

Université de Montréal

Implications des spasmes infantiles sur le neurodéveloppement des enfants

Par

Jonathan Y Bitton

Département de Neurosciences

Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de Ph.D.

en Sciences Neurologiques

Août, 2016

© Jonathan Y Bitton, 2016

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Implications des spasmes infantiles sur le neurodéveloppement des enfants

présentée par :

Jonathan Y Bitton

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Dr. Émile Lévy, président-rapporteur

Dr. Lionel Carmant, directeur de recherche

Dr. Florin Amzica, membre du jury

Dr. François Dubeau, examinateur externe

Dr. Stéphanie Fulton, représentante du doyen

Résumé

Le syndrome de West (SW), communément appelé spasmes infantiles (SI), est un trouble épileptique généralement caractérisé par la triade de spasmes infantiles, un modèle d'électroencéphalogramme (EEG) pathognomonique appelé hypsarythmie, et la régression du développement. Alors que des études précédentes ont été en mesure d'obtenir une réponse relativement adéquate par rapport au contrôle des spasmes et la résolution d'hypsarythmie, elles n'ont pas réussi à fournir des options thérapeutiques décisives à l'égard des séquelles neurodéveloppementales souvent associées aux SI.

Notre étude, sur laquelle est basée cette thèse, est la première à utiliser un traitement complémentaire aux médicaments antiépileptiques conventionnels, avec l'intention d'améliorer les résultats neurodéveloppementaux de cette population. Les patients recrutés dans notre essai clinique randomisé (ECR) original ont suivi un protocole de traitement standardisé composé de *vigabatrin* (VGB) comme traitement de première intention pendant deux semaines, suivi de *l'hormone corticotrope* (ACTH) chez les non-répondeurs pour une période de deux autres semaines, et le *topiramate* dans les cas réfractaires. En plus, les patients ont été randomisés pour recevoir soit le traitement expérimental, *flunarizine*, soit un placebo, pendant six mois. Notre ECR multicentrique consistait à recruter et évaluer 68 patients, la plupart suivis à 8 différentes visites sur une période de cinq ans afin de précisément évaluer leurs progrès neurodéveloppementaux. Notre essai clinique a généré trois études principales qui forment le cœur de cette thèse. Dans une première étude, les données cliniques et cognitives des deux premières années

d'évaluation ont été analysées. Les résultats cliniques à court terme indiquent un taux élevé de cessation de spasmes et de l'hypsarythmie. De plus, cette étude rapporte les premiers résultats cognitifs mesurés par le *Bayley Scales of Infant Development* (BSID) et le *Vineland Adaptive Behavior Scale* (VABS).

Notre deuxième étude a essentiellement fourni des données cognitives à plus long terme, 5 ans après le début de son initiation. Les réponses cognitives ont été mesurées par le BSID, le VABS, et aussi par le *Stanford-Binet Intelligence Scale* (SB5) chez les patients ayant un fonctionnement cognitif plus élevé. Une amélioration significative et progressive des fonctions cognitives a été observée, indépendamment de la thérapie adjuvante. Des facteurs de risque cognitifs à long terme ont également été révélés dans cette étude.

Notre dernière étude a essayé d'élucider la relation entre les SI et les troubles du spectre autistique (TSA). Un test de dépistage avec le *Checklist for Autism in Toddlers* (CHAT) a été effectué à 24 mois, et un diagnostic a été obtenu par moyen du *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS) à 30 et 60 mois. L'ADOS a évalué 44 patients, dont 10 ont été diagnostiqués avec TSA. Une description des facteurs de risque associés aux TSA ont été présentés dans cet article.

Enfin, basé sur nos résultats et les informations à ce sujet dans la littérature, nous avons tenté d'élucider les caractéristiques physiopathologiques de la maladie. Une description des mécanismes biologiques sous-jacents impliqués dans le syndrome de West et des

traitements cibles associés ont été présentés. Bien que le traitement complémentaire, le *flunarizine* ne se soit pas avéré être avantageux pour notre cohorte, notre protocole de traitement a tout de même été en mesure de démontrer des résultats cliniques et cognitifs supérieurs dans le sous-groupe de patients avec SI dont l'étiologie est inconnue. Ces résultats, ainsi que l'identification de nouveaux facteurs de risque neurodéveloppementaux potentiels, pourraient être utilisés cliniquement afin d'améliorer le diagnostic et le suivi médical des patients atteints du syndrome de West.

Mots clés :

Spasmes infantiles, syndrome de West, neurodéveloppement, cognition, troubles du spectre autistique, vigabatrin, hormone corticotrope, encéphalopathie épileptique, hypersynergie, quotient de développement.

Abstract

West syndrome (WS), commonly referred to as infantile spasms (IS), is an epileptic disorder usually characterized by the triad of infantile spasms, a pathognomonic electroencephalogram (EEG) pattern called hypsarrhythmia, and developmental regression. While previous treatment studies were able to achieve relatively adequate spasm control and hypsarrhythmia resolution in this population of patients, they have failed to provide conclusive and definite therapeutic options aimed at improving the poor cognitive outcome often associated to IS.

Our study, on which this thesis is based, was the first to use an add-on treatment to conventional antiepileptic drugs, with the intent to improve long-term cognitive outcome in this population. Patients recruited in our original randomized clinical trial (RCT) followed a standardized treatment protocol consisting of vigabatrin (VGB) as first-line treatment for two weeks, followed by adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in non-responders for another two-week period, and topiramate in refractory cases. In addition, patients were randomized to either receive placebo or flunarizine adjunct therapy for six months. Our multi-centric RCT recruited and evaluated 68 patients, most of which were followed at 8 different time points over a five-year period, to precisely evaluate their neurodevelopmental progress.

Our clinical trial generated three main studies which comprise the core of this thesis. In a first study, clinical and cognitive data from the first two years were analyzed. Spasm arrest

and hypsarrhythmia resolution were the short-term clinical endpoint measures, while the Vineland Adaptive Behavior Scale (VABS) and Bayley Scales of Infant Development (BSID) were used as cognitive outcome measures at 2 years. This first study most importantly reports on the superior short-term clinical response rate achieved in our study population. Preliminary cognitive results were also presented in this work.

Our second study essentially presented long-term cognitive data 5 years after the start of the study. Cognitive outcome measures were similar to those used at two years with the addition of the Stanford-Binet Intelligence Scale, Fifth Edition (SB5) for higher functioning patients. Most IS patients, particularly those with no known etiology, displayed a significant and progressive improvement of cognitive functions, irrespective of adjunctive therapy. Risk factors of long term poor cognitive outcome were also revealed in this study.

Our last study tried to understand the relationship between IS and autism spectrum disorders (ASD). Autism was initially screened by means of the Checklist for Autism in Toddlers (CHAT) at 24 months, and formally assessed at the 30- and 60-month follow-up visits using the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS). ADOS was performed in 44 patients, 10 of which were diagnosed with ASD. A description of risk factors associated with an ASD outcome in the IS population were presented in this article.

Finally, based on our study results and in conjunction with literature information on the topic, we attempted to elucidate the pathophysiological characteristics of the disorder. A

conceivable description of the underlying biological mechanisms implicated in West syndrome and associated target treatments were presented. Although our complementary treatment, flunarizine, did not prove to be beneficial in our cohort, our treatment protocol was nonetheless able to demonstrate superior clinical and cognitive outcomes in patients with unknown etiologies. These findings, as well as the identification of new potential neurodevelopmental risk factors, could be used clinically to improve the diagnosis and medical follow-up of patients with West syndrome.

Keywords:

Infantile spasms, West syndrome, neurodevelopmental outcome, cognition, autism spectrum disorders, vigabatrin, adrenocorticotrophic hormone, epileptic encephalopathy, hypsarrhythmia, developmental quotient.

Table des matières:

Résumé.....	iii
Abstract	vi
Liste des tableaux.....	xiii
Liste des Figures	xiv
Liste de documents spéciaux	xv
Liste des sigles	xvi
Liste des sigles (Anglais)	xvii
Remerciements	xviii

Partie I - Introduction générale

1. Aperçu historique.....	2
1.1. Épilepsie générale	2
1.2. Spasmes Infantiles.....	4
2. Terminologie et classification	9
3. Épidémiologie.....	12
3.1. Incidence	12
3.2. Prévalence	12
3.3. Âge à l'apparition des spasmes.....	13
3.4. Le genre.....	13
3.5. Étiologie.....	14
3.6. Taux de mortalité	15
4. Caractéristiques cliniques	16
4.1. Spasmes.....	16
4.2. Électroencéphalographie (EEG).....	17

4.2.1.	Enregistrements intercritiques.....	17
4.2.2.	Enregistrements critiques	19
4.3.	Résultats neurodéveloppementaux à long terme	20
4.3.1.	Délai cognitif.....	20
4.3.1.1.	Facteurs de risques pré-SI	22
4.3.1.2.	Facteurs de risque post-SI	23
4.3.2.	Autisme	25
4.3.3.	Crises épileptiques	25
4.3.4.	Évolution naturelle des SI.....	26
5.	Options thérapeutiques	28
5.1.	Traitements à court terme	29
5.1.1.	Antiépileptiques	29
5.1.1.1.	Vigabatrin	29
5.1.1.2.	ACTH.....	32
5.1.1.3.	Topiramate	34
5.1.1.4.	Pyridoxine.....	34
5.1.1.5.	Combinaisons de thérapies	35
5.1.2.	Diète cétogène	36
5.1.3.	Chirurgie	37
5.1.4.	Considérations étiologiques.....	38
5.2.	Traitements à long terme.....	38
5.2.1.	Traitement antiépileptique	39
5.3.	Événements indésirables	41
5.3.1.	ACTH.....	41
5.3.2.	Vigabatrin	41

6.	Physiopathologie	43
6.1.	Le modèle CRH/stress	44
6.2.	Les modèles N-méthyl-D-aspartate (NMDA)	45
6.3.	Le modèle syndrome de Down	46
6.4.	Le modèle de tétrodoxtine (TTX)	47
6.5.	Les modèles ARX	48
6.6.	Le modèle 'multiple-hit'	50
6.7.	Leçons des modèles animaux.....	51
7.	Introduction à notre étude	53
7.1.	Justification de l'étude	53
7.2.	Étude préliminaire.....	54
7.3.	Objectifs	56
7.3.1.	Objectif principal	56
7.3.2.	Objectifs secondaires	56

Partie II - Présentation d'articles

1.	Article 1	58
2.	Article 2	86
3.	Article 3	120

Partie III - Discussion générale

1.	Aperçu global	153
1.1.	Résultats à court terme.....	154
1.1.1.	Interprétations de résultats à court terme	155
1.1.1.1.	Étiologie.....	155

1.1.1.2.	Type de traitement.....	157
1.1.1.3.	Ordre et délai de traitement.....	159
1.1.1.4.	Polythérapie.....	160
1.1.2.	Récurrence.....	162
1.2.	Résultats à long terme : Cognition.....	163
1.2.1.	Interprétations des résultats à long terme.....	167
1.2.1.1.	Étiologie.....	167
1.2.1.2.	Type de traitement.....	169
1.2.1.3.	Délai de traitement.....	172
1.2.2.	Autres facteurs de risque qui pourraient potentiellement influencer la cognition à long terme.....	176
1.2.2.1.	Présence d'autres types d'épilepsies avant l'apparition des SI.....	177
1.2.2.2.	Présence de retard développemental avant l'apparition de SI.....	178
1.2.2.3.	Le genre.....	179
1.2.2.4.	Âge à l'apparition des SI.....	180
1.2.2.5.	Présence de crises épileptiques suivant l'apparition des SI.....	181
1.2.2.6.	Anomalies dans l'électroencéphalogramme.....	182
1.3.	Résultats à long terme : Autisme.....	183
1.3.1.	Facteurs de risque potentiels.....	185
1.3.1.1.	Étiologie.....	185
1.3.1.2.	Ethnicité.....	188
1.3.1.3.	Anomalies dans l'électroencéphalogramme.....	190
1.4.	Sécurité et innocuité.....	192
2.	Orientation future.....	196
3.	Conclusion.....	201

Liste des tableaux**Article 1**

Table 1. Clinical characteristics of the study population (N = 68)	78
Table 2. Cognitive outcome and behavioral adaptation in relation to clinical characteristics (N=69)	79
Table S1 - Detailed clinical characteristics of study population	82

Article 2

Table 1: Patients characteristics and cognitive evaluations at 60 months	111
Table 2. Patient Clinical data and Cognitive results	113

Article 3

Table 1. ASD outcome in relation to clinical characteristics (N=44)	143
Table 2. Etiology as risk factor for ASD outcome	145
Table S1. Distribution of all focal epileptic discharges post IS treatment for all patients	146

Liste des Figures

Article 1

Figure 1. Flow chart of patients cognitively evaluated at 24 months	84
Figure 2. Response to treatment	85

Article 2

Figure 1. Flow chart of patients cognitively evaluated at 60 months	116
Figure 2 (A-D). Comparison of flunarizine and placebo in the whole cohort (A&B) and in non-identified etiology (NIE) patients (C&D)	117
Figure 3 (A-F). Pre-IS risk factors: Etiology (A&B), pre-IS seizures (C&D) and pre-IS developmental delay (E&F)	118
Figure 4 (A-F). Post-IS risk factors: Post-spasm seizures (A&B) and electroencephalography (C & D)	119

Article 3

Figure 1. Flow chart of patients evaluated for ASD with either the CHAT or the ADOS	147
Figure 2. Post-diagnosis epileptiform activity in the 4 cerebral lobes	148
Figure 3. Quantitative EEG improvement over time	149
Figure 4. Difference of cognitive scores between each evaluation	150
Supplemental Figure 1. Cognitive scores at each evaluation	151

Liste de documents spéciaux

Annexe A. Lettre originale du Dr. West au Lancet	216
Annexe B. American Academy of Neurology evidence classification scheme for a therapeutic article	219
Annexe C. Article sur l'efficacité et la tolérabilité du vigabatrin	221

Liste des sigles

AEC = avant l'ère commune

ACTH = hormone corticotrope

Ca²⁺ = Calcium

ECR = essai clinique randomisé

EEG = électroencéphalogramme (EEG)

EMIH = Encéphalopathie Myoclonique Infantile avec Hypsarythmie

HGC = hybridation génomique comparative

HHS = hypothalamo-hypophyso-surrénalien

IRM = imagerie par résonance magnétique

NF1 = neurofibromatose de type 1

NMDA = acide N-méthyl-D-aspartique

QD = quotient de développement

SI = spasmes infantiles

STB = sclérose tubéreuse de Bourneville

SW = syndrome de West

TDM = tomodensitométrie

TEP = tomographie par émission de positons

TSA = troubles du spectre autistique

VB₆ = Vitamine B₆

VGB = vigabatrin

VPA = valproate de sodium

Liste des sigles (Anglais)

AAN = *American Academy of Neurology*

ARX = *Aristaless-related homeobox*

ADOS = *Autism Diagnostic Observation Schedule*

BSID = *Bayley Scales of Infant Development*

CHAT = *Checklist for Autism in Toddlers*

CNS = *Child Neurology Society*

EDR = *Electrodecremental responses*

FDA = *Food and Drug administration*

GIRK2 = *G-protein–coupled inwardly rectifying potassium-channel subunit 2*

HWIS = *hypsarrhythmia without infantile spasms*

ILAE = *International League against Epilepsy*

ISW = *infantile spasms without hypsarrhythmia*

ISWG = *Infantile Spasm Working Group*

mTOR = *mammalian target of rapamycin*

NIH = *National Institutes of Health*

NINDS = *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*

SB5 = *Stanford-Binet Intelligence Scale, fifth edition*

UKISS = *United Kingdom Infantile Spasm Study*

VABS = *Vineland Adaptive Behavior Scale*

WES = *Whole exome sequencing*

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de recherche, Dr. Lionel Carmant, qui m'a orienté tout au long de mes études à la maîtrise et au doctorat. Il m'a transmis ses connaissances et m'a offert sa confiance. Il m'a introduit au vaste monde de la recherche médicale et m'a toujours encouragé à m'exprimer dans ce milieu. Je lui en serai toujours reconnaissant. Merci à un maître et un ami.

Je remercie Dr. Émile Levy et Dr. Florin Amzica qui m'ont parrainé depuis le début de mon doctorat. Chacune de nos rencontres était toujours imbibée de sagesse et de suggestions toujours appréciées. J'étends également mes remerciements au Dr. François Dubeau pour ses conseils soigneux à l'égard de cette thèse. Je remercie aussi Dr. H. Catherine Sauerwein, qui était non seulement une professeure et une collègue admirable, mais surtout une mentore qui a toujours pris de son temps pour me guider dans mon cheminement académique. Je joins à ses remerciements tous mes collègues et amis du laboratoire Carmant avec qui j'ai eu le privilège de partager des moments mémorables.

J'offre mes plus sincères remerciements à mes parents qui ont depuis toujours investi toutes leurs énergies pour favoriser mon épanouissement et ma réussite. Les sacrifices qu'ils ont fait pour moi sont innombrables. Je leur serai à jamais redevable. À papi Maki et mamie Joëlle, merci pour votre soutien et votre encouragement continu. Maintenant un pas de plus vers le prix Nobel !

À Benny, tu as toujours été un grand frère exemplaire qui m'a tracé et facilité la voie, merci. À Mélissa, merci pour ton fidèle et constant soutien à travers les années. À Moshe et Jennifer, on n'aurait pas pu demander mieux que vous pour se joindre au 'clan', merci. À A. Nissim, D. Haim, D. Simha, Akiva et N. Hannah, vous m'offrez tellement sans le savoir. Je suis très fier de vous. Merci.

À Rachel, je ne pourrais jamais te remercier assez pour tout le bien que tu as ajouté dans ma vie. Tu as toujours été là pour m'encourager et me pousser vers tout ce qui est de plus noble dans ce monde. Tu as travaillé tellement dur pour me permettre d'arriver à ce jour. Tu as une part égale dans cette thèse. Merci.

PARTIE 1

Introduction Générale

1. Aperçu historique

1.1. Épilepsie générale

L'épilepsie est une condition qui a été décrite et étudiée depuis plusieurs millénaires. Des anciens textes akkadiens de la région mésopotamienne datant de l'an 2000 AEC semblent représenter les premiers écrits mentionnant ce désordre (Magiorkinis, Sidiropoulou, & Diamantis, 2010). D'autres anciens manuscrits célèbres, tels que le texte juridique babylonien, le Code de Hammourabi (1800 AEC) et le papyrus Edwin Smith, un écrit médical égyptien antique (1700 AEC), font également mention de la maladie (Magiorkinis et al., 2010). Les premiers personnages connus et soupçonnés de souffrir de cette condition incluent le prophète Madianite Bilaam (vers 1300 AEC) et plus tard le roi Saül (environ 1000 AEC), selon certaines interprétations de la Bible (Rosner, 1975). Le Sakikku (1067-1046 avant notre ère), un ancien texte médical babylonien, est le premier manuscrit offrant un compte rendu détaillé de la maladie, décrivant des crises d'épilepsie unilatérales et bilatérales, des crises simples et complexes, le cri épileptique, l'aura épileptique et d'autres caractéristiques cliniques de la maladie (Magiorkinis et al., 2010).

