner des high kicks avec les genoux

A Aline, qui maîtrise couramment l'albatros 2<sup>e</sup> langue

A Joakim, aux voyages et pour incarner si bien la van way of life

A Anne Sophie, aux terrasses qui changent et aux apéros qui restent

A PB, pour m'avoir appris à hisser la grand-voile et glisser sous le vent

A Thibaut, qui en plus de son très beau prénom, m'a appris à me méfier des châtaignes

A Léa, et ses conseils pour notre équipe aux mille pattes

A Geoffrey, fervent ultramarin

A Aurélie et Pierre, pour m'avoir appris (en tout cas merci d'avoir essayé...) à planter des fraises

A La famille Guyon David pour vos qualités humaines et Guyonnologiques (Larousse 2022)

A Cécile et Yanis pour les pâtes au poulet (ou l'inverse) et les aventures qui les accompagnent

De belles pensées à Valentin et Léo qui s'attèlent déjà à préparer un monde meilleur

Une pensée à ceux qui ont déjà dû m'attendre sur des pistes de ski, ou plus bas

J'ai beaucoup de chance de vous avoir rencontré

Vous êtes, chacun d'entre vous, des personnes exceptionnelles, et avez un impact considérable dans ma vie quotidienne par vos qualités humaines, votre humour, votre intelligence et votre manière si particulière de briller comme autant de soleils

Merci à toi ma Lucie

*De -20 à 4000 m et à travers les fusées horaires*

Pour ton soutien

De m'éclairer de tes conseils et de ton amour

De m'inspirer par ton énergie, ton (extra)lucidité et ta sensibilité

De m'avoir aidé par ton expérience précieuse en codage

Les mots sont peu de choses pour exprimer ce qui nous lie

A nos projets futurs

Aux patients et leur famille,  
Aux trajectoires de vie illustrées par ce travail,  
A travers les consultations d'annonce et les situations de fin de vie,  
Les inégalités, la discrimination et le handicap

Je leur dédie ce travail



# Sommaire

Résumé .....	2
Introduction .....	4
Matériel et méthodes .....	5
Résultats .....	7
1. Avant l'apparition de l'épilepsie.....	7
2. Comment débute l'épilepsie ?.....	8
3. Evolution.....	12
4. Etiologie.....	12
Discussion .....	14
1. Comment débute l'épilepsie ?.....	14
2. Les syndromes connus .....	15
3. Evolution.....	16
4. Etiologie.....	16
5. Vers un chevauchement des entités princeps.....	17
Conclusion.....	18
Références Bibliographiques.....	19
Annexes.....	23

# Résumé

## Objectif

Selon la classification ILAE, le syndrome d'Ohtahara, l'épilepsie myoclonique précoce et l'épilepsie partielle migrante constituent les 3 syndromes d'encéphalopathie épileptique de révélation néonatale. Des arguments sont régulièrement avancés en faveur d'un chevauchement entre les deux premiers syndromes. Dans les cohortes les plus récentes, une origine génétique causale est retrouvée chez plus de 60% des patients. Pourtant, sur le plan électro clinique, de nombreux patients ne sont pas incluables selon la classification actuelle.

Notre objectif est de questionner la classification des crises et la classification actuelle en décrivant une cohorte de patients suivis pour encéphalopathie épileptique ayant débuté en période néonatale.

## Matériel et méthode

Nous avons inclus 56 patients suivis pour une encéphalopathie épileptique ayant débuté durant le premier mois de vie avec IRM cérébrale normale. Nous avons insisté sur le mode de début et la nature des premières manifestations, les EEG initiaux, avec une attention particulière au tracé de suppression burst, ainsi que l'évolution neurologique, cognitive et propre de l'épilepsie. Nous avons également décrit la nature des anomalies génétiques lorsqu'elles ont été identifiées.

## Résultats

Selon la classification ILAE 2017 adaptée à la situation du nouveau-né, nous avons retrouvé 4 groupes de patients : un groupe dont les manifestations sont principalement cloniques (n=16), un groupe dont les manifestations sont principalement toniques (n=15), un groupe dont les manifestations sont cloniques et toniques (n=13), et dont ne peut préciser lesquelles prédominent sur l'autre, un groupe dont les manifestations sont principalement non motrices (n=11). L'examen clinique neurologique est anormal dès la période néonatale pour une majorité de patients. Un tracé de suppression burst a été retrouvé chez 16 patients. 8 patients ont évolué secondairement vers un syndrome de spasmes épileptiques. La majorité des patients évolue vers un trouble du neurodéveloppement modéré à sévère, avec une épilepsie maladie qui reste

largement active malgré une polythérapie antiépileptique. Une origine génétique a été retrouvée chez 35 patients (62.5%), dont les principales mutations concernent les gènes *KCNQ2*, *STXBP1* et *KCNT1*.

## Conclusion

Les encéphalopathies épileptiques à révélation précoce représentent sur le plan électro clinique un groupe hétérogène de patients, aussi bien lors des premières manifestations qu'au cours de l'évolution. Une majorité de patients évoluera vers une épilepsie réfractaire avec des troubles sévères du neurodéveloppement. Nous n'avons pas retrouvé en période néonatale d'éléments permettant de prédire la sévérité de la maladie et le handicap qui en découlerait. En particulier la présence d'un tracé de suppression burst ne semble pas être un facteur de sévérité ultérieure de la maladie. Par ailleurs un certain nombre de patients ne peut pas être inclus selon la classification actuelle, en particulier les patients ayant une présentation initialement non motrice au premier plan. Nous proposons ainsi de décrire les patients selon la nature des manifestations cliniques aux premiers signes, et nous positionnons en faveur d'une représentation plus large des patients porteurs d'une encéphalopathie épileptique précoce, ne se limitant pas au seul tracé de suppression burst.

## Mots clefs :

Syndrome d'Ohtahara

Encéphalopathie myoclonique précoce

Epilepsie partielle migrante

Classification ILAE néonatale

# Introduction

La majorité des crises en périodes néonatales sont occasionnelles, environ 15% correspondent à une épilepsie débutante, parmi elles, la moitié sont en report avec une anomalie structurale, l'autre moitié en lien avec une épilepsie non structurale présumée génétique (1).