Les savants de ces époques antiques croyaient que l'épilepsie était due à des causes d'origines divine ou surnaturel. En effet, cette condition était habituellement traitée avec des incantations, des rituels et des amulettes contre le 'mauvais œil' par les médecins praticiens de l'époque (ILAE, 2005; Magiorkinis et al.; Obladen, 2014).

Historiquement, les nourrissons atteints d'épilepsie étaient généralement méprisés et

isolés de la communauté (Obladen, 2014). Le *Corpus Hippocraticum* daté de l'an 500 AEC et attribué à Hippocrate, est le premier manuscrit connu s'opposant à cette croyance commune et présentant une explication scientifique de la maladie. Dans *de morbo sacro*, une des œuvres du corpus, l'auteur décrit plutôt un désordre médical traitable prenant source au cerveau (Hippocrates, 1962).

« Voici ce qu'il en est de la maladie dite sacrée : elle ne me paraît avoir rien de plus divin ni de plus sacré que les autres, mais la nature et la source en sont les mêmes que pour les autres maladies... La vérité est que le cerveau est la cause de cette affection, comme des autres très-grandes maladies. » (Page 364)

Malgré la tentative d'Hippocrate de démystifier l'épilepsie, la démonologie restera l'explication privilégiée jusqu'au 18^{ème} siècle (ILAE, 2005). Ce ne sera seulement qu'au milieu du 19^{ème} siècle, que le premier médicament antiépileptique efficace, le bromure, sera suggéré par Charles Locock, suivi du premier traitement moderne, le phénobarbital, un demi-siècle plus tard, en 1912 (Brodie, 2010). Depuis, le développement de modèles animaux, a conduit à l'élaboration de dizaines d'autres traitements antiépileptiques (Anderson & Moor, 2010).

1.2. Spasmes Infantiles

Le syndrome de West (SW), aussi connu sous le nom de spasmes infantiles (SI), a été présenté pour la première fois à la communauté scientifique dans la revue médicale *The Lancet*, en 1841 (West, 1841). L'auteur de cette publication était le Dr. William James West, qui en fait, décrivait l'état médical de son propre fils, James Edwin West (West, 1841) (Annexe A).

William James West est né en Angleterre en 1793 ou 1794 (Lux, 2001). Après avoir poursuivi des études de médecine il fut admis en tant que membre du Collège Royal des Chirurgiens en Février 1815 (Lux, 2001). William a épousé Mary Halsey Dashwood en Juin 1828 et ensemble, ils ont eu une fille et deux fils, dont le dernier, James Edwin West, est né en 1840 (Pies & Beardsmore, 1990). Les premiers symptômes de James sont apparus quand il avait quatre mois. Sept mois plus tard, après que le Dr William West eût épuisé toutes les tentatives thérapeutiques qui lui étaient connues, il fit appel à la communauté médicale pour l'aider à trouver un régime de traitement adéquat pour son fils (Duncan, 2001; West, 1841). Sa lettre au *Lancet* a été écrite le 26 Janvier, 1841 et a été publiée le 13 Février, 1841, correspondant au premier anniversaire de naissance de James Edwin (Lux, 2001; West, 1841). Mary, l'épouse de William, a de son côté également noté une description minutieuse des symptômes et de l'évolution du désordre de son fils dans son journal personnel (Lux, 2001). Vers 1845, six mois après la mort de son mari, Mary a donné son journal privé à William Newnham, un médecin intéressé par la condition de

James, qui a plus tard publié les détails cliniques de la maladie de James basés sur les écrits de Mary (Newnham, 1849). C'est grâce à ces deux écrits, la lettre du Dr. William West au *Lancet* et les mémoires de Mary Dashwood transcrites par le Dr. Newnham, que l'histoire de James, ses symptômes et son pronostic, ont été rendus publiques et reconnus comme étant le premier cas documenté de spasmes infantiles (Lux, 2001).

La lettre de West contient une description détaillée de l'état de son fils, et reflète à la fois l'objectivité d'un médecin et la douleur d'un père (West, 1841) :

«The child is now near a year old; was a remarkably fine, healthy child when born, and continued to thrive till he was four months old. It was at this time that I first observed slight bobbings of the head forward, which I then regarded as a trick, but were, in fact, the first indications of disease; for these bobbings increased in frequency, and at length became so frequent and powerful, as to cause a complete heaving of the head forward towards his knees, and then immediately relaxing into the upright position...these bowings and relaxings would be repeated alternately at intervals of a few seconds, and repeated from ten to twenty or more times at each attack, which attack would not continue more than two or three minutes; he sometimes has two, three, or more attacks in the day; they come on whether sitting or lying; just before they come on he is all alive and in motion, making a strange noise, and then all of a sudden down goes his head and upwards his knees; he then appears frightened and screams out: at one time he lost flesh, looked pale

and exhausted...he neither possesses the intellectual vivacity or the power of moving his limbs, of a child of his age; he never cries at the time of the attacks, or smiles or takes any notice, but looks placid and pitiful...» (Page 724)

À l'âge de six mois la situation de James s'est aggravée lorsqu'il a commencé à éprouver 50 à 60 crises par jour, les attaques de James étaient presque continues depuis leurs premières apparitions à l'âge de quatre mois jusqu'à son premier anniversaire. (West, 1841):

«...the bowing convulsions continued every day, without intermission, for seven months; he had then an interval of three days free; but, on the fourth day, the convulsions returned, with this difference, instead of bowing, he stretched out his arms, looked wild, seem to lose all animation, and appeared quite exhausted. »
(Page 725)

Les spasmes se sont finalement arrêtés peu de temps après que James ait eu trois ans bien qu'il eut encore quelques convulsions. À l'âge de quatre ans, il commença à bouger et manger de façon indépendante et à développer une bonne compréhension du langage, sans pour autant communiquer (Lux, 2001). La documentation du Dr. West de crises fréquentes de 'rire idiot', et 'roulages de la tête' combinée avec son enchantement pour la musique et les 'couleurs gaies', ont conduit plusieurs chercheurs à soupçonner que James

a aussi développé des traits autistiques à la suite des spasmes (Lux, 2001; Paciorkowski, Thio, & Dobyns, 2011).

En 1848, James a été envoyé à Park House, un 'asile pour idiots' où il avait la réputation d'être un garçon heureux et en bonne santé, pour qui l'équipe médicale avait beaucoup 'd'espoir' (Newnham, 1849). Suite à la fermeture de l'asile cinq ans plus tard, James a dû être transféré à l'asile royal d'Earlswood, où en 1858, John Langdon Down (devenu célèbre pour sa description du syndrome de Down) a été nommé directeur médical (Lux, 2001). James est mort quelques années plus tard le 26 Septembre 1860, à l'âge de 20 ans. Une autopsie effectuée par Langdon Down a conclu qu'une tuberculose était responsable de sa mort (Lux, 2001). L'absence de commentaires de Down sur les anomalies du cerveau ont conduit certains chercheurs à spéculer que James avait une forme idiopathique de spasmes infantiles (Lux, 2001).

Au cours des 100 prochaines années, quelques dizaines de rapports médicaux sur le SW ont été publiés, essentiellement décrivant des cas semblables à celui décrit par Dr. West en 1841 (H. Gastaut & Poirier, 1964). Ce n'est que dans les années 1950 que de majeures percées à l'égard de cette condition ont été faites. En 1952, Gibbs et Gibbs ont décrit pour la première fois les caractéristiques électrophysiologiques hypsarythmiques enregistrées sur l'électroencéphalogramme (EEG) généralement associées aux spasmes infantiles (F. A. Gibbs & Gibbs, 1952). Six ans plus tard, en 1958, Sorel et Dusaucy-Bauloye ont dévoilé le premier traitement efficace pour les SI, l'hormone corticotrope, l'adrénocorticotrophine

(ACTH), qui a réussi à contrôler les spasmes chez plusieurs patients (Sorel & Dusaucy-Bauloye, 1958). Depuis, plusieurs autres options thérapeutiques ont été évaluées et approuvées pour le traitement des spasmes infantiles (Go et al., 2012).

L'introduction de la surveillance EEG-vidéo dans l'étude des spasmes infantiles dans les années 1970, a pour la première fois permis d'analyser quantitativement les différentes caractéristiques électrophysiologiques de ce désordre (Frost, Hrachovy, Kellaway, & Zion, 1978). La tomodensitométrie (TDM), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomographie par émission de positons (TEP) développées dans les années 1970 et 1980, ont permis de caractériser les diverses anomalies du cerveau associées aux SI préalablement indétectables (Hrachovy & Frost, 2003). Ces données ont été utiles pour l'amélioration du diagnostic du SW en identifiant l'étiologie spécifique associée, mais ont aussi servi pour fournir des éclaircissements sur les mécanismes physiopathologiques sous-jacents de ce trouble (Hrachovy & Frost, 2003). Plus récemment, les tests génétiques tel que l'hybridation génomique comparative (HGC) ou le séquençage de l'exome (WES), sont devenus plus répandus et aident à améliorer le diagnostic du SW (Michaud et al., 2014; Paciorkowski, Thio, & Dobyns, 2011).

2. Terminologie et classification

Depuis sa première apparition dans le *Lancet* au 19^{ème} siècle, la terminologie du désordre lié aux spasmes épileptiques a connu plusieurs permutations. Au moins 76 synonymes différents ont été enregistrés dans la littérature pour décrire cette condition, y compris les appellations : '*massive spasms*', '*bending spasms*', '*salaam spasms*', '*nodding convulsions*' et '*lightning fits*' (Hrachovy & Frost, 2003). En 1960, lorsque Henri Gastaut, fondateur de la division française de la Ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE), a organisé le 9^{ème} Colloque de Marseille, le terme syndrome de West a été officiellement présenté et adopté (H. Gastaut, Roger, Soulayrol, & Pinsard, 1964).

« C'est pourquoi, dans la suite de l'ouvrage et sans préjuger de l'avenir, nous parlerons d'Encéphalopathie Myoclonique Infantile avec Hypsarythmie' pour désigner l'affection en cause et nous utiliserons le sigle : EMIH, excepté lorsque nous nous référerons à l'aspect historique du problème, où nous parlerons alors de syndrome de West. » (Page 19)

À partir de ce congrès, les termes 'syndrome de West' et 'Spasmes Infantiles' furent le plus souvent utilisés, de façon interchangeable, pour décrire le désordre (Wong & Trevathan, 2001). Cette appellation double pour un même désordre a généré de la confusion dans la littérature, d'autant plus que le terme 'spasmes infantiles' était utilisé pour désigner à la fois le syndrome général associé aux spasmes, et à la fois le type de

crise épileptique (Wong & Trevathan, 2001). Cette ambiguïté a poussé l'ILAE à consacrer un atelier spécial en 1991 désigné à mieux définir la terminologie associée à ce désordre (ILAE, 1992). Lors de cette rencontre, les experts ont proposé que les termes 'spasmes' ou 'spasmes épileptiques' soient utilisés pour décrire le type de crise épileptique, et que 'spasmes infantiles' et 'syndrome de West' servent à représenter le syndrome épileptique en général (Dulac O, 1994). Par ailleurs, certains ont suggéré que le terme 'syndrome de West' soit réservé seulement pour les patients démontrant de l'hypsarythmie accompagnant leurs spasmes épileptiques, alors que 'spasmes infantiles' devrait être utilisé plus généralement pour décrire les différentes variétés de syndromes épileptiques qui impliquent des spasmes épileptiques (Wong & Trevathan, 2001). Ces recommandations ont généralement été retenues par la communauté scientifique internationale.¹

La terminologie étiologique associée aux spasmes infantiles a également causé de la confusion dans la littérature. Pendant longtemps, les termes symptomatiques, cryptogéniques et idiopathiques ont été utilisés pour décrire l'étiologie associée aux SI, sans pour autant être bien définis (Wong & Trevathan, 2001). Le groupe symptomatique incluait traditionnellement des patients avec des étiologies connues bien que certaines études antérieures englobaient aussi dans cette catégorie des patients sans étiologies

¹ Puisque tous les patients de notre étude démontraient aussi de l'hypsarythmie, ce manuscrit utilisera les termes 'spasmes infantiles' et 'syndrome de West', ainsi que leurs acronymes correspondants 'SI' et 'SW', de manière interchangeable pour décrire ce désordre.

identifiables mais ayant un retard de développement (Wong & Trevathan, 2001). Les termes idiopathiques et cryptogéniques, représentant des patients avec une étiologie inconnue et un pronostic plus favorable, ont aussi souvent été interchangeés (Wong & Trevathan, 2001). Par conséquent, les rencontres de l'ILAE en 1989 et 1992 avaient comme but de clairement définir la classification et la terminologie étiologique associée aux SI (ILAE, 1992). Suite à ces réunions, le terme 'symptomatique' fut réservé pour les patients ayant une étiologie connue seulement, 'cryptogénique' pour ceux ayant une étiologie indétectable et 'idiopathique' pour ceux ayant un examen neurologique et développemental normal au début de l'apparition des spasmes ainsi qu'une absence d'anomalies focales épileptiformes sur l'EEG (ILAE, 1992). Dernièrement, la reclassification des termes étiologiques de l'ILAE en 2010, a présenté les termes 'génétique, structural/métabolique et inconnu', pour définir les 3 nouveaux groupes étiologiques (Berg et al., 2010).² Le groupe 'inconnu' pourrait inclure des patients avec une mutation génétique probable non détectée (Berg et al., 2010). Dans le but d'améliorer le diagnostic et les traitements, un rapport de l'ILAE en cours de complétion, cherche à étendre ces 3 groupes étiologiques en six catégories: génétique, structurale, métabolique, immunitaire, infectieuse et inconnue (Nelson, 2015).

² Ce manuscrit se basera sur la plus récente terminologie de l'ILAE. Les termes tels que 'inconnu', 'non identifié' ou 'indéterminé' remplaceront les catégories 'idiopathique' et 'cryptogénique', et le terme 'symptomatique' englobera les étiologies génétiques, structurales et métaboliques.

3. Épidémiologie

3.1. Incidence

L'incidence des spasmes infantiles varie selon les études de 2 à 5 cas par 10 000 naissances (Cowan & Hudson, 1991; Luthvigsson, Olafsson, Sigurthardottir, & Hauser, 1994; Rantala & Putkonen, 1999; R. Riikonen & Donner, 1979; Sidenvall & Eeg-Olofsson, 1995; Trevathan, Murphy, & Yeargin-Allsopp, 1999). Certains considèrent que le taux d'incidence est indépendant de l'emplacement géographique (Wong & Trevathan, 2001) tandis que d'autres ont suggéré un taux d'incidence plus élevé dans les régions nordiques (Rantala & Putkonen, 1999; Shields et al., 1988; Sidenvall & Eeg-Olofsson, 1995). Selon ces études scandinaves, il reste à déterminer si l'incidence élevée est due à des causes génétiques ou plutôt à des influences environnementales (Hrachovy & Frost, 2003).

3.2. Prévalence

Une étude a rapporté une prévalence de spasmes infantiles estimée à 2 par 10 000 enfants âgés de 10 ans (Cowan, Bodensteiner, Leviton, & Doherty, 1989). Le taux de prévalence plus faible que celui d'incidence s'explique surtout par le développement de spasmes infantiles vers d'autres types de crises (Dulac, 2001), et le taux de mortalité relativement élevé associé aux SI (Wong & Trevathan, 2001). Un taux de prévalence plus élevé dans les régions nordiques a également été suggéré dans certaines études (Hrachovy & Frost, 2003).

3.3. Âge à l'apparition des spasmes

Plus de 90% des patients atteints de spasmes infantiles sont diagnostiqués au cours de leur première année de vie (Hrachovy & Frost, 2003; Pellock et al., 2010; Wong & Trevathan, 2001), surtout entre l'âge de 4 et 6 mois (Cohen-Sadan et al., 2009; Cowan & Hudson, 1991; Djuric, Kravljanc, Tadic, Mrljes-Popovic, & Appleton, 2014; Dulac, 2001; Jeavons, Bower, & Dimitrakoudi, 1973; Koo, Hwang, & Logan, 1993; J. Lee, Lee, Yu, & Lee, 2013; Lombroso, 1983; Primec, Stare, & Neubauer, 2006; R. Riikonen, 1982; Sidenvall & Eeg-Olofsson, 1995). Au moins une étude a montré deux pics d'incidences plus élevées correspondant à 3-5 mois et 6-8 mois (Kurokawa et al., 1980). Les spasmes infantiles commencent rarement à un âge inférieur à deux semaines ou supérieur à 18 mois (Cowan & Hudson, 1991; Dulac, 2001), bien que certaines exceptions aient été notées (Kurokawa et al., 1980; Lombroso, 1983; Lux et al., 2005; Rantala & Putkonen, 1999).

3.4. Le genre

Certaines études suggèrent une prédominance masculine significative (Cohen-Sadan et al., 2009; Dulac, 2001; Hrachovy & Frost, 2003; Jeavons et al., 1973; Wong & Trevathan, 2001), ou légère chez les patients avec le SW (R. Riikonen & Donner, 1979; Sidenvall & Eeg-Olofsson, 1995), ou une prédominance masculine que chez les patients avec une étiologie symptomatique (Koo et al., 1993; Lombroso, 1983). Cependant, de nombreuses autres études ne démontrent pas de différence basée sur le sexe (Kurokawa et al., 1980;

Matsumoto et al., 1981; Rantala & Putkonen, 1999; Sharma & Vishwanthan, 2008; Trevathan et al., 1999), et certains investigateurs suggèrent que la prépondérance masculine observée dans plusieurs études est simplement le reflet du plus grand nombre de garçons participant aux études de SW et qu'en réalité les deux sexes sont affectés de la même manière (Hrachovy & Frost, 2003).

3.5. Étiologie

Plus de 200 étiologies structurales, métaboliques, ou génétiques ont été associées aux spasmes infantiles (Frost & Hrachovy, 2005; Kossoff, 2010). Les étiologies sont souvent subdivisées en 3 catégories : prénatales, périnatales, et postnatales. Les causes prénatales comprennent les infections intra-utérines, des malformations du développement cortical, des syndromes neurocutanés, des troubles métaboliques et des anomalies génétiques ou chromosomiques. Le groupe périnatal se compose principalement d'encéphalopathie hypoxique-ischémique et de traumatismes obstétricaux (Wong & Trevathan, 2001). Les étiologies postnatales comprennent les infections, traumatismes, insultes hypoxiques-ischémiques et tumeurs (Wong & Trevathan, 2001).

Les nouvelles techniques en neuroimagerie ainsi que l'utilisation de récentes techniques de diagnostic génétiques, ont augmenté le rendement de détection de cas symptomatiques de plus de 20% (Cohen-Sadan et al., 2009; Michaud et al., 2014; Trasmonte & Barron, 1998). En effet, au début des années 1980, les étiologies

symptomatiques représentaient environ 45-60% des cas de SW (Kurokawa et al., 1980; Lombroso, 1983; Matsumoto et al., 1981), tandis que des études plus récentes ont atteint un taux de 70-85% (Cohen-Sadan et al., 2009; Kossoff, 2010; Rantala & Putkonen, 1999; Sidenvall & Eeg-Olofsson, 1995). Les patients sans étiologie connue représentent maintenant une proportion relativement plus faible, estimée à 15-30%, des cas de SW (Cohen-Sadan et al., 2009; Kossoff, 2010; Rantala & Putkonen, 1999; Sidenvall & Eeg-Olofsson, 1995), et sont généralement soupçonnés d'avoir des origines génétiques encore indétectables (Michaud et al., 2014).

3.6. Taux de mortalité

Le taux de mortalité associé aux spasmes infantiles est estimé à 10 à 20% dans la plupart des études (Darke et al., 2010; Hrachovy & Frost, 2003; Matsumoto et al., 1981; R. Riikonen, 1982; Trevathan et al., 1999), un taux provenant majoritairement du sous-groupe symptomatique (Djuric et al., 2014; Hrachovy & Frost, 2003; Jeavons et al., 1973; R. Riikonen, 1996). Toutefois, une étude ayant suivi 214 patients finlandais jusqu'à l'âge adulte de 35 ans, a rapporté un taux de mortalité de 31% chez ces patients, dont le tiers est décédé avant l'âge de 3 ans et presque tous les autres avant l'âge de vingt ans (R. Riikonen, 1996). Les décès chez les patients atteints de SI sont surtout dus à des infections (R. Riikonen, 1996; Wong & Trevathan, 2001).

4. Caractéristiques cliniques

4.1. Spasmes

En 1979, Kellaway et al. ont présenté la première analyse quantitative des caractéristiques des spasmes associés au SW (Kellaway, Hrachovy, Frost, & Zion, 1979). Les spasmes sont généralement constitués de brèves contractions musculaires impliquant le cou, le tronc et les extrémités, de manière bilatérale et symétrique. Ils sont classés en trois catégories: fléchisseurs, extenseurs et mixtes (fléchisseurs et extenseurs) (Hrachovy & Frost, 2003; Kellaway et al., 1979; Wong & Trevathan, 2001).

L'activité musculaire d'un spasme individuel se compose de deux parties: une première composante phasique d'une durée inférieure à 2 s, suivie d'une composante tonique plus soutenue, moins intense, pouvant durer jusqu'à 10 s (Kellaway et al., 1979; Pavone, Striano, Falsaperla, Pavone, & Ruggieri, 2014). Chez certains nourrissons, la phase tonique peut être absente (Pellock et al., 2010). Les spasmes épileptiques ont tendance à se produire en bouffées de deux à plus de 100 spasmes d'une durée de 1 à plus de 10 min par bouffée (Hrachovy & Frost, 2003; Kellaway et al., 1979; Pellock et al., 2010; West, 1841). Les patients peuvent avoir des dizaines de bouffées de spasmes et plusieurs centaines de spasmes à chaque jour (Wong & Trevathan, 2001). Moins souvent, les spasmes peuvent se produire isolément plutôt qu'en groupe, une variante de spasmes connue sous l'appellation *infantile spasms single-spasm variant (ISSV)* (Pavone et al., 2014).

Les spasmes se produisent à peu près à la même fréquence en journée ou la nuit et se présentent fréquemment à l'éveil (Horita, 2001; Hrachovy & Frost, 2003; Kellaway et al., 1979; Wong & Trevathan, 2001). Certains enfants éprouvent de l'irritabilité ou de l'hyporéactivité transitoire après que les spasmes se soient atténués (Pavone et al., 2014). Les spasmes peuvent être de nature asymétrique (ex. hémicorps) ou impliquer des contractions isolées du cou ou des muscles abdominaux entraînant des hochements de tête subtiles ou des légers mouvements du tronc (Wong & Trevathan, 2001). D'autres manifestations cliniques des spasmes peuvent inclure des mouvements oculaires anormaux, ou des modifications de la respiration et du rythme cardiaque, l'hypersudation et le larmoiement (Wong & Trevathan, 2001). Ces manifestations cliniques plus subtiles rendent le diagnostic souvent plus difficile pour les cliniciens, et d'autant plus pour les parents (Hrachovy & Frost, 2003; Lux & Osborne, 2004; Napuri, E, Dulac, Chaperon, & Riou, 2010; Pellock et al., 2010).

4.2. Électroencéphalographie (EEG)

4.2.1. Enregistrements intercritiques

La manifestation épileptique intercritique la plus commune associée au syndrome de West est appelée hypsarythmie (F. A. Gibbs & Gibbs, 1952; Wong & Trevathan, 2001). Cependant, les spasmes épileptiques ont été rapportés chez des patients avec SI qui ne comprennent pas d'hypsarythmie (Caraballo et al., 2011; Donat & Wright, 1991; Pavone et al., 2014) chez près d'un tiers des patients (Dulac, 2001). En revanche, l'hypsarythmie

n'est pas spécifique aux spasmes infantiles et peut être associée à d'autres conditions non-épileptiques (Friedman & Pampiglione, 1971; Lux & Osborne, 2004). Dans de tels cas, on parlera de *infantile spasms without hypsarrhythmia (ISW)* ou bien de *hypsarrhythmia without infantile spasms (HWIS)* (Pavone et al., 2014).

L'Hypsarythmie a été caractérisée pour la première fois par Gibbs et Gibbs dans les années 1950.

“...random high voltage slow waves and spikes. These spikes vary from moment to moment, both in location and duration. At times they appear to be focal, and a few seconds later they seem to originate from multiple foci. Occasionally, the spike discharge becomes generalized, but it never appears as a rhythmically repetitive and highly organized pattern that could be confused with a discharge of the petit mal variant type. The abnormality is almost continuous, and in most cases it shows as clearly in the waking as in the sleeping record...” (F. A. Gibbs & Gibbs, 1952)

Cette description résume les caractéristiques chaotiques, asynchrones et dynamiques de l'hypsarythmie. Ces caractéristiques électrophysiologiques sont le plus fréquemment observées lors du sommeil à ondes lentes, ensuite lors des périodes d'éveils, et ne se produisent presque pas pendant le sommeil paradoxal (Hrachovy, Frost, & Kellaway, 1984; Watanabe, Negoro, Aso, & Matsumoto, 1993). L'hypsarythmie apparaît habituellement au cours de la petite enfance et disparaît complètement vers l'âge de cinq ans (Hrachovy & Frost, 2003; Wong & Trevathan, 2001).

Certaines variations du modèle classique d'hypsarythmie ont été décrites et étiquetées 'hypsarythmie modifiée' (Hrachovy et al., 1984). Ces variantes peuvent inclure une augmentation de la synchronisation inter-hémisphérique, des épisodes d'atténuation d'amplitude, la présence d'un foyer constant épileptiforme et une hypsarythmie asymétrique. Étant donné l'abondance relative de ces types d'hypsarythmie et le fait qu'il ne sont pas nécessairement des dérivés du modèle hypsarythmique classique (Hrachovy & Frost, 2003; Wong & Trevathan, 2001), l'ILAE a conclu que le terme 'hypsarythmie modifiée' ne devrait plus être utilisé, et que les caractéristiques atypiques devraient simplement être précisées le cas échéant (ILAE, 1992).

Bien que l'hypsarythmie et ses variantes soient les plus fréquemment observées sur l'EEG en association avec les spasmes infantiles, d'autres représentations intercritiques peuvent se produire. Ceux-ci peuvent inclure des pointes focales ou multifocales ou des rythmes d'activités électriques anormalement lents ou rapides, qui peuvent apparaître individuellement ou en combinaisons. Dans certains cas rares, l'EEG peut être normal, mais il est tout à fait probable que dans de tels cas, l'hypsarythmie était présente à un moment donné du désordre (Hrachovy & Frost, 2003).

4.2.2. Enregistrements critiques

Les corrélats EEG critiques des spasmes épileptiques ont été étudiés en détail grâce à la surveillance d'EEG-vidéo (Fusco & Vigeveno, 1993; Kellaway et al., 1979). Un premier

rapport à ce sujet a décrit 11 différents types d'enregistrements associés aux SI (Kellaway et al., 1979). Les réponses décrémentationnelles, *electrodecremental responses (EDR)*, représentent la caractéristique critique la plus courante, survenant dans plus de 70% des cas enregistrés (Hrachovy & Frost, 2003; Wong & Trevathan, 2001). Par contre, aucune corrélation entre les différents types d'enregistrements critiques à l'EEG et le comportement clinique des patients avec SI n'a pu être établie (Hrachovy & Frost, 2003).

4.3. Résultats neurodéveloppementaux à long terme

4.3.1. Délai cognitif

La troisième composante traditionnellement incluse dans la triade définissant le syndrome de West, en plus des spasmes cliniques et des enregistrements hypsarythmiques, est la régression neurodéveloppementale (Pellock et al., 2010). Un retard cognitif se produit chez plus de 80% des patients atteints de spasmes infantiles (Hrachovy & Frost, 2003; Jeavons et al., 1973; Koo et al., 1993; Kurokawa et al., 1980; Matsumoto et al., 1981; R. Riikonen, 1982, 1996; Sidenvall & Eeg-Olofsson, 1995; Trevathan et al., 1999), dont jusqu'à la moitié de ces cas sont considérés graves (Jeavons et al., 1973; R. Riikonen, 1982; Trevathan et al., 1999). Des études longitudinales ont démontré que seulement 1 sur 6 à 8 patients avec SW sont plus tard scolarisés dans des établissements d'enseignement régulier (Jeavons et al., 1973; Matsumoto et al., 1981; R. Riikonen, 1982), et moins de 5% de cette population se marient et ont des enfants (R. Riikonen, 1996). Plus récemment, le groupe West Delphi a suggéré de supprimer la composante cognitive comme

caractéristique déterminante du SW en raison des difficultés d'évaluations du développement chez les nourrissons (Lux & Osborne, 2004). Néanmoins, un rapport cognitif approprié au moment du diagnostic demeure important en raison de son association avec les résultats développementaux subséquents (Lux & Osborne, 2004).

De nombreuses études ont tenté de révéler les facteurs cliniques associés à un pronostic favorable ou néfaste chez les patients avec SW. Ces marqueurs de risque peuvent généralement être divisés en deux catégories ; les facteurs potentiels présents avant l'apparition des spasmes et ceux qui se manifestent subséquemment. Les facteurs pré-SI couramment analysés incluent le sexe, l'âge, la présence d'une étiologie symptomatique, le retard mental ou la présence d'autres types de crises. D'autre part, les facteurs post-SI peuvent inclure le type et le délai de traitement, les résultats à l'EEG et l'évolution des spasmes épileptiques vers d'autres types de crises. Bien que certaines études aient tenté de dévoiler les risques associés à un déclin cognitif, elles présentent souvent des résultats contradictoires. Ces résultats peu concluants sont attribués à l'hétérogénéité des différents protocoles de traitement utilisés, des diverses évaluations cognitives impliquées, et le nombre relativement faible d'enfants analysés dans chaque étude (Hrachovy & Frost, 2003). Un sommaire des facteurs de risques potentiellement associés à un délai neurodéveloppemental sera présenté dans cette section.³

³ Les données disponibles au début de notre étude sont présentées dans cette section. Une revue de littérature plus récente à l'égard des facteurs de risque cliniques sera abordée dans la discussion générale.

4.3.1.1. Facteurs de risques pré-SI

Le facteur prédictif de risque cognitif à long terme le plus reconnu et universellement accepté est l'étiologie (Glaze, Hrachovy, Frost, Kellaway, & Zion, 1988; Hrachovy & Frost, 2003; Jeavons et al., 1973; Koo et al., 1993; Matsumoto et al., 1981; Rantala & Putkonen, 1999; R. Riikonen, 1982, 1996; Sidenvall & Eeg-Olofsson, 1995; Wong & Trevathan, 2001). Les patients sans étiologie connue associée à leurs spasmes épileptiques ont une probabilité de 30-50% d'avoir des retards développementaux comparativement à environ 85-100% des patients du groupe symptomatique (Glaze et al., 1988; Koo et al., 1993; Rantala & Putkonen, 1999; Sidenvall & Eeg-Olofsson, 1995). Certains ont suggéré que des étiologies spécifiques comme la neurofibromatose, le syndrome de Down, la leucomalacie périventriculaire et l'hypoglycémie néonatale sont l'exception à cette règle, démontrant des résultats cognitifs relativement meilleurs (Wong & Trevathan, 2001).

D'autres facteurs pré-spasmodiques, tels que la présence de retard mental (Matsumoto et al., 1981; R. Riikonen, 1982, 1996; Wong & Trevathan, 2001), ou la présence d'autres types de crises (Hrachovy & Frost, 2003; Jeavons et al., 1973; R. Riikonen, 1982; Wong & Trevathan, 2001), sont soupçonnés d'avoir un effet négatif sur la cognition. Cependant, certains n'ont pas remarqué de tels effets (Matsumoto et al., 1981).

Un âge plus précoce d'apparition de spasmes, autour de 3-4 mois, a été associé à un risque plus élevé de retard cognitif (Jeavons et al., 1973; Lombroso, 1983; R. Riikonen,

1982; Wong & Trevathan, 2001). Cependant, une quantité comparable d'études n'a démontré aucun effet de l'âge du début des spasmes sur le développement cognitif (Glaze et al., 1988; Kurokawa et al., 1980; Matsumoto et al., 1981). Aussi, le genre n'a pas été identifié comme facteur de risque lié aux troubles cognitifs (Matsumoto et al., 1981).

4.3.1.2. Facteurs de risque post-SI

Une présence prolongée de spasmes, que ce soit en raison d'un retard de diagnostic ou de traitement des spasmes épileptiques, a aussi été associée à un pronostic inférieur à long terme (Jeavons et al., 1973; Koo et al., 1993; R. Riikonen, 1982, 1996; Wong & Trevathan, 2001). Certaines études ne démontrent pas d'avantages liés à une cessation de spasmes précoce (Askalan et al., 2003; Glaze et al., 1988; Jeavons et al., 1973; Lombroso, 1983) tandis que d'autres l'observent seulement chez les patients sans étiologies identifiables (Kivity et al., 2004; Lombroso, 1983; Matsumoto et al., 1981). Le rapport autoritaire de l'*American Academy of Neurology* et du *Child Neurology Society* (AAN/CNS) sur les spasmes infantiles, a conclu que les preuves de bienfaits dus aux traitements précoces étaient 'contradictoires' et 'insuffisantes' (Mackay et al., 2004).

Une réponse positive au traitement hormonal, ACTH, a été associée à un meilleur pronostic dans certaines études (Koo et al., 1993; R. Riikonen, 1982, 1996). Par contre, la majorité des essais cliniques n'ont pu démontrer une différence d'efficacité entre l'ACTH et les autres traitements évalués (Glaze et al., 1988; Hrachovy, Glaze, & Frost, 1991;

Jeavons et al., 1973; Kurokawa et al., 1980; Matsumoto et al., 1981). L'AAN/CNS considère qu'il n'y a pas assez de preuves pour endosser un traitement plus qu'un autre pour améliorer les effets cognitifs à long terme (Mackay et al., 2004). Des études évaluant des doses d'ACTH plus élevées n'ont soit démontré aucun bienfaits (R. Riikonen, 1982) ou soit démontré certains bienfaits limités au sous-groupe de patients sans étiologies connues (Kivity et al., 2004).

Les données électroencéphalographiques ont également été analysées par rapport au neurodéveloppement. Une présence ou non d'hypsarythmie n'a pas démontré d'influence sur les résultats cognitifs (Jeavons et al., 1973; Koo et al., 1993). Cependant, au moins une étude a noté que l'hypsarythmie atypique était liée à des résultats cognitifs néfastes par rapport à l'hypsarythmie classique (Lombroso, 1983). En outre, une étude quantifiant le degré de sévérité d'hypsarythmie a démontré que les enregistrements les plus 'chaotiques' étaient liés à des résultats cognitifs inférieurs (Kramer, Sue, & Mikati, 1997). De même, une persistance d'hypsarythmie a démontré une corrélation avec une détérioration cognitive ultérieure (Dulac, 2001; Gaily et al., 1999). A l'inverse, une normalisation rapide de l'EEG, de préférence dans les deux semaines suivant le diagnostic, était liée à un meilleur pronostic (Koo et al., 1993).

Des crises récurrentes étaient associées à des résultats cognitifs faibles en général (Hrachovy & Frost, 2003; Matsumoto et al., 1981; R. Riikonen, 1982, 1996) ou du moins chez les patients sans étiologie connue (Koo et al., 1993). D'autres risques de pronostics

négatifs incluait une présence de déficits neurologiques tels que la paralysie cérébrale (Jeavons et al., 1973; Koo et al., 1993).

4.3.2. Autisme

La relation entre l'épilepsie et l'autisme a été révélée pour la première fois il y a près d'un demi-siècle (Kanner, 1968). Les patients avec des troubles du spectre de l'autisme (TSA) sont plus à risque de développer des troubles épileptiques par rapport à la population générale (Tuchman & Rapin, 2002). Dans de nombreux cas tels que les spasmes infantiles, les troubles épileptiques sont diagnostiqués avant la détection de l'autisme. Des études ont révélé une incidence des TSA de 9 à 35% chez les patients atteints du syndrome de West, une comorbidité généralement exprimée chez les patients SI symptomatiques (Dilber et al., 2013; R. Riihonen & Amnell, 1981; Saemundsen, Ludvigsson, & Rafnsson, 2007, 2008; Sidenvall & Eeg-Olofsson, 1995). Les traits autistiques chez ces patients persistent souvent même après l'arrêt de leurs crises épileptiques (Dulac, 2001).

4.3.3. Crises épileptiques

Plus de la moitié des patients avec SW, en particulier ceux avec des étiologies symptomatiques, développent d'autres types de crises épileptiques (Glaze et al., 1988; Jeavons et al., 1973; Koo et al., 1993; Lombroso, 1983; Matsumoto et al., 1981; Partikian & Mitchell, 2010; Pavone et al., 2014; R. Riihonen, 1982). Des études longitudinales de

patients ayant des antécédents de SI révèlent la présence d'épilepsie réfractaire chronique chez la moitié des patients (Koo et al., 1993; Kurokawa et al., 1980; Matsumoto et al., 1981; R. Riikonen, 1982). Les types de crises associés incluent des crises partielles, myocloniques, toniques, et tonico-cloniques (Hrachovy & Frost, 2003; Wong & Trevathan, 2001).

De nombreuses études ont spécifiquement examiné la progression des spasmes infantiles au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) en raison de leurs caractéristiques cliniques, électroencéphalographiques et cognitifs semblables (Donat & Wright, 1991; Wong & Trevathan, 2001). La plupart des études rapportent une prévalence de SLG chez environ 10-25% des patients avec SI (Hrachovy & Frost, 2003; Lombroso, 1983; Rantala & Putkonen, 1999; R. Riikonen, 1982) alors que certaines études suggèrent que le pourcentage de cas SLG est aussi élevé que 50% (Ohtahara, Yamatogi, Ohtsukd, Oka, & Ishida, 1980; Trevathan et al., 1999; Wong & Trevathan, 2001).