Nous nous sommes intéressés à ce type d'épilepsie avec pour objectif i) de décrire le phénotype électro-clinique des patients ; ii) de les classer grâce à la nouvelle classification des crises néonatales ; iii) de regarder combien de patients ont une épilepsie pouvant être intégrée dans un syndrome connu, et à quel moment (immédiatement ou plus tard dans l'évolution). Trois syndromes épileptiques de la classification peuvent débiter en période néonatale ; le syndrome d'Ohtahara et l'épilepsie myoclonique précoce (2) ainsi que l'épilepsie partielle migrante. Le début de la maladie apparaît dans les 3 premiers mois de vie, voire le plus souvent au cours du premier mois. Ils possèdent en commun une pharmacorésistance fréquente et un pronostic sévère. Le syndrome d'Ohtahara se présente principalement par des crises toniques (3), quand l'épilepsie myoclonique précoce se présente principalement par des crises myocloniques initiales, avec une évolution fréquente vers des crises toniques(4). L'évolution vers des spasmes infantiles étant fréquente (5) (6) . Toutefois on retrouve chez certains patients une évolution d'un type vers un autre, ayant fait émerger l'hypothèse d'un chevauchement entre les deux entités princeps (7). L'épilepsie partielle migrante, décrite pour la première fois en 1995 (8) se définit par des crises focales qui peuvent « migrer » au cours d'une même crise et atteindre successivement les deux hémisphères cérébraux, dans un contexte de trouble sévère du neurodéveloppement avec un début des crises avant 6 mois de vie (9–13).

Sur le plan électrophysiologique, le tracé EEG associé aux encéphalopathies épileptiques précoces est celui de suppression burst. Dans l'épilepsie myoclonique précoce, les durées d'hypo activité seraient plus longues, et seulement retrouvées durant le sommeil. Ce tracé est historiquement un élément clef dans le diagnostic positif de ces syndromes. Il est important de rappeler que chez un patient donné, la présence du tracé de suppression burst est limitée dans le temps. Depuis une dizaine d'années, ont été découverts de nombreux gènes impliqués dans des épilepsies monogéniques à révélation néonatale, codant pour des protéines impliquées à divers étapes de l'électrogénèse : canaux ioniques (*KCNQ2*, *KCNT1*, *SCN2A*, *SCN8A*) (9,14–18), protéines impliquées dans le relâchement de vésicule membranaire (*STXBP1*) ((19),

transporteurs intracellulaires (*SLC25A22*), récepteurs membranaires de neurotransmetteurs (*GRIN2A*, *GRIN2B*) (20–22). Les cohortes récentes d’EEP avec tracé de suppression burst sans malformation cérébrale rapportées dans la littérature retrouvent ces dernières années une cause génétique dans environ 60% des cas (23,24).

Afin de préciser le tableau électro-clinique initial et de questionner la classification des crises et la classification syndromique de ces épilepsies, nous décrivons ici une cohorte de patients suivis de manière longitudinale, dans un seul centre d’épileptologie pédiatrique, en insistant sur le mode de début de l’épilepsie, les EEG initiaux, mais aussi l’évolution neurologique, cognitive et de l’épilepsie.

## Matériel et méthodes

Il s’agit d’une étude descriptive longitudinale rétrospective portant sur une population régionale. La population source correspond à l’ensemble des patients suivis pour une encéphalopathie épileptique à début néonatal avec IRM normale, suivi dans le service de neurologie pédiatrique et tests sur le plan génétique par l’équipe de neuropédiatrie de Marseille de 1996 à 2020.

Les critères d’inclusion étaient les suivants : diagnostic d’épilepsie à révélation néonatale et que les premiers signes épileptiques aient débuté avant un mois de vie, IRM cérébrale sans anomalie structurale expliquant l’épilepsie, suivi de plus de 12 mois.

Les critères de non inclusion étaient les suivants : diagnostic étiologique d’anoxo ischémie, d’AVC périnatal ou de maladie métabolique, malformations cérébrales retrouvées sur l’IRM cérébrale, tableau de convulsion néonatale bénigne, familiale ou non.

Pour chaque patient, nous avons répertorié l’âge et la nature lors de la survenue des premiers signes ainsi qu’au cours de l’évolution précoce. Les manifestations cliniques ont été rapportées en se référant à la classification internationale ILAE adaptée à la pathologie épileptique néonatale. Nous avons apporté une attention particulière à la tolérance des crises en précisant

systématiquement si une cyanose ou des désaturations avaient été constatées. L'examen clinique neurologique a été rapporté.

Nous avons recherché le délai entre les premières manifestations et la confirmation d'une maladie épileptique. Si le tableau clinique avait été initialement expliqué par une autre pathologie, nous avons pris le soin de le détailler.

Nous avons également repris l'ensemble des enregistrements EEG lorsqu'ils étaient disponibles. Dans le cas contraire nous nous sommes basés sur les comptes rendus. La présence d'un tracé type suppression burst a été systématiquement recherchée. Lorsqu'il était possible, nous avons repris le tracé EEG pour caractériser les périodes d'activités et d'hypoactivités de l'aspect de suppression burst. L'aspect de suppression burst a été défini par des périodes de suppressions  $< 5 \mu V$  alternant avec des périodes d'activité, en précisant s'il était symétrique ou non, sa réactivité et l'influence veille/ sommeil.

Nous avons détaillé quelles avaient été les premières thérapeutiques mises en œuvre à l'apparition de ces signes en termes de médicament anti épileptique et de vitaminothérapie, et précisé l'adaptation thérapeutique au décours. Nous avons détaillé de manière systématique si les molécules de phénobarbital et de carbamazépine avaient été employées ainsi que leur effet : positive, sans efficacité ou aggravant.

L'évolution de ces patients a porté sur les critères suivants : l'apparition de spasmes épileptiques au cours des mois qui ont suivi, la recherche d'un syndrome de Lennox Gastaut. Nous avons repris les principales étapes du développement psychomoteur en rapportant, lorsque qu'il était possible, les âges de tenue assise, l'âge de la marche ainsi que l'âge des premiers mots. Nous avons précisé quel était le mode de communication préférentiel des patients ainsi que le lieu de vie privilégié. Lorsqu'il était possible, nous avons mentionné le mode de scolarisation du patient.

Malheureusement, la sévérité du tableau clinique et le polyhandicap ont entraîné le décès de certains patients de l'étude. Nous avons le cas échéant noté l'âge auquel il était survenu ainsi que la cause retenue du décès

La recherche d'une asphyxie néonatale a été systématique. Nous avons repris l'histoire de l'adaptation néonatale et précisé les mensurations de naissance, rapportées à leur percentile selon l'outil de courbe de morphométrie Audipog. L'évolution du périmètre crânien a été

soigneusement étudiée pour faire apparaître, lorsqu'elle existait, la notion de stagnation ou de cassure selon les courbes de croissance de l'OMS.

L'étude des antécédents familiaux a été rapportée, en particulier les antécédents de pathologie neurologique dont l'épilepsie ainsi que de la consanguinité.

Pour chaque patient nous avons repris l'ensemble des analyses génétiques ayant été recherchées. Ces patients ont été suivis au sein du service de génétique clinique de l'hôpital Timone. Les plus âgés ont bénéficié de recherches ciblées avec la méthode de Sanger. La majorité, plus jeune, a bénéficié d'une analyse grâce à un panel de gènes impliqués dans des épilepsies monogéniques (PAGEM) ou de gènes impliqués dans la déficience intellectuelle, le plus souvent en seconde intention, ainsi que d'analyses chromosomiques sur puce à ADN. Certains ont bénéficié d'un WES (Whole Exome Sequencing), et quelques-uns sont actuellement en attente d'un WGS (Whole Genome Sequencing).