4.3.4. Évolution naturelle des SI

Des données limitées de rémission spontanée sont disponibles grâce aux études pré-ACTH (première moitié du 20^{ème} siècle) où les patients ont reçu des traitements inefficaces (Mackay et al., 2004), ou à partir de quelques cas plus récents où les parents ont refusé des traitements pour leurs enfants (Hrachovy et al., 1991). Une étude analysant rétrospectivement 44 patients avec SW recevant des traitements considérés inefficaces, a

montré un taux de rémission spontanée de 25% après un an (Hrachovy et al., 1991). La grande majorité des patients de cette étude (91%) ont obtenu des résultats cognitifs anormaux après avoir été suivis pour une moyenne de 80 mois (Hrachovy et al., 1991).

Un autre rapport sur les effets à long terme de 69 patients atteints de SI ayant reçu des traitements considérés inefficaces a été publié dans les années 1950 (E. L. Gibbs, Fleming, & Gibbs, 1954). Dans cette population, à l'âge de 5 ans, 11% des enfants avaient encore des spasmes infantiles, 45% avaient d'autres types de crises, 31% avait une hypersyndrome persistante, 52% avaient des anomalies focales sur leur EEG et seulement 17% avaient un EEG normal. A long terme, 87% des enfants de plus de 1 an avaient un développement intellectuel anormal et le taux de mortalité était de 11% avant l'âge de 2 ans (E. L. Gibbs et al., 1954).

Avec ou sans traitements, la majorité des patients atteints du syndrome de West n'ont plus de spasmes après l'âge de 5 ans (Dulac, 2001; Hrachovy & Frost, 2003; Jeavons et al., 1973; Lux & Osborne, 2004; Pavone et al., 2014; R. Riikonen, 1982; Trevathan et al., 1999).

5. Options thérapeutiques

Depuis la découverte de l'efficacité de l'hormone corticotrope (ACTH) comme traitement pour SI, de nombreux essais cliniques novateurs ont essayé d'élargir l'éventail de traitements potentiels de ce désordre. Bien que ces tentatives aient conduit à différentes options thérapeutiques, une divergence d'opinions à l'égard du traitement optimal a également surgi (Mackay et al., 2004). Traditionnellement, la pratique américaine était d'administrer l'ACTH initialement, indépendamment de l'étiologie associée (Bobebe & Bodensteiner, 1994), tandis que les Britanniques favorisaient le vigabatrin comme première ligne de traitement (Appleton, 1996) et les japonais administraient généralement, dans l'ordre, la pyridoxine, le valproate, et une faible dose d'ACTH (Ito, Seki, & Takuma). A ce jour, il n'y a pas de consensus clair entre les praticiens quant au traitement optimal pour les spasmes infantiles, sauf dans certains cas d'étiologies bien définis (section 5.1.4. 'Considérations étiologiques') (Wilmshurst et al., 2015).

En plus des traitements antiépileptiques, d'autres options thérapeutiques ont été utilisées et évaluées dans le but de dévoiler le traitement optimal pour les spasmes infantiles. Des alternatives aux médicaments pharmaceutiques incluent la diète cétogène, un régime à haute teneur en matières grasses et à faible taux glucidique, ou la chirurgie dans certains cas réfractaires (Kossoff, 2010).

Quel que soit le type de traitement, les chercheurs ont généralement essayé d'atteindre les 3 objectifs suivants dans leur quête d'un traitement optimal (Mackay et al., 2004):

1. **Un résultat positif à court terme**, défini par une cessation complète de spasmes, une résolution de l'hypsarythmie, et un faible taux de récurrence.
2. **Une amélioration des résultats à long terme**, définie par l'amélioration des capacités cognitives et des taux réduits de crises épileptiques.
3. **L'innocuité des traitements.**

Un aperçu des options thérapeutiques conventionnelles est présenté dans cette section suivant ces critères, avec une emphase spéciale sur les traitements antiépileptiques utilisés dans notre étude, soit l'ACTH, le vigabatrin, le topiramate et la pyridoxine.^{4,5}

5.1. Traitements à court terme

5.1.1. Antiépileptiques

5.1.1.1. Vigabatrin

Le Gamma-vinyl GABA, vigabatrin, un inhibiteur de l'acide gamma-aminobutyrique transaminase (GABA-T) responsable du catabolisme de GABA, a prouvé son efficacité pour le traitement de spasmes infantiles depuis le début des années 1990 (Chiron et al.,

⁴ Les données thérapeutiques disponibles au début de notre étude seront présentées dans cette section. Des données plus récentes seront examinées dans la discussion générale.

⁵ Une attention particulière est donnée au rapport autoritaire de l'AAN/CNS (Mackay et al., 2004) pour établir les preuves d'efficacité des divers antiépileptiques (Annexe B).

1991). Son utilisation a rapidement augmenté, initialement au Canada et en Europe et, par la suite, aux États-Unis après son approbation en 2009 par le *Food and Drug administration* (FDA) (Kossoff, 2010; Willmore, Abelson, Ben-Menachem, Pellock, & Shields, 2009). Le groupe d'étude du AAN/CNS a analysé l'efficacité du vigabatrin dans 14 études; trois essais cliniques randomisés (ECR), six essais ouverts et cinq études rétrospectives (Mackay et al., 2004).

Dans le seul ECR contrôlé par placebo (preuve de classe I)⁶, le vigabatrin ou placebo a été utilisé pour les 5 premiers jours de traitement avant de passer à une étude ouverte de vigabatrin en monothérapie (Appleton, Peters, Mumford, & Shaw, 1999). Dans cette étude, 35% des patients traités avec vigabatrin n'avaient plus de spasmes dans un délai de 5 jours par rapport à 10% dans le groupe placebo, et 42% de tous les patients entrant dans la phase ouverte de l'étude ont atteint par la suite un arrêt complet des spasmes (Appleton et al., 1999). Dans les deux autres ECR (preuve de classe III), une étude a montré un taux d'arrêt des spasmes de 23% à 2 semaines, et de 65% à 3 mois (Elterman, Shields, Mansfield, Nakagawa, & Group, 2001), tandis que l'autre étude a montré un taux d'arrêt des spasmes et une résolution de l'hypsarythmie de 48% au bout de 2 semaines (Vigevano & Cilio, 1997). Les patients avec étiologies inconnues ont eu un taux de réponse légèrement meilleur dans ces trois ECR (27-57% vs. 21-44%) (Appleton et al., 1999; Elterman et al.; Vigevano & Cilio, 1997).

⁶ Voir classifications de preuves à l'annexe B

Les six études prospectives ont eu un taux de réponse de 0 à 59% pour les enfants avec des étiologies symptomatiques et de 50 à 100% pour les patients sans étiologies connues (Covanis, Theodorou, Lada, Skiadas, & Loli, 1998; Fejerman et al., 2000; Granstrom, Gaily, & Liukkonen, 1999; Siemes, Brandl, Spohr, Volger, & Weschke, 1998; Vles, van der Heyden, Ghijs, & Troost, 1993; Wohlrab, Boltshauser, & Schmitt, 1998). Des doses variées de vigabatrin ont été utilisées dans ces neuf études (3 ECR et 6 essais ouverts) où une cessation de spasmes a été obtenue en 12 à 35 jours, une résolution d'hypsarythmie atteinte en 7 à 35 jours chez 11 à 83% des enfants, et un taux de rechute enregistré dans 0 à 29% des cas.

Le vigabatrin s'est avéré être très efficace dans les cas où la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) était associée aux SI. Quarante-et-un des 45 patients analysés dans le rapport du groupe AAN/CNS avec un diagnostic de STB ont vu un arrêt de leurs spasmes grâce au vigabatrin (Aicardi, Mumford, Dumas, & Wood, 1996; Covanis et al., 1998; Elterman et al., 2001; Fejerman et al., 2000; Granstrom et al., 1999; Vigevano & Cilio, 1997; Vles et al., 1993).

Basé sur ces travaux, le rapport du groupe AAN/CNS a conclu que le vigabatrin était 'possiblement efficace pour le traitement à court terme des spasmes infantiles' et 'possiblement efficace pour le traitement à court terme des spasmes infantiles chez la majorité des enfants atteints de STB' (Mackay, 2004).

5.1.1.2. ACTH

L'hormonothérapie a été le premier traitement crédité à avoir un effet rapide sur les spasmes et demeure le traitement de choix de nombreux médecins (Mackay et al., 2004; Sorel & Dusaucy-Bauloye, 1958). Quatorze études évaluant l'efficacité de l'ACTH sur la cessation des spasmes et la résolution d'hypsarythmie ont été incluses dans le rapport de l'AAN/CNS (Mackay et al., 2004).

Les études d'ACTH à doses élevées ou faibles ont démontré un arrêt des spasmes chez 42 à 100% des patients, généralement en 1-2 semaines (Mackay et al., 2004). Parmi ces études, cinq étaient des ECR, dont une (preuve de classe I) qui a démontré un taux d'arrêt de spasmes de 87% avec une dose élevée (Baram et al., 1996) et un autre (preuve de classe II) qui a atteint 42% avec une faible dose d'ACTH (Hrachovy, Frost, Kellaway, & Zion, 1983). Toutefois, deux études d'ECR (preuve de classe III) n'ont noté aucune différence dans la réponse clinique entre les différentes doses d'ACTH administrées (Hrachovy, Frost, & Glaze, 1994; Yanagaki et al., 1999). Dans quatre des cinq ECR, les patients sans étiologies connues ont démontré une meilleure réponse clinique (Hrachovy et al., 1994; Hrachovy et al.; Vigevano & Cilio, 1997; Yanagaki et al., 1999). Des rechutes sont survenues dans 15-33% de ces cinq études. (Baram et al., 1996; Hrachovy et al., 1994; Hrachovy et al.; Vigevano & Cilio, 1997; Yanagaki et al., 1999).

Quatre autres études ouvertes ont fourni des preuves de classe III (Hrachovy, Frost, Kellaway, & Zion, 1980; Lombroso, 1983) ou classe IV (Kusse et al., 1993; Snead et al., 1989). Une étude (n=5) a observé une réponse clinique chez tous ses patients avec une faible dose d'ACTH (Hrachovy et al., 1980) tandis qu'une autre étude (n=15) a eu un succès de 93% avec une dose élevée (Snead et al., 1989). Les taux de rechute étaient de 20 et 36%, respectivement. Les autres études rétrospectives ont fourni des preuves de classe IV (Cossette, Riviello, & Carmant, 1999; R. Riikonen & Simell, 1990; Sher & Sheikh, 1993; Singer, Rabe, & Haller, 1980; Snead, Benton, & Myers, 1983). L'ensemble de tous ces essais cliniques ont illustré un taux de cessation de spasmes entre 59 à 100%, une résolution de l'hypsarythmie entre 57 et 97%, et un taux de rechute entre 9 et 62%.

Deux des études, dont un ECR, ont comparé l'efficacité du vigabatrin et de l'ACTH (Cossette et al., 1999; Vigevano & Cilio, 1997). Bien que la normalisation du EEG était supérieure pour les enfants traités avec l'ACTH dans les deux études, le taux de rechute était plus élevé (Cossette et al., 1999; Vigevano & Cilio, 1997). Les effets secondaires étaient également plus fréquents chez les patients traités avec l'ACTH (27-37% contre 6-13%) (Cossette et al., 1999; Vigevano & Cilio, 1997).

Basé sur ces études, le rapport AAN/CNS a conclu que l'ACTH était 'probablement efficace dans le traitement à court terme des spasmes infantiles et dans la résolution de l'hypsarythmie'. Toutefois, la dose et la durée de traitement optimale n'ont pu être déterminées (Mackay et al., 2004).

5.1.1.3. Topiramate

Le topiramate a démontré des résultats prometteurs pour la première fois dans une étude pilote (Glauser, Clark, & Strawsburg, 1998) et subséquemment dans une étude à long terme portant sur les mêmes patients (Glauser, Clark, & McGee, 2000). Ces deux études (preuve de classe IV) ont révélé un taux de cessation de spasmes de 45 et 50%, respectivement, et une réduction des spasmes d'au moins 50% chez 82 et 88% des patients. Cette option thérapeutique a attiré beaucoup d'attention en raison de sa tolérance relativement bonne chez les nourrissons, ainsi que sa disponibilité et sa capacité à être administrée sur de plus longues durées comparativement à l'ACTH et au Vigabatrin (Kossoff, 2010).

Malgré le taux d'arrêt de spasmes relativement satisfaisant, ces études n'offraient pas assez de preuves pour que le topiramate soit recommandé par l'AAN/CNS (Mackay et al., 2004).

5.1.1.4. Pyridoxine

Les études d'efficacité et de l'innocuité de la pyridoxine, vitamine B₆, pour le traitement des SI ont pris naissance au Japon au tournant des années 1990. Les deux premiers essais ouverts non contrôlés, ont reporté une réponse clinique faible de 13 et 29% (Y. Ohtsuka, Matsuda, Ogino, Kobayashi, & Ohtahara, 1987; Pietz et al., 1993), ce qui d'ailleurs

constitue une réponse similaire aux réponses obtenues par rémission spontanée (Mackay et al., 2004). Un plus récent ERC, débutant par 4 jours de traitement de pyridoxine pour tous les nourrissons, n'a démontré aucun bénéfice de la pyridoxine (Debus, Kurlermann, & Study, 2004). Malgré l'absence de preuves d'efficacité à court terme, de nombreux neurologues, en particulier au Japon, administrent d'abord la vitamine B₆ brièvement, probablement en raison de sa sécurité et sa facilité d'administration (Kossoff, 2010).

Suite à ces résultats, aucune recommandation n'a pu être faite par le groupe AAN/CNS pour justifier l'utilisation de ce médicament pour le traitement des SI (Mackay et al., 2004).

5.1.1.5. Combinaisons de thérapies

Des différentes combinaisons de thérapies ont été évaluées pour optimiser le traitement des SI (Mackay et al., 2004). Des études prospectives ouvertes et non contrôlées ont évalué l'efficacité de combinaisons d'antiépileptiques tels que l'ACTH et le vigabatrin (Zafeiriou, Kontopoulos, & Tsikoulas, 1996) ou l'hydrocortisone et le valproate (Schlumberger & Dulac, 1994), présentant des résultats intéressants de 89% et 77% d'arrêt de spasmes, respectivement. Ces études doivent être confirmées par d'autres études plus larges et contrôlées.

5.1.2. Diète cétogène

La diète cétogène (DC), utilisée pour le traitement d'épilepsie pédiatrique réfractaire depuis 1921, est un régime comprenant une haute teneur en graisses, une quantité adéquate de protéines, et un taux de glucides faible (Kossoff, 2010; Sinha & Kossoff, 2005). Ce régime alimentaire permettrait d'augmenter la synthèse de GABA et ainsi réduire les crises épileptiques (Pellock et al., 2010). Il a d'abord été décrit comme efficace dans 70% des cas de spasmes infantiles en 2001 dans le cadre d'une grande étude d'enfants souffrant d'épilepsie réfractaire (Nordli et al., 2001). Un an plus tard un taux de réussite de 72% a été atteint avec ce régime même après que d'autres médicaments, incluant l'ACTH dans 75% des cas, ont échoué (Kossoff, Pyzik, McGrogan, Vining, & Freeman, 2002). Les effets secondaires liés à la DC sont considérés minimes et limités à la constipation, les calculs rénaux, la perte de poids, et le reflux gastro-œsophagien (Kossoff et al., 2002).

Bien que ces études aient démontré des résultats intéressants dans les cas de SI réfractaires, il n'y a présentement pas assez de preuves à l'égard de l'innocuité et l'efficacité de ce régime pour justifier son administration comme traitement de première intention pour les SI (Kossoff, 2010). Toutefois, selon le consensus atteint par le *Infantile Spasms Work Group* (ISWG), ce régime demeure une option reconnue pour les cas de SI réfractaire où plusieurs antiépileptiques ont échoué (Pellock et al., 2010).

5.1.3. Chirurgie

Depuis l'amélioration des techniques de neuroimagerie, de plus en plus d'études ont pu démontrer les bénéfices cliniques associés à la neurochirurgie (Hrachovy & Frost, 2003; Wong & Trevathan, 2001). Les premières résections de lésions cérébrales telles que les tumeurs ou les kystes ont réussi à supprimer les spasmes depuis plusieurs décennies (Branch & Dyken, 1979; Mimaki, Ono, & Yabuuchi, 1983; Uthman, Reid, Wilder, Andriola, & Beydoun, 1991). Plus tard, d'autres chirurgies de lésions détectées par la tomoscintigraphie par émission de positons (TEP) ont également montré leurs efficacités (Chugani et al., 1993; Chugani et al., 1990). Dans une de ces études, 15 patients sur 23 (65%) ont pu bénéficier d'un arrêt de spasmes suite à une résection corticale focale ou une hémisphérectomie (Chugani et al., 1993). Pour les patients dont les lésions ne peuvent être réséquées chirurgicalement, une callosotomie a aussi démontré une diminution du taux de spasmes et d'autres types de crises (Pinard et al., 1999).

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de mesurer adéquatement l'efficacité relative du traitement chirurgical par rapport au traitement antiépileptique (Hrachovy & Frost, 2003). Ceci est surtout dû au fait que la plupart des patients traités chirurgicalement continuent à recevoir un traitement pharmaceutique après leurs résections (Hrachovy & Frost, 2003). Malgré ces faits, cette option demeure viable dans des cas où l'épilepsie est réfractaire, où la lésion est bien définie, et lorsque l'accès à un centre spécialisé en chirurgie épileptique pédiatrique est disponible (Cross et al., 2006).

5.1.4. Considérations étiologiques

Certains traitements sont considérés efficaces dans des cas d'étiologies spécifiques (Shields, 2006). Par exemple, le vigabatrin est le traitement préféré pour les patients SW atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), la diète cétogène pour ceux atteints d'une déficience du transporteur glucose de type 1 (GLUT-1) et la vitamine B₆ pour ceux avec des crises épileptiques qui sont dépendantes de la pyridoxine (Vigevano, Arzimanoglou, Plouin, & Specchio, 2013). Similairement, les patients atteints de malformations cérébrales du développement cortical pourraient être de bons candidats à la chirurgie (Mackay et al., 2004; Pellock et al., 2010; Shields, 2006).

5.2. Traitements à long terme

Plus de 80% des patients atteints de spasmes infantiles souffrent d'un pronostic difficile qui inclut l'épilepsie chronique, le retard mental et d'autres troubles neurodéveloppementaux tel que l'autisme (Pellock et al., 2010; Wong & Trevathan, 2001). Bien que plusieurs modalités de traitements aient prouvé leur efficacité à court terme, ces mêmes traitements ne sont pas nécessairement efficaces à long terme (Hrachovy & Frost, 2003).

5.2.1. Traitement antiépileptique

Le rapport du groupe AAN/CNS a analysé sept études évaluant les effets de l'ACTH et du vigabatrin à long terme chez les patients atteints du syndrome de West. Cinq de ces études étaient des essais prospectifs ouverts (Glaze et al., 1988; Granstrom et al., 1999; Lombroso, 1983; Schlumberger & Dulac, 1994; Siemes et al., 1998), et deux étaient des études rétrospectives (Holden, Clarke, & Griesemer, 1997; Yoko Ohtsuka, Murashima, Oka, & Ohtahara, 1994).