Le logiciel R a été utilisé pour les analyses statistiques.

## Résultats

Nous avons inclus 56 patients au total sur une période de 1996 à 2020.

### 1. Avant l'apparition de l'épilepsie

La majorité des patients est issue d'une naissance à terme (96% de la population), avec une bonne adaptation néonatale (86% selon les informations disponibles). Une mauvaise adaptation néonatale était en lien avec une dystocie des épaules chez un patient, une fièvre maternelle chez deux patients, avec infection néonatale bactérienne précoce infirmée secondairement, une césarienne pour stagnation chez un patient. 11 patients étaient issus d'un couple apparenté et 10 patients avaient des antécédents familiaux d'épilepsie.

Deux patients avaient une microcéphalie à la naissance et cinq avaient une macrocéphalie. L'examen clinique était anormal en période néonatale chez 74 % des patients avec

principalement une hypotonie, axiale et périphérique avec un mauvais suivi oculaire. Quelques patients avaient une hypertonie rapportée dès la période néonatale. Quelques patients avaient un examen rapporté normal initialement, et l'apparition d'une hypotonie au décours de l'introduction des médicaments anti épileptiques

## 2. Comment débute l'épilepsie ?

18 patients ont débuté leur épilepsie sur un mode brutal, 17 patients ont un début progressif et 18 patients ont eu une forme rémittente progressive avec des périodes d'intervalle libre de crises. S'appuyant sur la classification ILAE adaptée au nouveau-né (25) nous avons pu décrire notre population selon le mode de crise majoritaire : 17 patients ayant présenté principalement des crises cloniques, 15 patients ayant présenté principalement des crises toniques, et 13 patients ayant présenté des crises cloniques et toniques et dont on ne peut préciser si un type de crise est majoritaire. 11 patients ayant présenté principalement des manifestations non motrices. Le délai entre les premières manifestations et l'affirmation de la nature épileptologique des crises est de 28 jours en moyenne, avec des écarts importants selon la présentation clinique. En effet il est de 4.1 jours pour les patients ayant présenté des « manifestations motrices cloniques et tonique » (amplitude 0 ; 35) contre 63 jours en moyenne chez les patients ayant présenté des « manifestations motrices toniques » (amplitude 0 ; 280).

Concernant le délai diagnostique, il faut préciser que, 2 patients ont eu des investigations initiales de malaise du nourrisson et 1 patient a eu une suspicion initiale d'infection néonatale bactérienne précoce, infirmée secondairement. 7 patients ont eu un diagnostic et une prise en charge initiale de RGO ou d'œsophagite, 2 patients ont eu un diagnostic de spasme du sanglot, 1 patient de clonies d'endormissement. Les caractéristiques électrophysiologiques sont rapportées dans les tableaux 1 et 2 ainsi que la figure 1.



<b>Présentation Clinique initiale</b>	
Age aux premiers symptômes (en jours)	3 (1 ; 10)
(Mediane, IQ)	
Focale clonique	17
Focale tonique	15
Focale Clonique et Tonique	13
Non moteurs	11
Mauvaise tolérance des crises	27 (48,21 %)
<b>EEG en période néonatale</b>	
Normaux	7
Anomalies intercritiques monofocales	12
Anomalies intercritiques multifocales	11
Suppression Burst	16
<b>Syndrome</b>	
Syndrome d'Ohtahara	5
Epilepsie myoclonique précoce	4
Epilepsie partielle migrante	3
Forme inclassable	39
<b>Evolution</b>	
Spasmes épileptiques au décours	10 (17,84 %)
Syndrome de Lennox Gastaut au décours	1
Décès avant 5 ans	6
Libre de crises, âge moyen (années)	8 ; 3,7
Troubles du neurodéveloppement	54
Marche acquise	17 ; (30,35%)
Age moyen, amplitude	3,11 (1,3 ; 9)

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

IQ : intervalle inter quartile

	Présentation clinique	Age d'apparition tracé de SB	Age de disparition tracé de SB	Durée max Suppression (sec)	Symétrique ou asymétrique	Durée de Suppression > Burst
Patient 1	1	0 j	Décès à 6 j	50	Symétrique	Oui
Patient 2	1	60 j	Pas d'autre enregistrement disponible	9 à 12	Principalement symétrique	Oui
Patient 3	1	2 j	1 m	4 à 8	Symétrique	Non
Patient 4	1	Non retrouvé	3 m	7 à 10	Symétrique	Non
Patient 5	1	3 j	18 j	20	Symétrique	Oui
Patient 6	2	14 j	2,5 m	1 à 2	Asymétrique	Non
Patient 7	2	3,5 m	5 m	3 à 6	Symétrique	Non
Patient 8	2	6 s	2 m	1 à 5	Asymétrique	Non
Patient 9	3	4 m	6 m	2 à 3	Symétrique	Non
Patient 10	3	26 j	Décès à 6 s	15 à 18	Symétrique	Oui
Patient 11	3	25 j	4,5 m	1 à 3	Symétrique	Egales
Patient 12	3	5 j	30 j	3 à 4	Asymétriques	Non
Patient 13	3	3 j	5 s	3 à 5	Symétrique	Non
Patient 14	4	1 j	3 s	4 à 6	Asymétrique	Oui
Patient 15	4	2 j	2 m	2 à 3	Symétrique	Non

Tableau 2 : caractéristiques du tracé de suppression Burst dans la population

SB (Suppression Burst)

Présentation 1 : focale clonique

Présentation 2 : focale tonique

Présentation 3 : focale tonique et clonique

Présentation 4 : non motrice

Manque de données concernant le patient 16 qui n'a pas été reporté dans le tableau

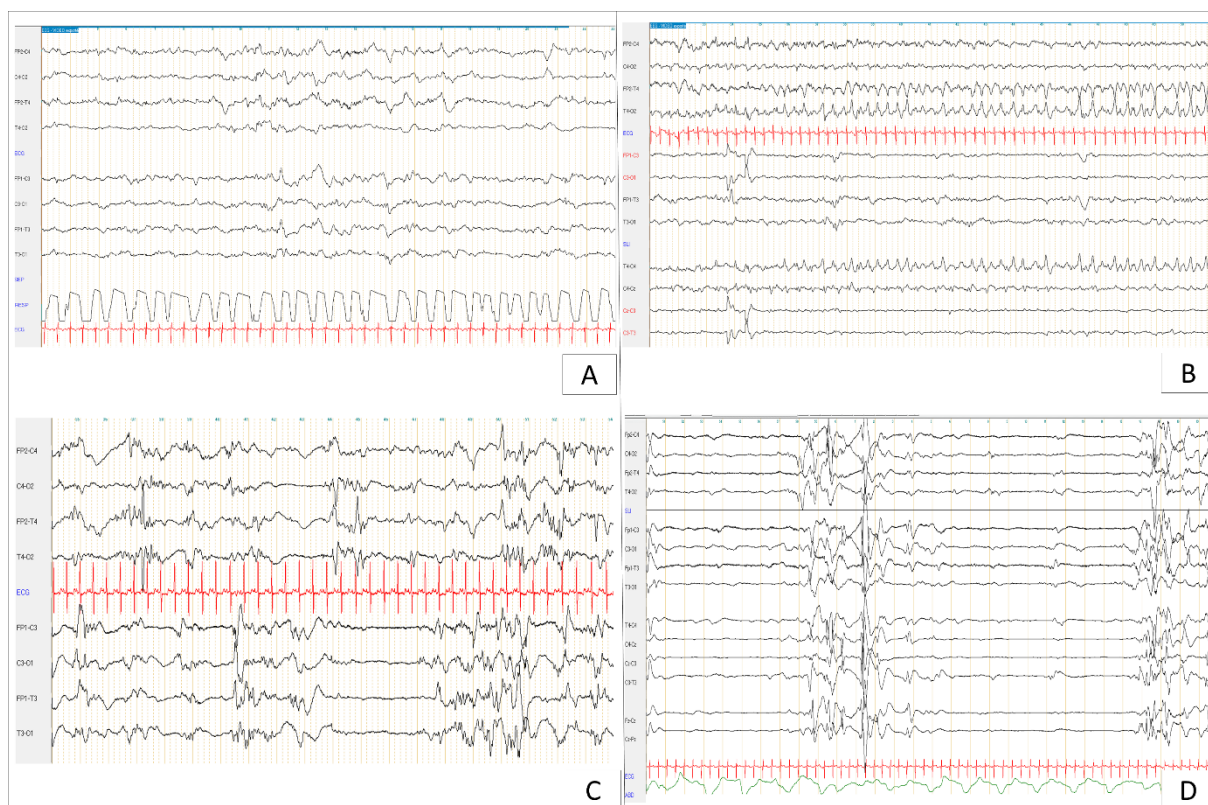


Figure 1 : Exemples de tracés électro encéphalographiques représentatifs des patients issus de la cohorte

- A. Tracé avec activités intercritiques bifrontales
- B. Tracé avec enregistrement d'une crise focale temporale droite, contemporaine d'une crise tonique des membres supérieurs avec déviation de la tête et des yeux vers la droite
- C. Tracé de Suppression Burst, asymétrique, avec périodes d'activités supérieures aux périodes d'hypoactivités
- D. Tracé de Suppression Burst, symétrique, avec périodes d'hypoactivités supérieures aux périodes de Burst

Le premier médicament anti épileptique utilisé était le phénobarbital chez 73% des patients. Il a permis d'améliorer, au moins au début, les symptômes chez 18 patients. La carbamazépine a été utilisée chez 64% des patients, il a permis d'améliorer, parfois à plus long terme, les symptômes chez 21 patients. La vitaminothérapie, introduite dans l'attente d'une confirmation ou d'une exclusion d'une pathologie métabolique vitamino-sensible, a été utilisée chez 28% des patients.

### 3. Evolution

Les principales informations concernant l'évolution des patients sont rapportées dans le tableau 1. On peut ajouter que l'on a retrouvé une cassure du périmètre crânien chez 18 patients. Parmi les 54 patients porteurs d'un trouble du neurodéveloppement, 2 sont porteurs d'un trouble léger du neurodéveloppement. Les deux patients qui ne présentent pas de troubles du neurodéveloppement présentent des troubles des apprentissages. Concernant la cause du décès, il est consécutif à une détresse respiratoire dans la moitié des 6 cas, à un arrêt cardio respiratoire sur inhalation chez un patient, un décès des suites d'un non contrôle des crises à rapprocher d'un état de mal réfractaire.

Parmi les 16 patients ayant présenté un tracé de SB en période néonatal, trois enfants sont décédés avant l'âge d'un an. Parmi les 13 patients restants, 12 présentent un trouble du neurodéveloppement sévère, dont 4 un polyhandicap sévère. La marche est acquise chez quatre patients à un âge moyen de 5 ans et 8 mois. Un patient présente des troubles des apprentissages sans trouble du neurodéveloppement. Sur le plan de l'épilepsie seuls trois patients sont libres de crises au cours de leur évolution à un âge moyen de 4 ans et 8 mois. 10 patients ont eu un syndrome de spasmes infantiles au cours de l'évolution et un patient a présenté un syndrome de Lennox Gastaut. Ces syndromes n'étaient pas définissables lors de la période néonatale.

### 4. Etiologie

Les caractéristiques génétiques de la population sont rapportées dans la figure 2. Des anomalies génétiques ont pu être retrouvées chez 35 patients soit 62.5% de notre cohorte. La majorité des diagnostics a été porté grâce à l'étude d'un panel de gènes impliqués dans l'épilepsie (PAGEM),

dans une moindre proportion grâce à l'étude de gènes impliqués dans les déficiences intellectuelles. Deux diagnostics ont été portés grâce à une ACPA.

Aucune anomalie génétique n'a pu être retrouvée chez 21 patients, parmi lesquels 9 patients ont eu une analyse PAGES, une ACPA et une analyse des principaux gènes impliqués dans les déficiences intellectuelles. Deux patients ont bénéficié d'une analyse en exome.