Une des études prospective évaluant les effets à long terme de l'ACTH chez 64 patients (56 symptomatique et 8 avec des étiologies inconnues), a observé que 3 (5%) patients seulement avaient un niveau cognitif normal au bout de 4 ans (Glaze et al., 1988). Cette même étude a enregistré la présence de crises persistantes post-SI chez 53% des enfants et un taux de mortalité de 5% (tous symptomatiques). De meilleurs résultats ont été rapportés dans une autre étude prospective évaluant 102 patients sans étiologie sous-jacente traités avec ACTH ; 50% des patients avaient un développement normal, 39% présentaient un EEG normal, et 62% n'avaient pas de crises épileptiques.

Dans une des deux études rétrospectives analysées par le groupe AAN/CNS, des résultats cognitifs normaux ont été atteints chez 21, 57 et 0% des enfants traités par ACTH, vitamine B₆ (VB₆) et valproate de sodium (VPA), respectivement (Yoko Ohtsuka et al., 1994). Les patients traités avec l'ACTH avaient des crises persistantes dans 44% des cas,

comparativement à 14% pour la VB₆ et 0% pour le VPA. (Yoko Ohtsuka et al., 1994). Cette étude a montré un résultat meilleur chez les patients sans étiologies connues, contrairement à la deuxième étude rétrospective comparant l'ACTH et le VPA, qui n'a montré aucune différence par rapport à l'étiologie, le type de traitement ou le délai de traitement (Holden et al., 1997). Seulement 8% des patients étaient normaux ou avaient un léger retard mental et 26% n'avaient plus de crises après une moyenne de 55 mois de suivi (Holden et al., 1997).

Deux études prospectives ouvertes impliquant le vigabatrin affichaient un développement normal ou un léger retard dans 36% (Granstrom et al., 1999) ou 17% (Siemes et al., 1998) des cas. Ces études ont démontré un arrêt de crises épileptiques dans 72% et 36% des cas, respectivement (Granstrom et al., 1999; Siemes et al., 1998). Une absence d'étiologie connue était un facteur extrêmement favorable à l'égard des résultats cognitifs, 90% ont obtenu des résultats cognitifs normaux par rapport à 3% pour le groupe symptomatique (Granstrom et al., 1999)

Bien que ces études n'aient pu fournir suffisamment de preuves pour démontrer les bénéfices d'un traitement particulier à long terme, le groupe AAN/CNS a tout de même conclu que l'absence d'une étiologie connue était associée à de meilleurs résultats cognitifs à long terme (Mackay et al., 2004).

5.3. Événements indésirables

5.3.1. ACTH

Les réactions indésirables liées au traitement hormonal ont dès le début été une cause de préoccupation importante chez les médecins traitants (Wong, 2001). Le groupe de l'AAN/CNS à évaluer cinq ECR (preuve de classe I) qui ont exposé les événements indésirables suivants: 0 à 37% d'hypertension (Hrachovy et al., 1994; Hrachovy et al., 1983; Vigevano & Cilio, 1997; Yanagaki et al., 1999), 37 à 100 % d'irritabilité (Hrachovy et al., 1994; Vigevano & Cilio, 1997; Yanagaki et al., 1999), 14% d'infections (Hrachovy et al., 1994) et 7-12% d'atrophie cérébrale (Yanagaki et al., 1999). Dans deux des études comparant des différentes doses d'ACTH, l'hypertension (Hrachovy et al., 1994) et l'atrophie (Yanagaki et al., 1999) étaient plus fréquentes chez les patients ayant reçu une dose d'ACTH élevée. Aucun décès n'a été signalé dans ces études en comparaison avec cinq décès sur 304 cas dans quatre études prospectives ouvertes (Hrachovy et al., 1980; Kusse et al., 1993; Lombroso, 1983; Snead et al., 1989).

5.3.2. Vigabatrin

Dans les trois essais contrôlés randomisés analysés par le groupe AAN/CNS impliquant le vigabatrin, la sédation a été notée dans 9 à 24% des patients, l'irritabilité dans 4 à 9% des patients, et l'insomnie et l'hypotonie dans 9% des cas (Appleton et al., 1999; Elterman et al., 2001; Vigevano & Cilio, 1997). Le vigabatrin a été arrêté chez 0 à 6% des patients en

raison d'effets secondaires, incluant un total de trois morts dont deux n'étaient pas associées au vigabatrin et une troisième associée à une raison qui demeure inconnue (Appleton et al., 1999; Elterman et al., 2001; Vigevano & Cilio, 1997). Dans six autres études prospectives, les événements indésirables étaient semblables à ceux rapportés dans les ECR, sauf qu'aucun des 244 patients de ces études n'a été forcé d'arrêter le traitement en raison d'effets secondaires ou à cause de fatalités (Covanis et al., 1998; Fejerman et al., 2000; Granstrom et al., 1999; Siemes et al., 1998; Vles et al., 1993; Wohlrab et al., 1998).

L'effet secondaire le plus important relié au vigabatrin est le développement de défauts de visions périphériques rapporté dans 10 à 40% des patients adultes (Kalviainen, Nousiainen, & Mantyjarvi, 1998; Krauss, Johnson, & Miller, 1998) et plus récemment dans quelques cas pédiatriques (Gross-Tsur, Banin, Shahar, Shalev, & Lahat, 2000; Iannetti et al., 2000). L'incidence des déficits du champ visuel chez les nourrissons de moins de 1 an traités par le vigabatrin demeure inconnue et l'évaluation précise des changements du champ visuel chez les nourrissons demeure difficile (Pellock et al., 2010). Pour ces raisons, il a été suggéré de procéder à des évaluations ophtalmiques commençant au début du traitement, et répétées périodiquement jusqu'à 3-6 mois après l'arrêt du traitement, pour assurer l'innocuité de ce traitement (Pellock et al., 2010).

6. Physiopathologie

Plusieurs modèles animaux de spasmes infantiles ont récemment été développés dans le but de mieux comprendre les mécanismes pathogéniques sous-jacents de ce désordre et d'identifier de meilleures thérapies. Comme les spasmes infantiles sont parmi les épilepsies les plus complexes connues, de nombreux défis se présentent quant à la reproduction de ce désordre en laboratoire. En 1996, un rapport de l'atelier du *National Institutes of Health* et du *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NIH/NINDS) sur les modèles animaux d'épilepsie pédiatrique a été publié pour aider à définir les critères de bases et ainsi développer un 'modèle idéal de spasmes infantiles' (Stafstrom et al., 2006). Ces critères incluent l'apparition de spasmes non provoqués, souvent en bouffées, au début du développement postnatal, ainsi que des corrélats EEG de la composante critique, un EEG intercritique avec hypersarythmie, une réponse aux traitements cliniquement pertinents (par exemple ACTH et vigabatrin) et une apparition éventuelle de séquelles cognitives et neurodéveloppementales. Bien qu'il soit peu probable qu'un modèle animal satisfasse à tous ces critères, la réplique de certains éléments de la maladie peut néanmoins faire avancer notre compréhension des mécanismes biologiques des spasmes infantiles. Dans cette section, nous examinerons les principaux modèles développés au cours des dernières années ainsi que leurs contributions à notre compréhension de ce désordre.

6.1. Le modèle CRH/stress

Suite aux études démontrant l'efficacité de l'ACTH pour l'arrêt de spasmes, Baram et ses collègues ont essayé de mieux comprendre les mécanismes moléculaires par lesquels agit cette molécule (Brunson, Avishai-Eliner, & Baram, 2002; Stafstrom, 2009). L'ACTH peut réguler négativement l'expression de la corticolibérine (CRH) sur l'axe hypothalamus-hypophyso-surrénalien (HHS), que ce soit via la stimulation des stéroïdes surrénaliens ou par des effets directs sur le cerveau (Brunson, Khan, Eghbal-Ahmadi, & Baram, 2001; R. Riikonen, 1983). La CRH, quant à elle, s'est révélée être un agent convulsif puissant, particulièrement efficace chez les rats infantiles dans leur première semaine de vie (Baram, Hirsch, Snead, & Schultz, 1992). Ainsi, l'ACTH, en supprimant l'expression de la CRH diminuerait l'excitabilité neuronale. Une extension de cette hypothèse suppose que le stress prénatal ou périnatal serait un facteur commun des différentes étiologies associées aux SI qui mèneraient vers une voie commune finale conduisant à la génération de spasmes (Baram, 2007). Le stress, indépendamment de son origine, augmenterait les niveaux de la corticolibérine dans le cerveau et le traitement ACTH, à son tour, agirait comme agent normalisateur des niveaux de la CRH.

Le lien entre les spasmes infantiles et la corticolibérine reste strictement hypothétique. Bien que la CRH produise des crises motrices sévères, elle n'a jamais produite de spasmes épileptiques (Baram & Schultz, 1991). De plus, ni les complexes critiques ni l'hypsarythmie n'ont été rapportés dans les enregistrements EEG de ces modèles. Néanmoins, le modèle

CRH/stress permet une ouverture sur l'implication spécifique du stress dans la susceptibilité des crises chez les enfants atteints de spasmes infantiles (Shi, Zou, Yang, & Ding, 2012).

6.2. Les modèles N-méthyl-D-aspartate (NMDA)

Le modèle NMDA classique consiste à injecter le NMDA, un agoniste des récepteurs du glutamate, dans la région intrapéritonéale de rats aux jours postnatals 12 à 18 (PN12-18), produisant ainsi des hyperflexions et des spasmes toniques (Kabova, Liptakova, Slamberova, Pometlova, & Velisek, 1999; Mares & Velisek, 1992). En plus d'imiter les spasmes, ce modèle démontre également des réponses décrémentationnelles sur la composante critique de l'EEG (Velisek, Jehle, Asche, & Veliskova, 2007). Des déficits d'apprentissage et de mémoire sont ensuite observés chez des rats adultes suite à des crises induites par le NMDA pendant la petite enfance (Stafstrom & Sasaki-Adams, 2003).

La théorie de stress liée à la pathogenèse des SI a conduit à plusieurs variantes du modèle NMDA. L'administration intrapéritonéale prénatale de bétaméthasone ou l'application d'un stress physique (contrainte d'espace) chez des rates enceintes au 15^{ème} jour de gestation a accéléré et augmenté le nombre de crises épileptiques après injection de NMDA chez les ratons à jour PN15 (Chachua, Yum, Veliskova, & Velisek, 2011; Yum, Chachua, Veliskova, & Velisek, 2012). Ces variantes du modèle NMDA classique soutiennent l'idée que le stress périnatal peut aggraver des spasmes NMDA non-traités.

Le modèle NMDA suggère que les récepteurs NMDA jouent un rôle important dans l'expression des spasmes. Ce modèle démontre aussi, comme chez l'humain, une présence de déficiences cognitives suite à l'apparition des spasmes. Les variantes du modèle NMDA classique illustrent aussi une association entre les spasmes et les enregistrements critiques à l'EEG, ainsi qu'une sensibilité au vigabatrin et à l'ACTH, les deux principaux anticonvulsivants des SI (Yum, Lee, Ko, & Velisek, 2014; Yum et al., 2015). En raison de l'absence de lésions structurelles cérébrales dans ces modèles, plusieurs chercheurs ont suggéré qu'ils représenteraient la sous-catégorie cryptogénique de SI (Velisek, Chachua, Yum, Poon, & Veliskova, 2010).

6.3. Le modèle syndrome de Down

Les spasmes infantiles sont présents chez 10% des enfants atteints du syndrome de Down (Stafstrom & Konkol, 1994). Un modèle de souris du syndrome de Down, Ts65Dn, a été utilisé pour étudier de nombreux aspects de ce trouble génétique (Galdzicki & Siarey, 2003). Les souris Ts65Dn surexpriment les récepteurs GABA_B et présentent des décharges spontanées sur l'EEG, sans pour autant démontrer des crises. Un courant potassique médié par le *G-protein-coupled inwardly rectifying potassium-channel subunit 2* (GIRK2), serait augmenté par les agonistes de récepteurs GABA_B et pourrait conduire à une susceptibilité accrue aux spasmes épileptiques chez les souris Ts65Dn (Best, Siarey, & Galdzicki, 2007). L'administration de γ -butyrolactone (GBL, une prodrogue de γ -hydroxybutyrate et un agoniste des récepteurs GABA_B) a provoqué chez des souris Ts65Dn

âgées d'une semaine à deux mois des bouffées de spasmes extenseurs et des réponses décrémentiées (EDR) sur l'EEG.

La limitation principale de ce modèle, tout comme les modèles NMDA précédemment mentionnés, est qu'il ne présente pas des spasmes de manière spontanée. De plus, les conséquences des spasmes sur le neurodéveloppement n'ont pas encore été élucidées dans ce modèle. Cependant, les anticonvulsivants classiques utilisés pour le traitement des SI, soit l'ACTH et le vigabatrin, ont démontré de l'efficacité quant à la suppression des spasmes (Cortez et al., 2009). Sans doute la principale contribution de ce modèle est qu'il suggère une implication des récepteurs GABA_B dans la pathogenèse des spasmes infantiles, du moins dans les cas associés au syndrome de Down. Ce fait pourrait être investigué plus profondément pour mieux comprendre les mécanismes biologiques de ce désordre.

6.4. Le modèle de tétrotoxine (TTX)

Le modèle TTX repose sur la théorie de la "désynchronisation développementale". Cette hypothèse suppose que la maturation asynchrone des régions cérébrales due à diverses étiologies génétiques ou acquises est à la base de la pathogenèse des SI (Frost & Hrachovy, 2005). Ce modèle a comme but de causer une arrestation focale du développement cérébral par une infusion chronique de TTX, un bloqueur des canaux

sodiques, dans le cortex cérébral droit ou l'hippocampe de rats à partir de PN10-12, et ce, pour une période de 4 semaines (C. L. Lee, Frost, Swann, & Hrachovy, 2008).

L'avantage le plus marquant du modèle TTX est sa représentation remarquable des enregistrements EEG; ce modèle reproduit les enregistrements critiques observés chez l'humain en plus d'offrir des lectures intercritiques de hautes amplitudes, avec un rythme de fond anormal, qui imitent étroitement l'hypsarythmie classique (C. L. Lee et al., 2008). De plus, bien que les spasmes représentés plus tardivement dans ce modèle (PN21) ne soient pas conformes à la spécificité d'âge typique de SI, ils sont néanmoins exprimés de manière spontanée et continue à l'âge adulte sans remise. Cependant, aucunes données sur les effets des traitements conventionnels, tels que l'ACTH et le vigabatrin, ou sur les déficits cognitifs souvent associés aux spasmes, sont disponibles pour ce modèle. En général, ce modèle soutient l'hypothèse de la 'désynchronisation développementale' comme étant à l'origine des spasmes et de l'hypsarythmie.

6.5. Les modèles ARX

Le gène *Aristaless-related homeobox* (ARX) fait partie d'une famille de gènes qui codent les facteurs de transcription nécessaires au développement normal du système nerveux central tels que la prolifération, la migration et la différenciation neuronale (Sherr, 2003).

Les mutations du gène ARX sont associées à une variété de syndromes impliquant le retard mental et l'épilepsie (Hirose & Mitsudome, 2003). Les souris ARX knock-out présentent une prolifération déficiente de plusieurs types cellulaires, y compris les

interneurones GABAergiques qui conduisent à l'épilepsie. Ce phénomène a donné naissance au terme 'interneuronopathie'. Deux modèles animaux génétiques de mutations ARX ont été développés. Le premier modèle de souris knock-out présente une variété de types de crises au cours du développement, incluant des crises de type limbique à partir de PN14-17 et de spasmes à l'âge adulte accompagnés de réponses décrémentiées sur l'EEG (Marsh et al., 2009). Le deuxième modèle implique des souris knock-in (avec expansion de la première polyalanine ARX) qui démontre des crises myocloniques spontanées à partir de PN7-20 suivies d'autres types de crises, de réponses décrémentiées sur l'EEG et des déficits cognitifs et sociaux (Price et al., 2009).

Ces modèles fournissent de nouvelles perspectives sur la physiopathologie du syndrome de West. Ils impliquent un gène bien connu des spasmes infantiles, ce qui peut aider à élucider les mécanismes biologiques sous-jacents des spasmes associés à une source génétique. Ils permettraient aussi d'encourager l'initialisation éventuelle de traitement avant l'apparition des spasmes. D'autres parts, l'étude de ces modèles de souris devrait conduire à une meilleure compréhension du rôle que peut jouer la perte d'interneurones dans la physiopathologie des spasmes infantiles et des phénotypes cognitifs et neurodéveloppementaux observés subséquemment.

6.6. Le modèle 'multiple-hit'

Le modèle 'multiple-hit' de spasmes infantiles a été conçu pour modéliser les classes plus réfractaires des spasmes épileptiques impliquant des lésions structurelles. Ce modèle, basé sur l'hypothèse que des communications anormales entre le cortex et les régions sous-corticales peuvent engendrer des spasmes épileptiques, a été établie suite aux pathologies reconnues dans ces régions en neuroimagerie (Lado & Moshe, 2002). Les méthodes d'induction utilisées dans ce modèle incluent des perfusions intracérébroventriculaires droites de doxorubicine, un agent cytotoxique, et une perfusion intracorticale droite de lipopolysaccharide donnée à PN3 (Scantlebury et al., 2010). Une injection intrapéritonéale de l'inhibiteur du *tryptophane hydroxylase p-chlorophénylalanine* (PCPA) est donnée à PN5 pour réduire la sérotonine et ainsi augmenter la fréquence des spasmes.

Ce modèle engendre un phénotype chronique évolutif caractérisé par des spasmes entre PN4 et PN13, d'autres types de crises à partir de PN9 et l'épilepsie à l'âge adulte (Raffo, Coppola, Ono, Briggs, & Galanopoulou, 2011; Scantlebury et al., 2010). Les spasmes sont associés à des réponses décrémentiellles et un fond intercritique épileptique (Briggs, Mowrey, Hall, & Galanopoulou, 2014; Ono, Moshe, & Galanopoulou, 2011; Raffo et al., 2011; Scantlebury et al., 2010). Les rats de ce modèle présentent également de nombreux déficits neurocomportementaux, dont des déficits d'apprentissage et de mémoire, des stéréotypes et une socialisation déficiente, ce qui suggère un phénotype apparenté à

l'autisme (Raffo et al., 2011; Scantlebury et al., 2010). Similairement aux SI associés aux lésions structurales, les spasmes observés sont plus réfractaires aux traitements conventionnels: l'ACTH n'a aucun effet dans ce modèle tandis que le vigabatrin ne réduit que de façon transitoire les spasmes (Scantlebury et al., 2010). Les traitements considérés inefficaces chez humain tels que la phénytoïne, n'ont pas plus d'effet dans ce modèle (Ono et al., 2011).

En général, ce modèle partage plusieurs ressemblances avec les phénotypes observés chez l'humain, telles que la spécificité d'âge, les enregistrements critiques et intercritiques, l'évolution épileptique et les séquelles cognitives défavorables. Ce modèle pourrait être représentatif des symptômes réfractaires symptomatiques et pharmacorésistants et pourrait être utile pour le dépistage de nouveaux traitements dans le sous-groupe de patients SI symptomatiques.