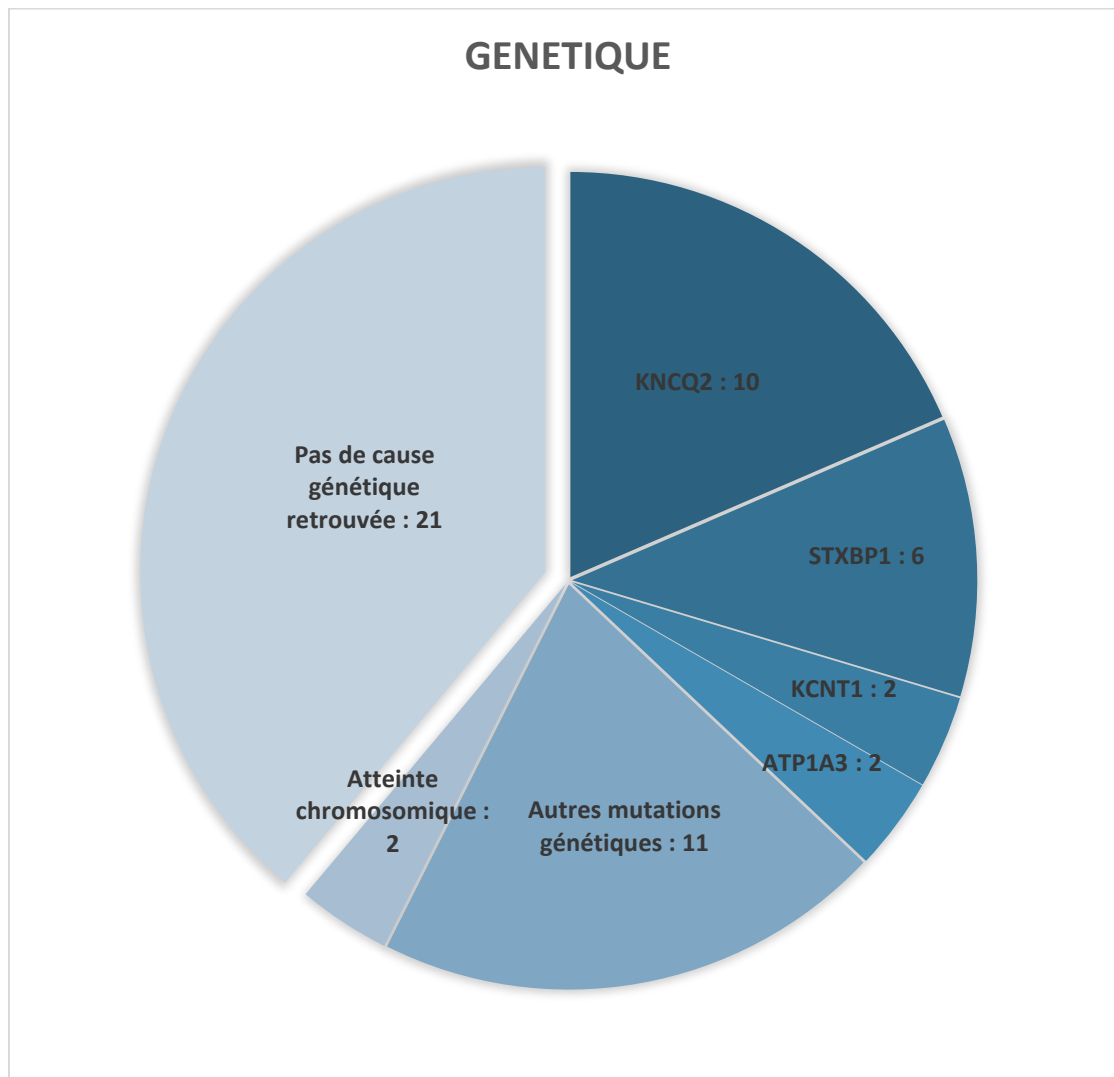


Figure 2 : caractéristiques génétiques de la population

Autres mutations génétiques : *CDKL5*, *GABRG2*, *SCN8A*, *SLC25A22*, *PACSI*, *FHF12*, *WWOX* (x2), *ARX*,

Atteinte chromosomique : 1 duplication interstitielle du chromosome 2 - 2q24.12 - 2q24.3, 1 inversion duplication délétion du chromosome 18

# Discussion

Cette étude témoigne de la diversité de présentations cliniques rencontrée autour de l'encéphalopathie épileptique de début précoce.

## 1. Comment débute l'épilepsie ?

Les présentations cliniques sont hétérogènes, les manifestations motrices étant au premier plan (25). Lorsqu'elles sont identifiées, parfois à posteriori, les premières manifestations surviennent la plupart du temps dans la première semaine de vie. Il est intéressant de préciser que dans notre étude ce sont les manifestations toniques pures ou non motrices qui sont les plus difficiles à identifier comme symptomatique d'une maladie épileptique. Ce sont dans ces deux sous-groupes que les causes digestives (RGO, œsophagite, colique du nourrisson) sont davantage mises en avant initialement.

Ainsi pour le clinicien, les éléments pouvant orienter vers une encéphalopathie épileptique à révélation précoce sont les suivants : des manifestations motrices ou non motrices stéréotypées, pouvant évoluer dans leur présentation au cours des semaines suivant leur révélation, souvent mal tolérées, chez un enfant à terme avec une bonne adaptation néonatale, d'autant plus en cas d'antécédents familiaux d'épilepsie et en présence d'une consanguinité, avec un examen clinique souvent anormal dès la période néonatale, en l'absence de cause acquise retrouvée sur les examens biologiques précoces et en présence d'une imagerie cérébrale normale, dans l'attente des résultats métaboliques orientant vers une épilepsie vitamino-sensible.

Weckhuysen et al (14) dans sa cohorte de patients porteurs d'une mutation du gène *KCNQ2*, décrivait également plusieurs spécificités de l'imagerie cérébrale. Si les anomalies décrites n'expliquaient pas le phénotype du patient, les auteurs rapportent des anomalies du corps calleux ou des hypersignaux, le plus souvent temporaires, dans les noyaux gris centraux.

Nous avons constaté dans notre cohorte des anomalies similaires, non limitées seulement aux mutations du gène *KCNQ2*. Ainsi on a retrouvé deux patients avec des accumulations discrètes de lipides dans les noyaux gris centraux, eux-mêmes issus d'une même fratrie et porteurs d'une mutation du gène *GABRG3*. On a retrouvé deux patients avec des atrophies partielles du corps calleux, trois patients avec des hypersignaux des noyaux gris centraux, souvent retrouvés sur

les IRM précoces et non retrouvés sur les imageries de contrôle, avec un aspect particulier d'hypersignal des noyaux dentelés chez deux patients.

L'aspect de SB a été enregistré chez 16 de nos patients. Il semble que le pronostic soit d'autant plus sévère pour un patient donné qu'il peut présenter des périodes de suppression plus longues lors des EEG initiaux. Il est important de préciser que l'aspect de SB est transitoire et disparaît au cours de l'évolution (5,26,27). Il faut donc répéter les enregistrements vidéo EEG au cours de l'évolution, tout en considérant que dans certaines présentations où le diagnostic a été fait tardivement au regard de l'apparition précoce des manifestations, celui-ci pourra peut-être avoir été présent tout en n'étant jamais mis en évidence.

Dans notre cohorte, sur les 16 patients ayant présenté un tracé de SB à un moment de leur histoire, seulement 3 patients ont eu secondairement une apparition de spasmes épileptiques s'intégrant dans un syndrome de West, soit près de 20% de cette sous population. Ceci est inférieur aux proportions des présentations princeps qui rapportaient jusqu'à 75% d'évolution vers un syndrome de West. (5,6) . A noter que dans cette cohorte ce sont 16 patients qui sont rapportés au total. Dans la cohorte plus récente de Olson et al (23), trois des 28 patients ont présenté un syndrome de West au cours de l'évolution. Dans l'étude de Lee et al (24), 21 des 36 patients avec un diagnostic de syndrome d'Ohtahara et 5 des 12 patients porteurs d'une encéphalopathie myoclonique précoce ont évolué vers un syndrome de West.

## 2. Les syndromes connus

Dans notre cohorte, nous avons retrouvé quatre patients porteurs d'une encéphalopathie myoclonique précoce, cinq patients porteurs d'un syndrome d'Ohtahara et trois patients porteurs d'une épilepsie partielle migrante. Cela est concordant avec l'étude de Hunter et al. de 2020 (28) et de Shelhaass et al. de 2017 (1) . Cette dernière retrouvait quatre patients porteurs d'un syndrome d'Ohtahara et un porteur d'une encéphalopathie myoclonique précoce, sur un total de 35 patients porteurs d'une encéphalopathie épileptique précoce. Un des arguments mis en avant dans cette étude est que les cliniciens décrivent désormais davantage leur patient en fonction de la mutation génétique retrouvée que par les classifications originelles.

### 3. Evolution

Malgré une présentation initiale souvent similaire, l'évolution est hétérogène, avec d'une part des patients avec un décès précoce, d'autre part des patients avec des troubles légers du neurodéveloppement ou seulement des troubles des apprentissages, et une majorité avec des troubles sévères du neurodéveloppement et une autonomie limitée. Cela est concordant avec les données issues de la littérature, notamment l'étude de Milh et al 2013 et plus récemment de Howell et al 2021. (29,30). Pour le clinicien en charge de l'enfant en période néonatale, il n'est pas possible de prédire le devenir neuro cognitif du patient lors des premières manifestations.

Dans la revue de la littérature de Radaelli et al 2017, (31), sur 35 cas d'encéphalopathie épileptique à révélation néonatale répertoriés à travers 11 articles de 1979 à 2015, le décès était survenu de manière précoce chez 17 patients, dont seulement huit pour lesquels la cause du décès avait été précisée. Elle était due à une cause respiratoire dans plus de la moitié des cas (pneumonie ou détresse respiratoire) et à une SUDEP dans 12% des cas. Ces résultats sont similaires avec ceux retrouvés dans notre étude.

### 4. Etiologie

Une origine génétique est fréquemment retrouvée dans les encéphalopathies épileptiques à révélation précoce (1,23,32,33). Dans notre cohorte, une mutation génétique est retrouvée chez plus de 60% des patients, ce qui est concordant avec les études de Olson et al. 2017 (23) et de Lee et al. 2020 (24) . A noter que dans la première cohorte, les auteurs n'ont retenu que des patients porteurs d'une encéphalopathie épileptique à début précoce et avec un aspect de suppression burst sur l'EEG. Ils ont exclu de leur groupe les patients porteurs de malformations corticales. L'étude de Lee et Al. 2020 a inclus des patients porteurs de malformations corticales et ont considéré comme âge minimal de présentation initiale des symptômes le seuil de 3 mois, contre un mois de vie dans notre étude. Les mutations le plus souvent retrouvées dans notre cohorte concernent les gènes *KCNQ2*, *STXBP1* et *KCNT1* ce qui est concordant avec les données de la littérature (9,10,17,23,34,35). Les présentations associées aux mutations du gène *KCNQ2* sont principalement des crises toniques, ou toniques cloniques, fréquemment mal tolérées. Seuls deux de nos patients avaient des manifestations non motrices qui étaient au premier plan. Ceci est en accord avec les descriptions retrouvées dans la littérature. (14,29)



A noter que nous avons relevé certaines manifestations particulières ou certaines associations en lien avec une mutation génétique déjà rapportées dans la littérature. Nous avons retrouvé la présence de troubles du rythme cardiaque ayant nécessité un traitement au long cours par Amiodarone chez un de nos patient porteur d'une mutation du gène *KCNQ2*. En 2020, Geng et al (36) rapportent chez un patient une association d'une mutation *KCNQ2* et d'une tachycardie ventriculaire. Dans notre cohorte nous avons deux patients porteurs d'une mutation dans le gène *ATP1A3* avec une présentation similaire de manifestations non motrices, avec des crises cyanosantes et mal tolérées. Ces manifestations sont également rapportées chez Panagiotakaki et al (37).

## 5. Vers un chevauchement des entités princeps

On sait que traiter le plus tôt possible l'épilepsie a un impact positif sur le contrôle de la maladie (Peters et al. 2005) (38). Dans la cohorte de Pellino et al. 2019 (39) qui s'intéresse à une cohorte rétrospective de 41 enfants ayant débuté leur épilepsie dans les 24 premiers mois de vie, un des facteurs pronostics péjoratifs mis en avant est celui d'une absence de réponse thérapeutique dans les 3 mois suivants l'apparition de l'épilepsie.

La présence d'un tracé de suppression burst ne doit probablement pas être le principal marqueur caractérisant l'encéphalopathie épileptique à révélation précoce, puisqu'il peut n'être que transitoire, et être manqué dans les présentations moins évidentes. L'évolution est, indifféremment de la présence du tracé en période néonatale, marquée vers une épilepsie réfractaire, un polyhandicap et une grande vulnérabilité dans une grande proportion des cas.

De nombreux patients ne sont pas incluables selon la classification actuelle. En particulier les patients dont les manifestations principales sont non motrices, rendant leur reconnaissance et leur diagnostic plus difficile, et n'étant pas décrites dans les publications princeps.

Le groupe des encéphalopathies épileptiques à révélation néonatale renvoie à un profil de patients avec des présentations hétérogènes. Au regard des progrès récents de la génétique, et notamment de la multiplicité de présentation pour un même gène, le risque, outre celui de confusion, est de sous-estimer à tort la gravité d'une présentation et de manquer des mesures de rééducation précoces et optimales à l'heure d'un diagnostic de plus en plus personnalisé.

Nous proposons une classification utilisable de manière simple et reproductible pour le clinicien en charge de l'enfant en période néonatale, basée sur la nature des manifestations révélatrices de la maladie : cloniques, toniques, cloniques et toniques, non motrices. Il s'agit à notre connaissance de la plus importante cohorte de ce type décrite sur le plan électro clinique. Les éléments que nous proposons devront être confronté au suivi prospectif de plus larges populations d'étude.

## Conclusion

En conclusion nous avons décrit sur le plan électro clinique ainsi que l'évolution d'une cohorte de patients porteurs d'une encéphalopathie épileptique dont les premiers symptômes ont débuté en période néonatale. Nous avons montré que la présentation clinique initiale est hétérogène, que certaines manifestations moins éloquentes peuvent conduire à un retard diagnostic. Nous avons montré que l'évolution en termes de pronostic neurologique et cognitif est également hétérogène, sans avoir mis en avant de facteurs péjoratifs présents dès la période néonatale.

En l'état, de nombreux patients ne sont pas incluables dans la classification actuelle. Nous proposons une description basée sur la nature des manifestations révélatrices de la maladie. Une importance particulière devra être portée aux manifestations non motrices pouvant n'être que les seules crises cliniques présentes en période néonatale. Nous nous positionnons en faveur d'une représentation plus large des patients porteurs d'une encéphalopathie épileptique précoce, ne se limitant pas au seul tracé de suppression burst.