6.7. Leçons des modèles animaux

Étant donné le large éventail de modèles associés au syndrome de West, il semble actuellement difficile d'obtenir des réponses concluantes quant à la physiopathologie de ce désordre. Cependant, chaque modèle offre des détails physiologiques, souvent uniques, qui peuvent être utilisés pour peindre une image plus complète des biomécanismes associés au syndrome de West. Par exemple, le phénotype chronique de ce désordre ne survient que dans les modèles génétiques (modèle ARX), les modèles

associés aux lésions sous-jacentes (ex. 'multiple-hit') ou après l'infusion chronique d'inducteurs chimiques (modèle TTX), ce qui suggère que la présence à long terme d'un inducteur ou d'une pathologie associée est nécessaire pour que les crises et les séquelles cognitives éventuelles émergent. Les modèles dans lesquels les crises épileptiques se produisent seulement après l'application d'un agent incitant, peuvent quant à eux, être informatifs sur les mécanismes de susceptibilité et propagation des crises (ex. modèles CRH/stress, NMDA). Les modèles génétiques (ARX, syndrome de Down) ont l'avantage de permettre une meilleure compréhension du lien entre les mutations génétiques et l'hyperexcitabilité neuronale et permettent aussi de tester des traitements potentiels avant l'apparition des spasmes. Bien que l'émergence de plusieurs de ces modèles soit assez récente, il y a tout lieu d'espérer qu'ils fourniront des possibilités sans précédent pour améliorer l'étude des mécanismes de base de ce désordre.

7. Introduction à notre étude

7.1. Justification de l'étude

Diverses options thérapeutiques ont été évaluées chez les patients atteints du syndrome de West dans le but de guérir la triade de symptômes généralement associée à ce désordre ; les spasmes épileptiques, l'hypsarythmie et les délais cognitifs. Bien que certaines études aient pu démontrer des résultats cliniquement pertinents à l'égard des deux premières composantes de ce désordre, aucune étude n'a pu établir de traitements satisfaisants par rapport aux troubles de neurodéveloppement à long terme souvent associés aux SI.

Des études animales d'épilepsie, non spécifiques aux SI, ont démontré que l'activité de crises épileptiques répétitives induit une perte neuronale due à des mécanismes d'excitotoxicité impliquant une accumulation excessive de calcium (Ca^{2+}) dans les neurones (Olney, Collins, & Sloviter, 1986). Au cours de crises épileptiques, le glutamate libéré mène vers une cascade d'événements qui provoque l'entrée du Ca^{2+} extracellulaire dans les neurones ainsi que la libération de Ca^{2+} intracellulaire (During & Spencer, 1993). Le glutamate extracellulaire peut déclencher l'influx de Ca^{2+} directement à travers les canaux voltage-dépendants lors de la dépolarisation, et subséquentement, par l'activation des canaux ioniques NMDA (Carmant, Woodhall, Ouardouz, Robitaille, & Lacaille, 1997; Tsien, Lipscombe, Madison, Bley, & Fox, 1988). La co-activation d'autres canaux calciques peut amplifier davantage les effets neurotoxiques de l'influx excessif du Ca^{2+} (Ascher &

Nowak, 1988). Les caractéristiques de conduction de canaux calciques de type L les rendent plus susceptibles à contribuer à ce processus en raison de leur conductance élevée et de leur inactivation lente (Yamakage, 2002).

Dans plusieurs études de modèles animaux, des bloqueurs de canaux calciques de type L ont pu limiter l'entrée du calcium suivant la dépolarisation cellulaire, et ainsi, prévenir des lésions cérébrales induites par les crises épileptiques (Meyer, Anderson, Sundt, Yaksh, & Sharbrough, 1987; Mikati et al., 2004; Paczynski, Meyer, & Anderson, 1990; Thomas, 1990). Chez l'humain, l'utilisation de bloqueurs de canaux calciques de type L peuvent empêcher les convulsions dans des cas d'épilepsies partielles (de Falco, Bartiromo, Majello, Di Geronimo, & Mundo, 1992). Plus spécifiquement, le flunarizine, un bloqueur de canaux calciques, a aussi pu démontrer des résultats favorables dans des cas d'épilepsies partielles (Binnie et al., 1985; Overweg et al., 1984; Pledger et al., 1994). Bien que tous les mécanismes d'actions du flunarizine ne soient pas confirmés, son rôle d'antagoniste du calcium a été établi (Pauwels, Leysen, & Janssen, 1991; Pledger et al., 1994). Ceci dit, aucune étude n'a pu déterminer l'effet qu'un agent bloqueur de canaux calciques, tel que le flunarizine, pourrait avoir sur le neurodéveloppement à long terme.

7.2. Étude préliminaire

De 1997-1999, le laboratoire de Dr. Lionel Carmant a réalisé une étude pilote à l'Hôpital Sainte-Justine évaluant l'effet du flunarizine sur le développement cognitif des enfants

atteints du syndrome de West. Les patients recrutés ont été traités avec du vigabatrin en plus de recevoir le flunarizine ou un placebo pendant une période d'un mois. Les patients ayant une réponse clinique complète, soit une résolution des spasmes et de l'hypsarythmie, ont continué à recevoir du vigabatrin pour une durée d'un an. Ceux qui éprouvaient encore des spasmes ou de l'hypsarythmie au bout de quatre semaines, passaient à l'ACTH pour une période d'un autre mois. Les patients ont eu une évaluation neuropsychologique au moment du diagnostic et 6 mois plus tard.

Onze patients ont été recrutés dans cette étude préliminaire sur une période de 12 mois, dont quatre devaient être exclus après avoir omis de compléter l'évaluation neuropsychologique au suivi de 6 mois. Les deux groupes, flunarizine (n=4) et placebo (n=3), étaient similaires démographiquement et cliniquement. Six des 7 patients (86%) ont démontré un arrêt des spasmes et une disparition de l'hypsarythmie sur l'EEG en moins d'un mois grâce au vigabatrin. Le dernier patient, avec une encéphalopathie prénatale dysgénétique, inclus dans le groupe flunarizine, a montré une persistance de spasmes et d'hypsarythmie lors du traitement nécessitant une transition à l'ACTH.

Dans le groupe flunarizine (n = 4), une somnolence transitoire était le seul événement indésirable éprouvé. Deux des quatre enfants du groupe flunarizine ont atteint un niveau développemental normal à 6 mois et aucun n'a régressé, alors que dans le groupe témoin (n=3), aucune amélioration et aucune régression n'ont été notées. Dans le groupe expérimental, les enfants ont manifesté une augmentation moyenne de leur quotient de

développement (QD), l'équivalent du quotient intellectuel chez les adultes, de 7,8 points, tandis que dans le groupe témoin, les enfants ont montré une réduction de 4.7 points.

Basé sur ces données préliminaires, nous avons postulé que l'effet neuroprotecteur du flunarizine, un bloqueur de canaux calciques de type L, limiterait les effets délétères des spasmes épileptiques sur le cerveau en développement.

7.3. Objectifs

7.3.1. Objectif principal

Suite aux résultats de notre étude préliminaire, le principal objectif de notre travail était de tester l'hypothèse que le flunarizine, ajouté au traitement conventionnel d'enfants nouvellement diagnostiqués avec SW, permettrait d'améliorer leurs résultats cognitifs à long terme.

7.3.2. Objectifs secondaires

Notre premier objectif secondaire était de déterminer si le flunarizine diminuerait le risque de développer des troubles du spectre d'autisme dans cette population de patients. De plus, notre étude avait comme but de confirmer et/ou établir de nouveaux facteurs de risques associés au neurodéveloppement néfaste souvent présent chez les enfants atteints du syndrome de West.

PARTIE 2

Présentation d'articles

1. Article 1

A randomized controlled trial of flunarizine as add-on therapy and effect on cognitive outcome in children with infantile spasms

Bitton JY, Sauerwein HC, Weiss SK, Donner EJ, Whiting S, Dooley JM, Snead OC, Farrell K, Wirrell EC, Mohamed IS, Ronen GM, Salas-Prato M, Amre D, Lassonde M, & Carmant L

Epilepsia. 2012 Sep; 53 (9): 1570-6

A randomized controlled trial of flunarizine as add-on therapy and effect on cognitive outcome in children with infantile spasms

¹Jonathan Y. Bitton, ¹Hannelore C. Sauerwein, ²Shelly K. Weiss, ²Elizabeth J. Donner,³Sharon Whiting, ⁴Joseph M. Dooley, ²Carter Snead, ⁵Kevin Farrell, ⁶Elaine C. Wirrell,⁶Ismail S. Mohamed, ⁷Gabriel M. Ronen, ¹Milagros Salas-Prato, ⁸Devendra Amre,^{1,9}Maryse Lassonde, and ¹Lionel Carmant

¹Research Centre and Division of Neurology, Department of Pediatrics, Sainte-Justine Hospital (CHU Sainte-Justine), Montreal, Quebec, Canada;

²Division of Neurology, Department of Pediatrics, The Hospital for Sick Children, Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada;

³Division of Neurology, Department of Pediatrics, Children's Hospital of Eastern Ontario, Faculty of Medicine, University of Ottawa, Ontario, Canada;

⁴Division of Neurology, Department of Pediatrics, Izaak Walton Killam(IWK) Health Centre, Faculty of Medicine, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada;

⁵Division of Neurology, Department of Pediatrics, BC Children's Hospital, Faculty of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada;

⁶Division of Neurology, Department of Pediatrics, Alberta Children's Hospital, Faculty of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada;

⁷Division of Neurology, Department of Pediatrics, McMaster Health Sciences Centre, Faculty of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada;

⁸Research Centre and Department of Pediatrics, Sainte-Justine Hospital (CHUSainte-Justine), University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada;

⁹Research Centre and Department of Social and Preventive Medicine, Sainte-Justine Hospital (CHU) Sainte-Justine, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

First Author information:

Jonathan Y Bitton is a Ph.D. student in Neurosciences at Université de Montréal

Corresponding author:

Lionel Carmant, M.D.

Ste-Justine Hospital, Office 5421

3175 Côte Sainte-Catherine, Montreal, Quebec, Canada, H3T 1C5

E-mail: lionel.carmant@umontreal.ca

Phone : (514) 345-4931 x 5394

Fax : (514) 345-4787

Running title:

Infantile Spasms and Cognition

Keywords:

West syndrome, neuroprotection, cognition, developmental outcome, calcium channel blocker, vigabatrin, synthetic adrenocorticotrophic hormone, steroids, epileptic encephalopathy.

Additional information:

Number of text pages, 9

Number of words, 2376

Number of figures, 2

Number of supporting figures, 0

Number of tables, 2

Number of supporting tables, 1

Abstract

Purpose: Cognitive impairment is observed commonly in children with a history of infantile spasms (IS). The goal of this study was to prospectively examine the effect on cognitive outcome of a neuroprotective agent used as adjunctive therapy during treatment of the spasms.

Methods: In a randomized controlled trial, patients received a standardized therapy plus flunarizine or placebo. The standardized treatment consisted of vigabatrin as first-line therapy. Nonresponders were switched to intramuscular synthetic adrenocorticotrophic hormone (sACTH depot) after 2 weeks and, if necessary, to topiramate after two additional weeks. The Vineland Adaptive Behavior Scale (VABS) and Bayley Scales of Infant Development (BSID) were used as outcome measures 24 months after the intervention.

Key Findings: Sixty-eight of 101 children diagnosed over 3 years in seven centers in Canada received either adjunctive flunarizine or placebo. Sixty-five of the 68 children (96%) became spasm-free within 8 weeks and no late relapse occurred. Bayley and Vineland results were available at baseline and at 24 months in 45 children. There was no significant difference in the BSID developmental quotient between the flunarizine- and placebo-treated children at baseline (44.3 ± 35.5 vs. 30.9 ± 29.8 ; $p = 0.18$) or 24 months later (56.9 ± 33.3 vs. 46 ± 34.2 ; $p = 0.29$). However, the 10 flunarizine-treated children with no identified etiology had a better outcome than the eight controls at 24 months on

both the Vineland Scale (84.1 ± 11.3 vs. 72.3 ± 9.8 ; $p = 0.03$) and the Bayley Scale (87.6 ± 14.7 vs. 69.9 ± 25.3 ; $p = 0.07$).

Significance: Our study failed to demonstrate a protective effect of flunarizine on cognitive outcome in a cohort of children with IS. An analysis of subgroups suggested that flunarizine may further improve cognitive outcome in children with no identified etiology.

Introduction

Infantile spasms (IS) are characterized by epileptic spasms that commonly occur in clusters and are usually associated with hypsarrhythmia on electroencephalography (EEG). Developmental arrest or regression occurs in most children, and only 10–25% achieve normal cognitive development (Partikian & Mitchell, 2010; Riikonen, 2010). Previous studies have shown that diagnosis within 1 month of seizure onset and the absence of an underlying structural, metabolic, or genetic etiology are associated with a better prognosis for cognitive development (Riikonen, 2010). It has been suggested that hypsarrhythmia may represent a form of non-convulsive status epilepticus (Carmant, 2002; Lux, 2007) and that the very frequent epileptic discharges seen in children with IS may play a role in the cognitive deterioration observed with onset of spasms. This would be consistent with evidence from the United Kingdom Infantile Spasm Study, which has demonstrated that a longer duration between the onset of the spasms and treatment is associated with a decreasing developmental score at 4 years of age (O’Callaghan et al., 2011).

The neurotoxicity of epileptic discharges is at least partly mediated through calcium-induced damage to neurons (Choi, 1988). In addition to glutamate receptors, calcium release from intracellular stores and increased influx via L-type voltage-gated calcium channels (VGCCs) may contribute to this neurotoxicity (Weiss et al., 1990). Blockers of L-type VGCCs can limit activity-dependent plasticity changes and have shown neuroprotective properties in human diseases and animal models (Pauwels et al., 1991;

Barhwal et al., 2009; Wankerl et al., 2010). We chose to study the effect of flunarizine as add-on therapy based on experimental and preliminary data from our group (Carmant et al., 2000; Fischer et al., 2004; Mikati et al., 2004). The primary aim of this study was to test the hypothesis that treatment with flunarizine would limit the cognitive decline observed following the onset of IS.

Methods

Study design

This is a multicenter randomized, parallel, double-blind, placebo-controlled trial of flunarizine as add-on therapy in patients with newly diagnosed IS carried out in seven centers across Canada by the Canadian Pediatric Epilepsy Network (CPEN) (Whiting et al., 2002). The study was approved by the ethics committees at all sites and audited by Health Canada in 2004. Safety and data committees reviewed the protocol and enrollment biannually.

Patients

Children were eligible if they were 3–18 months of age, had de novo onset IS and electroencephalography (EEG)–recorded hypsarrhythmia or modified hypsarrhythmia, had not received IS-specific treatment at the time of the initial visit (vigabatrin, steroids, or topiramate), and parents/guardians provided informed consent. Children were excluded if they had a known neurometabolic or neurodegenerative disease at study entry, a pre-existing medical condition contraindicating steroid treatment, if they could not obtain the

neuropsychological evaluation prior to enrollment, or if families were unable to comply with follow-up visits or declined consent. Based on a pilot study, we estimated that a sample size of 60 was required to demonstrate a statistically significant difference in outcome (Carmant et al., 2000). Clinical evaluations and EEG assessments for hypsarrhythmia or modified hypsarrhythmia were performed at baseline and at 0.5, 1, 6, 12, and 24 months after intervention. The EEG studies were 1-h wake/sleep studies except for the EEG study performed at 2 weeks, which was an 8-h video-EEG to determine if response to vigabatrin was complete. All children had a brain magnetic resonance imaging (MRI) and were investigated for metabolic and genetic abnormalities. The children were considered to have no identified etiology if there was no structural, metabolic, or genetic abnormality demonstrated on investigation.

All children received vigabatrin 100 mg/kg/day for 3 days followed by 150 mg/kg/day when spasms persisted, as first-line treatment. Responders remained on vigabatrin for 6 months. If after 2 weeks vigabatrin failed to arrest clinical spasms and abolish hypsarrhythmia, the children were switched to synthetic adrenocorticotrophic hormone (sACTH) intramuscularly (Synacthen Depot, Novartis, Montreal, Canada), whereas vigabatrin was tapered over a week. The dose of sACTH given every 2 days was calculated to be equivalent to 150 IU of natural ACTH/m²/day for 2 weeks followed by a 10-week tapering schedule (Nolan & Snead, 2006). If clinical spasms and/or hypsarrhythmia persisted after 2 weeks of treatment with sACTH, the children were switched to topiramate (10 mg/kg/day) (Hosain et al., 2006). All children received vitamin B6 (200

mg/day) for the duration of the study (Toribe, 2001). Based on the information available at study onset, the CPEN selected vigabatrin followed by an early switch to sACTH as proposed by Granström et al., because of both its less serious adverse-event profile and similar long-term efficacy compared to sACTH (Granström et al., 1999; Lux et al., 2005).

Intervention

Patients were randomized in a 1:1 ratio to receive either flunarizine (10 mg/day) or placebo for 6 months as adjunctive therapy. Participants were centrally randomized according to an online protocol stratified and calculated to ensure an adequate distribution of treatments in each center. Randomization was implemented based on lists for each site. Only GEREQ (GEstion REcherche Clinique Québec) and the local pharmacist knew which patients received flunarizine or placebo. There was no communication concerning randomization between the pharmacists and the clinicians in all centers before the completion of the study.

Outcome measures

The child's development was assessed prior to treatment and 24 months later. Children who were not available at the time of the 24-month follow-up (± 4 weeks) for various reasons were excluded from the study (Fig. 1). The mental subscale of the Bayley Scales of Infant Development (BSID) was used as a measure of cognitive function (Bayley, 1969). A developmental quotient (DQ) was calculated based on age equivalence of performance compared to chronologic age. The Vineland Adaptive Behavior Scale (VABS) was used to

rate the child's performance based on parental report in four domains: communication, daily living, socialization, and motor skills. A score ≥ 80 was considered to indicate normal development for both the Bayley Mental DQ and the VABS score.

Statistical analysis

Factors associated with cognitive outcomes were analyzed using Student's t-tests for continuous variables and chi-square tests for categorical variables. A p-value ≤ 0.05 indicated statistical significance. All analyses were carried out using STATA version 10 (StataCorp LP, College Station, TX, U.S.A.).

Results

Patient characteristics

One hundred one infants were evaluated between September 2003 and July 2006, and 69 were initially enrolled (Fig. 1). One child allocated to flunarizine was withdrawn from the study before receiving the add-on drug. Of the remaining 68 patients, 40 children had symptomatic IS and 28 had no identified etiology (47 boys and 21 girls). There was a broad spectrum of symptomatic etiology in our sample (Table S1). The BSID evaluation and the VABS interview were completed at diagnosis and follow-up on 45 children (24 flunarizine, 21 placebo). There were no significant demographic or clinical differences between the groups receiving flunarizine and placebo (Table 1) or between those who completed and those who did not complete the neuropsychological evaluations (Table 2). The 24 patients lost to follow-up were distributed equally between the treatment group and the control

group as well as between the symptomatic subgroup and the subgroup of children without identified etiology (Fig. 1).