# Références Bibliographiques

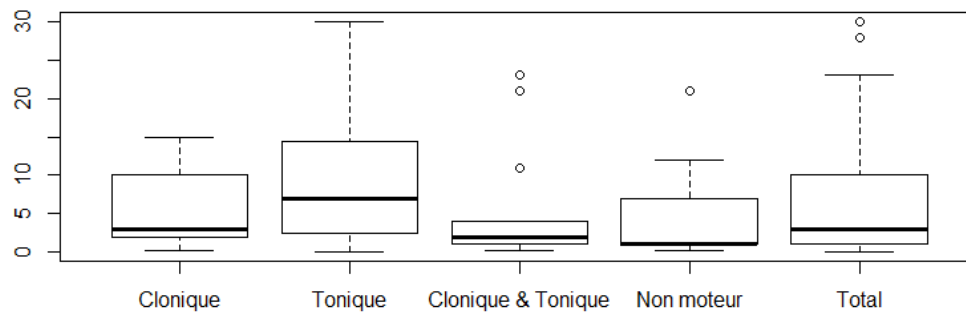
1. Shellhaas RA, Glass HC, Massey SL, Soul JS, Abend NS, Cilio MR. Profile of neonatal epilepsies: Characteristics of a prospective US cohort. *Neurology*. 2017;89(8):893–9.
2. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1989. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes - - 1989 - *Epilepsia* - Wiley Online Library. *Epilepsia*. 1989;30(4):389–99.
3. OHTAHARA, S. On the specific age dependent epileptic syndrome : The early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst. No To Hattatsu (Tokyo) [Internet]. 1976 [cited 2021 Jun 14];8:270–80. Available from: <http://ci.nii.ac.jp/naid/10027492422/en/>
4. Aicardi J, Goutieres F. Encéphalopathie Myoclonique Néonatale. *Revue d'Electroencephalographie et de Neurophysiologie Clinique*. 1978 Jan 1;8(1):99–101.
5. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y, Oka E. The early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst: Developmental aspects. *Brain and Development*. 1987 Jan 1;9(4):371–6.
6. Yamatogi Y, Ohtahara S. Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts, Ohtahara syndrome; its overview referring to our 16 cases. *Brain and Development*. 2002;24(1):13–23.
7. Djukic Aleksandra A, Ladoa FA, Shinnar S, Moshé SL. Are early myoclonic encephalopathy (EME) and the Ohtahara syndrome (EIEE) independent of each other? *Epilepsy Research*. 2006;70(SUPPL.1):68–76.
8. Coppola G, Plouin P, Chiron C, Robain O, Dulac O. Migrating Partial Seizures in Infancy: A Malignant Disorder with Developmental Arrest. *Epilepsia*. 1995;36(10):1017–24.
9. Kuchenbuch M, Benquet P, Kaminska A, Roubertie A, Carme E, de Saint Martin A, et al. Quantitative analysis and EEG markers of KCNT1 epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Epilepsia*. 2019;60(1):20–32.
10. Howell KB, McMahan JM, Carvill GL, Tambunan D, Mackay MT, Rodriguez-Casero V, et al. SCN2A encephalopathy: A major cause of epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Neurology* [Internet]. 2015;85(11):958–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26291284>
11. Guerrini R. Epilepsy of infancy with migrating focal seizures or rigidity and multifocal seizure syndrome, lethal neonatal? Different emphases on a severe phenotype. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2020;62(9):1012.

12. Rosemary B. The Genetic Landscape of Epilepsy of Infancy with Migrating Focal Seizures. *Annals of Neurology*. 2019;
13. Štěrbová K, Vlčková M, Klement P, Neupauerová J, Staněk D, Zůnová H, et al. Neonatal Onset of Epilepsy of Infancy with Migrating Focal Seizures Associated with a Novel GABRB3 Variant in Monozygotic Twins. *Neuropediatrics*. 2018;49(3):204–8.
14. Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A, Audenaert D, Deconinck T, Claes LRF, et al. KCNQ2 encephalopathy: Emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Annals of Neurology*. 2012;71(1):15–25.
15. McTague A, Nair U, Malhotra S, Meyer E, Trump N, Gazina E v., et al. Clinical and molecular characterization of KCNT1-related severe early-onset epilepsy. *Neurology*. 2018;90(1):E55–66.
16. Wolff M, Johannesen KM, Hedrich UBS, Masnada S, Rubboli G, Gardella E, et al. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. *Brain*. 2017;140(5):1316–36.
17. Denis J, Villeneuve N, Cacciagli P, Mignon-Ravix C, Lacoste C, Lefranc J, et al. Clinical study of 19 patients with SCN8A-related epilepsy: Two modes of onset regarding EEG and seizures. *Epilepsia*. 2019;60(5):845–56.
18. Trivisano M, Pavia GC, Ferretti A, Fusco L, Vigevano F, Specchio N. Generalized tonic seizures with autonomic signs are the hallmark of SCN8A developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsy and Behavior* [Internet]. 2019;96:219–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.03.043>
19. di Meglio C, Lesca G, Villeneuve N, Lacoste C, Abidi A, Cacciagli P, et al. Epileptic patients with de novo STXBP1 mutations: Key clinical features based on 24 cases. *Epilepsia*. 2015;56(12):1931–40.
20. Strehlow V, Heyne HO, Vlaskamp DRM, Marwick KFM, Rudolf G, de Bellescize J, et al. GRIN2A -related disorders: Genotype and functional consequence predict phenotype. *Brain*. 2019;142(1):80–92.
21. Lesca G, Møller RS, Rudolf G, Hirsch E, Hjalgrim H, Szepetowski P. Update on the genetics of the epilepsy-aphasia spectrum and role of GRIN2A mutations. *Epileptic Disorders*. 2019;21(S1):S41–7.
22. Salmi M, Bolbos R, Bauer S, Minlebaev M, Burnashev N, Szepetowski P. Transient microstructural brain anomalies and epileptiform discharges in mice defective for epilepsy and language-related NMDA receptor subunit gene Grin2a. *Epilepsia*. 2018;59(10):1919–30.
23. Olson Curtis S. Florence, PhD1, Gwen Bergen, PhD1, Adam Atherly, PhD2, Elizabeth Burns, MPH1, Judy Stevens, PhD1, and Cynthia Drake M. Genetics and genotype-phenotype correlations in early onset epileptic encephalopathy with burst suppression. *Physiology & behavior*. 2018;66(4):693–8.
24. Lee S, Kim SH, Kim B, Lee ST, Choi JR, Kim HD, et al. Enetic Diagnosis and Clinical Characteristics By Etiological Classification in Early-Onset Epileptic Encephalopathy