Control of spasms

Complete clinical and EEG response to vigabatrin after 2 weeks occurred in 43 (63%) of the 68 children (Fig. 2). Four others became spasm free but continued to show hypsarrhythmia. Spasms recurred in five children (two with no identified etiology and three symptomatic) on vigabatrin within the first 6 weeks of treatment and all responded to sACTH within 1 week. The 38 children (56%) who responded to vigabatrin alone remained spasm free until the end of the 6-month treatment and had no recurrences of spasms when vigabatrin was discontinued. Of the 30 patients switched to sACTH while vigabatrin was being tapered, 24 (80%) achieved complete spasm control within 2 weeks and remained spasm free at the 6- and 24-month follow-up visits (Fig. 2). Three of the six who failed to respond to sACTH responded well to topiramate within 2 weeks. Therefore, complete control of spasms was achieved in 65 of the 68 children from our cohort (96%). Twenty (29%) of the 68 children had postspasm seizures assessed by the parents. Flunarizine did not affect spasm control with 97% of responder in the active group versus 94% in the placebo-treated group being controlled and was not associated with specific adverse events.

Vineland adaptive behavior scale

Most parents assessed their children's global functioning level prior to spasm onset to be within the normal range (mean $90.1 \pm [SD] 12.7$). After 24 months, the mean VABS score of the total cohort dropped to 65.4 ± 16.6 , indicating a stagnation or regression in development. Generally, the subgroup with no identified etiology did better than the symptomatic subgroup regardless of treatment. The mean VABS scores decreased from 96.1 ± 9.4 to 78.8 ± 12.0 in the subgroup with no identified etiology ($n = 18$) and from 86.2 ± 13.2 to 56.4 ± 12.9 in symptomatic subgroup ($n = 27$) (Table 2). In the children with no identified etiology, there was no significant difference at baseline between those receiving flunarizine and those receiving placebo (98.3 ± 7.7 vs. 93.3 ± 11.2 ; respectively; $p = 0.48$). Flunarizine was able to limit this decline since the mean VABS score at 24 months was higher in the 10 flunarizine-treated children than in the 8 controls (84.1 ± 11.3 vs. 72.3 ± 9.8 ; $p = 0.03$).

Bayley mental scale

There was no significant group difference between the flunarizine and placebo-treated groups at diagnosis (44.3 ± 35.5 vs. 30.9 ± 29.8 ; $p = 0.18$) and at 24 months (56.9 ± 33.3 vs. 46 ± 34.2 ; $p = 0.29$). The discrepancy between the Vineland and Bayley scores at diagnosis are due to the fact that the testing for the Bayley scales was performed while the children had ongoing spasms and/or hypsarrhythmia.

At the 24-month follow-up, 10 (8 with no identified etiology) of the 45 children had a normal mental DQ >80 (22%) and an additional 6 (5 with no identified etiology) had a borderline mental DQ between 70 and 80 (13%). In those children with no identified etiology, the 10 flunarizine-treated children showed a 17-point higher score than the 8 controls at 24 months on the Bayley scales, although this result did not reach statistical significance (87.6 ± 14.7 vs. 69.9 ± 25.3 ; $p = 0.07$) (Table 2).

Mental DQs were similar in responders ($n = 26$) and non-responders ($n = 19$) to vigabatrin both at baseline (38.6 ± 34.9 vs. 40.8 ± 31.8 , respectively) and at 24 months (55.3 ± 32.1 vs. 52 ± 37.6). Similarly, in the subgroup with no identified etiology, those who responded to vigabatrin ($n = 12$) and those who required switching to sACTH ($n = 6$) had comparable mental DQs at baseline (47.1 ± 39.5 vs. 54.5 ± 34.2) and 24 months (80.1 ± 15.3 vs. 77.5 ± 32.6).

Discussion

In this multicenter trial of IS in which spasm treatment was standardized across all participating centers, the data should be generalizable to all children presenting with IS and hypsarrhythmia to a tertiary center. The spasms were controlled in 65 (96%) of the 68 children within 2 months. Although the nonhomogeneity among different studies does not allow for a direct comparison, the rate of spasm arrest in our study is higher and the rate of recurrence much lower than that described in most other studies (Vigevano & Cilio, 1997; Lux et al., 2004). In the United Kingdom Infantile Spasms Study, which also

evaluated cognitive outcome using Vineland parental questionnaires, spasms were controlled in 80 of 106 infants (75%) (Lux et al., 2005). The higher IS responder rate in our study may be attributable to the use of a standardized protocol for the management of the spasms, which included assessments every 2 weeks until spasms were controlled or the treatment protocol was completed. Other explanations for a favorable outcome may include a higher proportion of patients with no identified etiology, a short lead time to treatment in IS patients in general (Riikonen, 2010), the use of add-on vitamin B6 (Toribe, 2001), and a treatment lag of <1 month in patients without identified etiology (Kivity et al., 2004). In our study, 77% (53/69) of the general cohort and 86% (24/28) of the subgroup with no identified etiology were treated within a month. The simultaneous use of sACTH and vigabatrin, although for only a week, could also improve our responder rate. Finally, the use of prolonged video-EEG monitoring is required to detect subtle spasms (Gaily et al., 2001; Granström et al., 1999). In our study, a prolonged video-EEG was performed at only 2 weeks to confirm the caregiver's report of spasm arrest due to limited access. It is possible that subtle motor spasms may have recurred thereafter and yet remained unnoticed.

Our randomized controlled study failed to demonstrate that treatment with flunarizine leads to better cognitive outcome in the population of children with IS as a whole. However, in keeping with results of previous studies (Lux et al., 2005; Darke et al., 2010), etiology was the major determinant of cognitive outcome, favoring children with no identified etiology and in this subgroup of children; those who received flunarizine had a

better outcome on the VABS than those receiving placebo. Furthermore, the mean mental DQ on the BSID was 17 points higher at the 24-month assessment in the 10 flunarizine-treated infants without identified etiology than in the eight children on placebo. This is consistent with the reported neuroprotective effect of VGCC blockers in other conditions associated with progressive cognitive decline (Neville & Ninan, 2007; Supnet & Bezprozvanny, 2010). The hypothesis that flunarizine improved cognitive outcome in those with no identified etiology needs to be tested on an a priori basis. This, together with the small numbers in this study, indicates that a larger prospective study is required to examine the effect of flunarizine on cognitive outcome of children with IS and no identified etiology. This study also highlights the importance of investigating the use of neuroprotective strategies in addition to conventional epilepsy medication in the management of infantile spasms. Further information on the cognitive and behavioral outcomes of the patients enrolled in this study will be available as we have completed the 5-year follow-up.

Disclosure

Dr Carmant is on the advisory board of UCB Canada, Eisai Limited, and Lundbeck. The remaining authors have no conflict of interest to disclose. This work was funded by the Canadian Institutes of Health Research grant #MCT/53573, the CURE Foundation, and the Savoy Foundation. The authors thank Danielle Buch for editing of the manuscript. We also thank Muriel Cunningham for formatting assistance to comply with the CONSORT

requirements. We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

Acknowledgments

We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

References

- Barhwal K, Hota SK, Baitharu I, Prasad D, Singh SB, Ilavazhagan G. (2009) Isradipine antagonizes hypobaric hypoxia induced CA1 damage and memory impairment: complementary roles of L-type calcium channel and NMDA receptors. *Neurobiol Dis* 34:230–244.
- Bayley N. (1969) Bayley scales of infant development, 2nd Ed. Harcourt, Brace and Co., San Antonio, TX.
- Carmant L. (2002) Infantile spasms: west syndrome. *Arch Neurol* 59:317– 318.
- Carmant L, Goodyear E, Sauerwein CH. (2000) The use of calcium channel blockers in the treatment of West syndrome. *Neurology* 54:A295.
- Choi DW. (1988) Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* 1:623–634.
- Darke K, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Lux AL, Newton RW, O’Callaghan FJ, Verity CM, Osborne JP; Trial Steering Committee on behalf of Participating Investigators. (2010) Developmental and epilepsy outcomes at age 4 years in the UKISS trial comparing hormonal treatments to vigabatrin for infantile spasms: A multi-centre randomized trial. *Arch Dis Child* 95:382–386.
- Fischer W, Kittner H, Regenthal R, De Sarro G. (2004) Anticonvulsant profile of flunarizine and relation to Na(+) channel blocking effects. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 94:79–88.
- Gaily E, Liukkonen E, Paetau R, Rekola R, Granström ML. (2001) Infantile spasms: diagnosis and assessment of treatment response by video-EEG. *Dev Med Child Neurol* 43:658–667.
- Granström ML, Gaily E, Liukkonen E. (1999) Treatment of infantile spasms: results of a population-based study with vigabatrin as the first drug for spasms. *Epilepsia* 40:950–957.

Hosain SA, Merchant S, Solomon GE, Chutorian A. (2006) Topiramate for the treatment of infantile spasms. *J Child Neurol* 21:17–19.

Kivity S, Lerman P, Ariel R, Danziger Y, Mimouni M, Shinnar S. (2004) Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with high-dose adrenocorticotrophic hormone. *Epilepsia* 45:255–262.

Lux AL. (2007) Is hypsarrhythmia a form of non-convulsive status epilepticus in infants. *Acta Neurol Scand* 115:37–44.

Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, O'Callaghan FJ, Verity CM, Osborne JP. (2004) The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 364:1773–1778.

Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, O'Callaghan FJ, Verity CM, Osborne JP; United Kingdom Infantile Spasms Study. (2005) The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol* 4:712–717.

Mikati MA, Holmes GL, Werner S, Bakkar N, Carmant L, Liu Z, Stafstrom CE. (2004) Effects of nimodipine on the behavioral sequelae of experimental status epilepticus in prepubescent rats. *Epilepsy Behav* 5:168–174.

Neville BG, Ninan M. (2007) The treatment and management of alternating hemiplegia of childhood. *Dev Med Child Neurol* 49:777–780.

Nolan M, Snead OC. (2006) Adrenocorticotropin and steroids. In Wyllie E (Ed) *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Williams & Wilkins, New York, pp. 931–938.

O'Callaghan FJ, Lux AL, Darke K, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, Verity CM, Osborne JP. (2011) The effect of lead time to treatment and of age of

onset on developmental outcome at 4 years in infantile spasms: evidence from the United Kingdom Infantile Spasms Study. *Epilepsia* 52:1359–1364.

Partikian A, Mitchell WG. (2010) Neurodevelopmental and epilepsy outcomes in a North American cohort of patients with infantile spasms. *J Child Neurol* 25:423–428.

Pauwels PJ, Leysen JE, Janssen PA. (1991) Ca²⁺ and Na⁺ channels involved in neuronal cell death. Protection by flunarizine. *Life Sci* 48:1881–1893.

Riikonen RS. (2010) Favourable prognostic factors with infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol* 14:13–18.

Supnet C, Bezprozvanny I. (2010) Neuronal calcium signaling, mitochondrial dysfunction, and Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis* 20:S487–S498.

Toribe Y. (2001) High-dose vitamin B(6) treatment in West syndrome. *Brain Dev* 23:654–657.

Vigevano F, Cilio MR. (1997) Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia* 38:1270–1274.

Wankerl K, Weise D, Gentner R, Rumpf JJ, Classen J. (2010) L-type voltage-gated Ca²⁺ channels: a single molecular switch for long-term potentiation/long-term depression-like plasticity and activity-dependent metaplasticity in humans. *J Neurosci* 30:6197–6204.

Weiss JH, Hartley DM, Koh J, Choi DW. (1990) The calcium channel blocker nifedipine attenuates slow excitatory amino acid neurotoxicity. *Science* 247:1474–1477.

Whiting S, Camfield P, Wiebe S, Lassonde M, Sauerwein H, Carmant L. (2002) Launching a research initiative: the Canadian Pediatric Epilepsy Network (CPEN). *Can J Neurol Sci* 29:364–371.

Table 1. Clinical characteristics of the study population (N = 68)

Etiology	Gender M:F	Mean Age (mo.) at Presentation	Lead time to diagnosis	Regression (Parents' Report) Y:N	Responders to Vigabatrin 1st- line drug	Responders to sACTH 2nd- line drug	Responders to Topiramate 3rd-line drug	Non responders to medication
Global Cohort	47:21	6.7 ± 2.8	1.2 ± 1.9	32:24	38	24	3	3
<i>Cryptogenic</i>	18:10	6.5 ± 2.0	1.1 ± 1.7	14:13	18	10	0	0
<i>Symptomatic</i>	29:11	7.2 ± 2.8	1.3 ± 2.1	18:11	20	14	3	3
Flunarizine group	25:9	6.5 ± 2.7	1.1 ± 1.4	14:13	17	13	3	1
<i>Cryptogenic</i>	10:6	6.6 ± 2.3	1.3 ± 1.7	7:8	9	7	0	0
<i>Symptomatic</i>	15:3	6.4 ± 3.1	0.9 ± 1.1	7:5	8	6	3	1
Placebo group	22:12	7.1 ± 3.0	1.4 ± 2.3	18:11	21	11	0	2
<i>Cryptogenic</i>	8:4	6.0 ± 1.8	0.9 ± 1.6	7:5	9	3	0	0
<i>Symptomatic</i>	14:8	7.7 ± 3.4	1.7 ± 2.6	11:6	12	8	0	2

¹Adjusted for prematurity

Table 2. Cognitive outcome and behavioral adaptation in relation to clinical characteristics (N=69)

Treatment / Etiology	Case	Lead time to diagnosis (months)	Regression (parent report)	Response to treatment	<u>Vineland composite</u>		<u>Mental DQ (Bayley)</u>		<u>Mental DA (months)</u>	
					0 mo.	24 mo.	0 mo.	24 mo.	0 mo.	24 mo.
Flunarizine Group										
<i>Cryptogenic</i>										
	1-8	0,3	no	vigabatrin	91	72	71	71	5	22
	1-11	1,5	yes	vigabatrin	99	68	0	77	0	24
	1-13	1	yes	vigabatrin	102	79	83	73	5	22
	2-2	0,25	no	vigabatrin	92	85	71	84	5	27
	3-9	0,25	no	vigabatrin	106	86	80	93	4	27
	4-5	0,5	no	vigabatrin	109	105	80	93	4	27
	7-1	0,5	yes	vigabatrin	95	89	0	107	0	31
	1-3	0,25	no	sACTH	102	73	0	68	0	19
	2-9	0,75	yes	sACTH	84	91	67	107	4	32
	3-14	1,5	no	sACTH	103	93	100	100	5	29
<i>Symptomatic</i>										
Atrophy	6-2	3	yes	vigabatrin	80	54	11	58	1	19
Metabolic	2-20	0,5	no	vigabatrin	76	46	13	7	1	2
Shaken Baby	1-7	0,75	yes	vigabatrin	95	50	0	13	0	4
Subcortical HIE	3-11	4	no	vigabatrin	94	63	75	53	3	15
TS	3-2	0,25	no	vigabatrin	108	59	75	44	6	14
TS	6-3	0	no	vigabatrin	101	56	67	33	2	9
Atrophy	6-6	0	yes	sACTH	94	68	57	65	4	20
CVA	4-1	1	yes	sACTH	104	59	50	53	3	16
HIE	1-2	0,5	no	sACTH	55	39	0	0	0	0
HIE	1-6	0,25	no	sACTH	90	47	0	10	0	3
NF1	2-17	0,5	no	sACTH	93	64	67	55	2	16
Atrophy	1-17	0,5	yes	topiramate	99	69	0	54	0	15
Trisomy-21	3-1	1	no	topiramate	87	59	70	44	7	15
ARX deficiency	3-3	0,1	yes	none	90	45	25	0	1	0
Placebo Group										
<i>Cryptogenic</i>										
	1-4	0,75	yes	vigabatrin	99	68	0	93	0	25
	1-14	1	yes	vigabatrin	80	80	0	77	0	23
	2-5	6	yes	vigabatrin	82	69	20	76	2	26
	2-14	0,25	yes	vigabatrin	91	74	60	69	3	20
	3-4	0	no	vigabatrin	113	82	100	48	7	15

	1-10	0	yes	sACTH	99	72	67	90	4	27
	2-1	0,5	yes	sACTH	84	52	33	17	2	5
	2-12	0,25	no	sACTH	98	81	60	83	3	24
Symptomatic										
Dysplasia	2-11	0	yes	vigabatrin	81	61	25	40	2	13
Infection	2-19	0,2	no	vigabatrin	78	49	43	13	6	5
Metabolic	7-16	0,25	yes	vigabatrin	81	52	0	20	0	6
Pachygyria	1-5	1	yes	vigabatrin	90	48	0	7	0	2
PVL	3-6	4	yes	vigabatrin	89	58	13	25	1	8
PVNH	1-9	1	yes	vigabatrin	74	43	0	0	0	0
Schizencephaly	3-5	0,5	no	vigabatrin	88	69	60	76	3	22
TS	1-15	1	yes	vigabatrin	100	91	57	87	4	27
Atrophy	4-2	0,25	no	sACTH	100	89	67	88	6	29
HIE	1-1	4	n/a	sACTH	71	42	11	3	1	1
Venous Stroke	2-3	3	n/a	sACTH	64	43	13	10	2	4
Neocortical CVA	3-7	12	n/a	sACTH	64	52	20	31	3	12
HIE	2-15	2,5	yes	none	80	49	0	13	0	4

Result of Patients who did not complete the study

Flunarizine Group

Cryptogenic

	5-1	0,75	n/a	vigabatrin	88	-	n/a	-	n/a	-
	5-4	0,75	no	vigabatrin	87	-	65	-	7	-
	2-18	0,5	yes	sACTH	87	-	17	-	1	-
	3-10	5	yes	sACTH	74	-	0	-	0	-
	3-13	6	yes	sACTH	86	-	0	-	0	-
	6-5	0,5	yes	sACTH	101	-	80	-	6	-

Symptomatic

Miller-Dieker	1-12	0,5	n/a	vigabatrin	72	-	n/a	-	n/a	-
TS	2-13	0,5	yes	vigabatrin	90	-	53	-	2	-
HIE	2-04	2	n/a	sACTH	49	-	n/a	-	n/a	-
HIE	2-08	1	n/a	topiramate	74	-	12	-	1	-
Trisomy-21	2-06	10	n/a	-	-	-	-	-	-	-

Placebo Group

Cryptogenic

	2-10	0,25	no	vigabatrin	102	-	73	-	4	-
	4-04	1	no	vigabatrin	109	-	63	-	5	-
	5-03	1	no	vigabatrin	91	-	78	-	7	-
	7-02	0	yes	vigabatrin	81	-	0	-	0	-

Symptomatic

Trisomy-21	1-16	0,25	yes	vigabatrin	81	-	0	-	0	-
------------	------	------	-----	------------	----	---	---	---	---	---

TS	3-08	0	no	vigabatrin	99	-	86	-	6	-
HIE (PVL)	4-03	0,25	no	vigabatrin	76	-	n/a	-	n/a	-
Trisomy-21	5-05	3	yes	vigabatrin	86	-	22	-	2	-
Metabolic	3-12	1,5	n/a	sACTH	82	-	0	-	0	-
Atrophy	5-02	0,5	no	sACTH	76	-	n/a	-	n/a	-
Metabolic	6-01	0,25	yes	sACTH	83	-	0	-	0	-
Atrophy	6-04	0,5	no	sACTH	71	-	0	-	0	-
Infection	2-07	0,5	yes	none	86	-	38	-	3	-