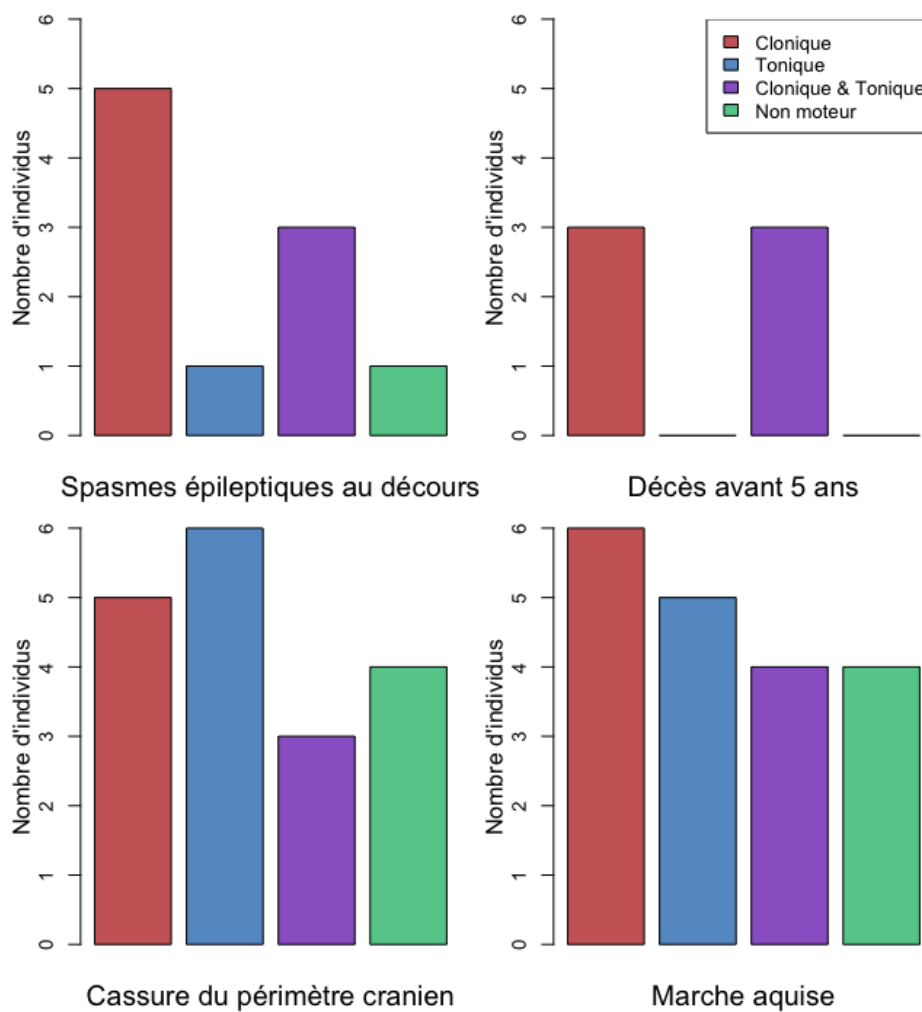
- With Burst Suppression Pattern. *Epilepsy Research* [Internet]. 2020;163(December 2019):106323. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2020.106323>
25. Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, Moshé SL, Nunes ML, Plouin P, et al. The ILAE Classification of Seizures the Epilepsies: Modification for Seizures in the Neonate. Proposal from the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia* [Internet]. 2018;1–39. Available from: <https://www.ilae.org/files/dmfile/NeonatalSeizureClassification-ProofForWeb.pdf>
  26. Bernardina BD, Dulac O, Fejerman N, Dravet C, Capovilla G, Bondavalli S, et al. *Pediatrics* 9. 1983;248–52.
  27. Otani K, Abe J, Futagi Y, Yabuuchi H, Aotani H, Takeuchi T. Clinical and electroencephalographical follow-up study of early myoclonic encephalopathy. *Brain and Development* [Internet]. 1989;11(5):332–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604\(89\)80064-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604(89)80064-6)
  28. Hunter MB, Yoong M, Sumpter RE, Verity K, Shetty J, McLellan A, et al. Incidence of early-onset epilepsy: A prospective population-based study. *Seizure* [Internet]. 2020;75(December 2019):49–54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.12.020>
  29. Milh M, Boutry-Kryza N, Sutera-Sardo J, Mignot C, Auvin S, Lacoste C, et al. Similar early characteristics but variable neurological outcome of patients with a de novo mutation of KCNQ2. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013;8(1):0–7.
  30. Howell KB, Freeman JL, Mackay MT, Fahey MC, Archer J, Berkovic SF, et al. The severe epilepsy syndromes of infancy: A population-based study. *Epilepsia* [Internet]. 2021 Feb 1;62(2):358–70. Available from: <https://doi.org/10.1111/epi.16810>
  31. Radaelli G, de Souza Santos F, Borelli WV, Pisani L, Nunes ML, Scorza FA, et al. Causes of mortality in early infantile epileptic encephalopathy: A systematic review. *Epilepsy and Behavior* [Internet]. 2018;85:32–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.05.015>
  32. Axeen EJT, Olson HE. Neonatal epilepsy genetics. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* [Internet]. 2018;23(3):197–203. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.01.003>
  33. Pavone P, Spalice A, Polizzi A, Parisi P, Ruggieri M. Ohtahara syndrome with emphasis on recent genetic discovery. *Brain and Development* [Internet]. 2012;34(6):459–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2011.09.004>
  34. Barcia G, Chemaly N, Kuchenbuch M, Eisermann M, Gobin-Limballe S, Ciorna V, et al. Epilepsy with migrating focal seizures. *Neurology Genetics*. 2019;5(6):e363.
  35. Zhang Q, Li J, Zhao Y, Bao X, Wei L, Wang J. Gene mutation analysis of 175 Chinese patients with early-onset epileptic encephalopathy. *Clinical Genetics*. 2017;91(5):717–24.

36. Geng Y, Hou X. KCNQ2-Neonatal Epileptic Encephalopathy Complicated by Ventricular Tachycardia: A Case Report. *Frontiers in Neurology*. 2020;11(April):263–6.
37. Panagiotakaki E, de Grandis E, Stagnaro M, Heinzen EL, Fons C, Sisodiya S, et al. Clinical profile of patients with ATP1A3 mutations in Alternating Hemiplegia of Childhood - A study of 155 patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [Internet]. 2015;10(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-015-0335-5>
38. Peters HC, Hu H, Pongs O, Storm JF, Isbrandt D. Conditional transgenic suppression of M channels in mouse brain reveals functions in neuronal excitability, resonance and behavior. *Nature Neuroscience*. 2005;8(1):51–60.
39. Pellino G, Chiavarino F, Fiumana E, Boni A, Russo A, Faggioli R. Prognostic factors in epileptic encephalopathies at onset in the first 2 years of life: The experience of a tertiary healthcare center in Italy. *Epilepsy & Behavior* [Internet]. 2019 Oct 1;99. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106465>

# Annexes



Annexe 1 : Âge de début des symptômes (en jours) selon la nature des premières manifestations



Annexe 2 : Evolution selon la nature des premières manifestations

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.