DQ=Developmental Quotient; DA=Developmental Age; NT=Not Tested; HIE=Hypoxic Ischemic Encephalopathy;

TS=Tuberous Sclerosis; PVL=Periventricular Leukomalasia; PVNH=Periventricular Nodula Heterotopia;

CVA=Cerebro-Vascular Accident; NF1=Neurofibromatosis type 1; N/A: not assessable

Table S1 - Detailed clinical characteristics of study population

Patient	Gender	Age of onset (months)	Pre-spasm seizures	Pre-spasm delay	Lead time to diagnosis (months)	Regression	Etiology	GVG	ACTH	TPM	Post-spasm seizures	Completed the study
1-01	F	9	YES	YES	4	N/A	HIE	NO	YES	NR	YES	YES
1-02	M	15	YES	YES	0,5	N/A	HIE	REC	YES	NR	YES	YES
1-03	F	4	NO	NO	0,25	NO	Cryptogenic	HYPS	YES	NR	YES	YES
1-04	F	3	NO	NO	0,75	YES	Cryptogenic	YES	NR	NR	NO	YES
1-05	F	5	YES	YES	1	YES	Pachygyria	YES	NR	NR	NO	YES
1-06	M	7	NO	YES	0,25	N/A	HIE	NO	YES	NR	NO	YES
1-07	M	6	NO	YES	0,75	YES	Shaken	YES	NR	NR	NO	YES
1-08	F	7	NO	NO	0,3	NO	Cryptogenic	YES	NR	NR	NO	YES
1-09	F	6	YES	YES	1	YES	PVNH-Del 1	YES	NR	NR	YES	YES
1-10	M	6	NO	YES	0	YES	Cryptogenic	REC	YES	NR	NO	YES
1-11	M	7	NO	NO	1,5	YES	Cryptogenic	YES	NR	NR	NO	YES
1-12	F	5	YES	YES	0,5	N/A	Miller-Dieker	YES	NR	NR	NA	NO
1-13	F	7	NO	YES	1	YES	Cryptogenic	YES	NR	NR	NO	YES
1-14	M	6	NO	YES	1	YES	Cryptogenic	YES	NR	NR	NO	YES
1-15	M	7	NO	NO	1	YES	TS	YES	NR	NR	NO	YES
1-16	M	7	NO	YES	0,25	YES	TRI 21	YES	NR	NR	NO	NO
1-17	M	4	NO	NO	0,5	YES	Atrophy	HYPH	HYPH	YES	YES	YES
2-01	M	6	NO	YES	0,5	YES	Cryptogenic	HYPH	YES	NR	NO	YES
2-02	F	7	NO	NO	0,25	NO	Cryptogenic	YES	NR	NR	NO	YES
2-03	M	16	YES	YES	3	N/A	HIE	NO	YES	NR	NO	YES
2-04	M	5	YES	YES	2	N/A	HIE	NO	YES	NR	NO	NO
2-05	F	9	NO	YES	6	YES	Cryptogenic	YES	NR	NR	NO	YES
2-06	F	13	-	-	10	N/A	TRI 21		DROP OUT			NO
2-07	F	8	YES	YES	0,5	YES	Infection	REC	NO	NO	NO	NO
2-08	M	8	YES	YES	1	N/A	HIE	NO	NO	YES	YES	NO
2-09	M	6	NO	NO	0,75	YES	Cryptogenic	HYPH	YES	NR	NO	YES
2-10	M	5	NO	NO	0,25	NO	Cryptogenic	YES	NR	NR	NO	NO
2-11	F	8	YES	YES	0	YES	Dysplasia	YES	NR	NR	NO	YES
2-12	F	5	NO	NO	0,25	NO	Cryptogenic	NO	YES	NR	NO	YES
2-13	M	3	NO	NO	0,5	YES	TS	YES	NR	NR	NO	NO
2-14	M	5	NO	YES	0,25	YES	Cryptogenic	YES	NR	NR	NO	YES
2-15	M	8	NO	YES	2,5	N/A	HIE	NO	NO	NO	NO	YES
2-17	M	3	NO	YES	0,5	NO	NF1	NO	YES	NR	NO	YES
2-18	M	5	YES	NO	0,5	YES	Cryptogenic	NO	YES	NR	YES	NO

2-19	M	14	YES	YES	0,2	NO	Infection	YES	NR	NR	NO	YES
2-20	F	8	YES	YES	0,5	NO	Metabolic	YES	NR	NR	NO	YES
3-01	M	10	NO	YES	1	NO	TRI 21	NO	NO	YES	NO	YES
3-02	M	8	NO	NO	0,25	NO	TS	YES	NR	NR	YES	YES
3-03	M	4	NO	YES	0,1	YES	ARX	NO	REC	NO	YES	YES
3-04	M	7	NO	NO	0	NO	Cryptogenic	YES	NR	NR	NO	YES
3-05	F	5	NO	YES	0,5	NO	SCHIZ	YES	NR	NR	YES	YES
3-06	M	7	NO	YES	4	YES	HIE (PVL)	YES	NR	NR	YES	YES
3-07	M	15	NO	YES	12	N/A	NEO CVA	NO	YES	NR	YES	YES
3-08	M	7	NO	NO	0	NO	TS	YES	NR	NR	NO	NO
3-09	M	5	NO	NO	0,25	NO	Cryptogenic	YES	NR	NR	NO	YES
3-10	M	13	NO	YES	5	YES	Cryptogenic	NO	YES	NR	NO	NO
3-11	M	4	YES	NO	4	NO	HIE subcort	YES	NR	NR	NO	YES
3-12	M	3	NO	YES	1,5	N/A	Metabolic	NO	YES	NR	YES	NO
3-13	F	6	NO	NO	6	YES	Cryptogenic	NO	YES	NR	NO	NO
3-14	M	5	NO	NO	1,5	NO	Cryptogenic	NO	YES	NR	NO	YES
4-01	M	6	NO	YES	1	YES	CVA	NO	YES	NR	YES	YES
4-02	M	8	YES	YES	0,25	NO	Atrophy	REC	YES	NR	YES	YES
4-03	M	7	NO	YES	0,25	NO	HIE (PVL)	YES	NR	NR	NO	NO
4-04	M	7	NO	NO	1	NO	Cryptogenic	YES	NR	NR	YES	NO
4-05	F	5	NO	NO	0,5	NO	Cryptogenic	YES	NR	NR	NO	YES
5-01	M	7	NO	YES	0,75	N/A	Cryptogenic	YES	NR	NR	NO	NO
5-02	F	5	YES	YES	0,5	NO	Atrophy	NO	YES	NR	YES	NO
5-03	M	9	NO	YES	1	NO	Cryptogenic	YES	NR	NR	NO	NO
5-04	M	10	NO	NO	0,75	NO	Cryptogenic	YES	NR	NR	NO	NO
5-05	M	9	NO	YES	3	YES	TRI 21	YES	NR	NR	NO	NO
6-01	F	4	NO	YES	0,25	YES	Metabolic	NO	YES	NR	NO	NO
6-02	M	9	NO	YES	3	YES	Atrophy	YES	NR	NR	NO	YES
6-03	F	3	YES	YES	0	NO	TS	YES	NR	NR	YES	YES
6-04	M	6	NO	YES	0,5	NO	Atrophy	NO	YES	NR	NO	NO
6-05	M	7	NO	NO	0,5	YES	Cryptogenic	REC	YES	NR	YES	NO
6-06	M	7	NO	YES	0	YES	Atrophy	NO	YES	NR	YES	YES
7-01	M	4	NO	NO	0,5	YES	Cryptogenic	YES	NR	NR	NO	YES
7-02	F	4	NO	NO	0	YES	Cryptogenic	YES	NR	NR	NO	NO
7-16	M	5	YES	YES	0,25	YES	Metabolic	YES	NR	NR	NO	YES

HIE=Hypoxic Ischemic Encephalopathy; Shaken=Shaken Baby Syndrome; PVNH-Del 1=Periventricular Nodula Heterotopia Del-1; TS=Tuberous Sclerosis; TRI 21= Trisomy 21; NF1=Neurofibromatosis type 1; ARX=ARX gene deficiency; SCHIZ= Schizencephaly; PVL=Periventricular Leukomalasia; CVA=Cerebro-Vascular Accident; REC=Recurrent spasms; HYPSS= Hypsarrhythmia; NR= not required, N/A=not Available

Figure 1. Patient flow chart cognitively evaluated at 2 years

Assessment, randomization, and follow-up analysis of the 69 randomized children; 35 were allocated to flunarizine and 34 to placebo. A total of 45 infants (24 taking flunarizine; 21 taking placebo) were analyzed cognitively at both time points.

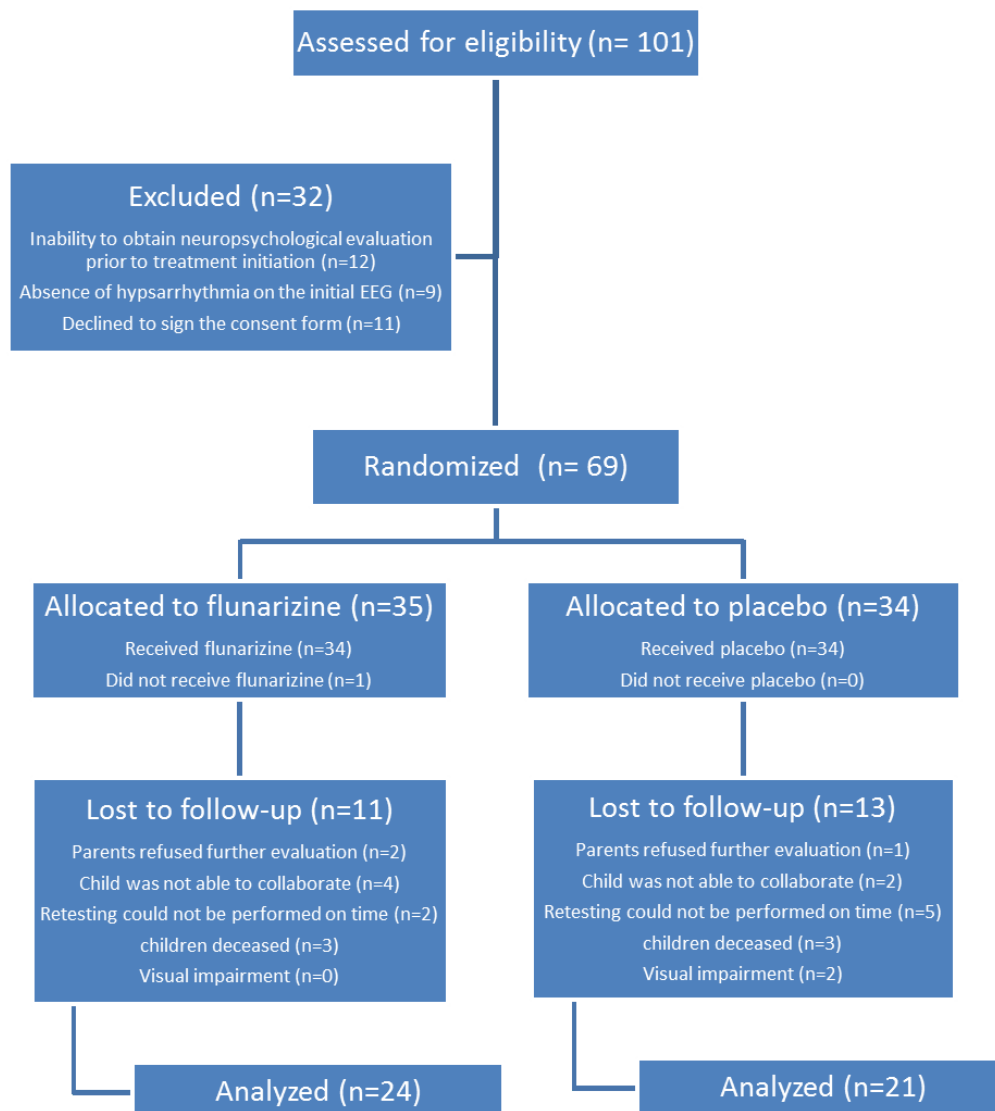
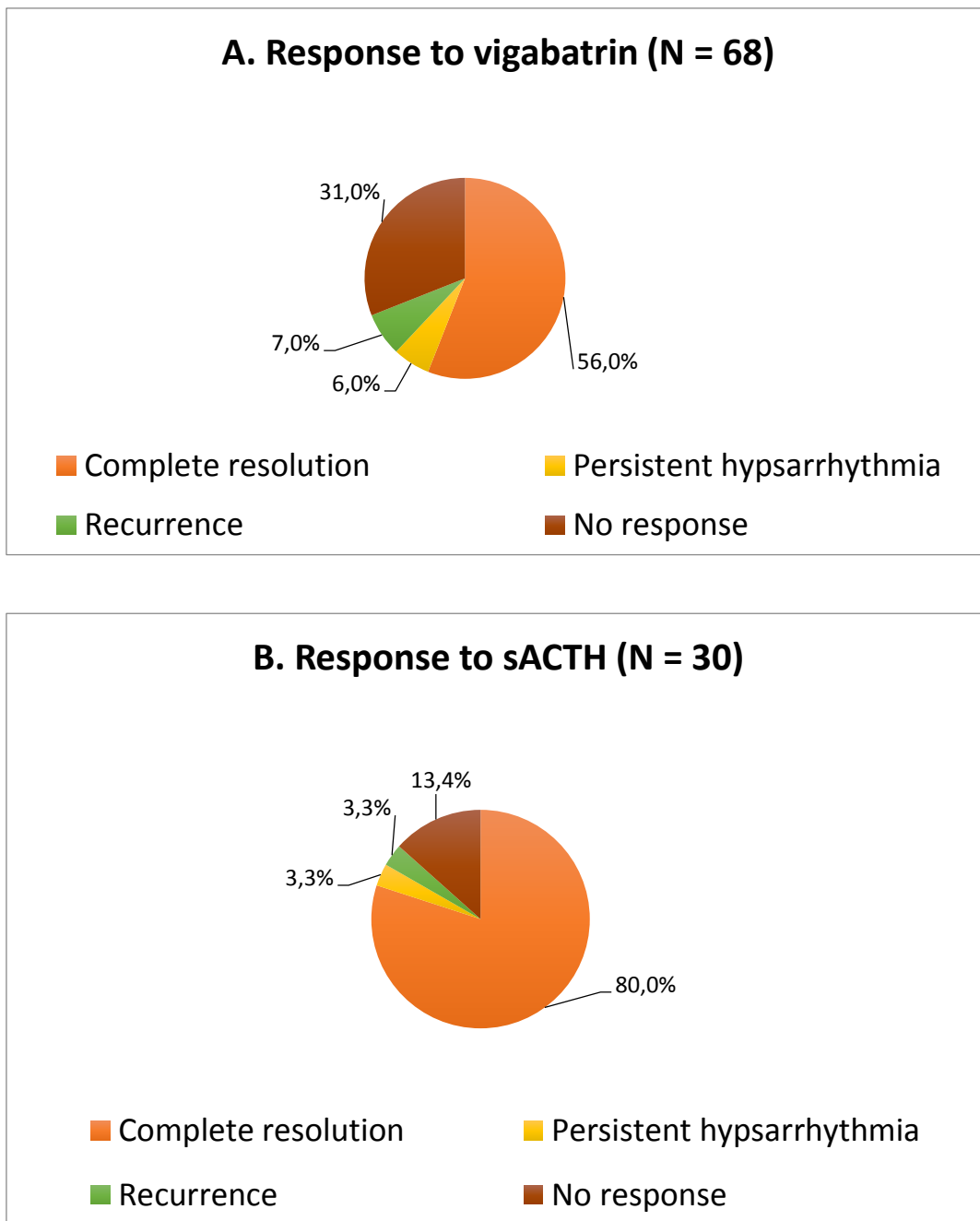


Figure 2. Response to treatment. All patients (n = 68) initially received vigabatrin for 2 weeks. (A) Those with complete resolution remained on vigabatrin for 6 months. (B) Those who failed complete resolution at 2 weeks were switched to sACTH (n = 30).



2. Article 2

Improved cognitive outcomes in children with infantile spasms. A five-year prospective study

Bitton JY, Sauerwein HC, Demos M, Connolly M, Weiss SK, Donner EJ, Whiting S, Ronen GM, Bello-Espinosa L, Wirrell EC, Mohamed IS, Dooley JM, & Carmant L

Article a été soumis à Pediatrics

Improved cognitive outcomes in children with infantile spasms. A five-year prospective study

Jonathan Y. Bitton, BSc¹, Hannelore C. Sauerwein PhD¹, Michelle Demos, MD², Mary Connolly MB², Shelly K. Weiss MD³, Elizabeth J. Donner MD³, Sharon Whiting MBBS⁴, Gabriel M. Ronen MD⁵, Luis Bello Espinosa MD⁶, Elaine C. Wirrell MD^{6,7}, Ismail S. Mohamed MD^{6,8}, Joseph M. Dooley MBBS⁸, Lionel Carmant, MD¹

Affiliations:

¹ Ste-Justine Hospital, Department of pediatrics & Research center, ² BC Children's Hospital, Department of pediatrics, ³ The Hospital for Sick Children, Department of pediatrics, ⁴ Children's Hospital of Eastern Ontario, Department of pediatrics, ⁵ McMaster Health Sciences Centre, Department of pediatrics, ⁶ Alberta Children's Hospital, Department of pediatrics, ⁷ Mayo Clinic, Department of pediatrics, ⁸ Izaak Walton Killam Health Centre, Department of pediatrics

Corresponding author:

Lionel Carmant, M.D.

Research Centre and Division of Neurology, Department of Pediatrics

Sainte-Justine Hospital (CHU Sainte-Justine), Room 5421

3175 Côte Sainte-Catherine, Montreal, Quebec, Canada, H3T 1C5

E-mail: lionel.carmant@umontreal.ca

Phone : (514) 345-4931 x 5394

Fax : F: (514) 345-4787

Short title: Improved cognitive outcome in infantile spasms patients

Funds: This study was supported by a grant from Savoy Foundation (LC), CURE Foundation (LC), and Canadian Institutes of Health Research (CIHR) (CPEN) as well as a scholarship of the Savoy Foundation awarded to JYB.

Financial Disclosure: The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Potential Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest relevant to this article to disclose.

Abbreviations:

ABC = Adaptive Behaviour Composite

AAN = American Academy of Neurology

ACTH = Adrenocorticotrophic hormone

ANOVA = Analysis of variance

ASD = Autism Spectrum Disorders

BSID = Bayley Scales of Infant Development

CGH = Comparative genomic hybridization

CLAE = Canadian League against Epilepsy

CNS = Child Neurology Society

CPEN = Canadian Pediatric Epilepsy Network

DQ = Developmental Quotient

EEG = Electroencephalogram

FSIQ = Full Scale Intelligence Quotient

LGS = Lennox-Gastaut Syndrome

MRI = Magnetic resonance imaging

IS = Infantile spasms

RCT = Randomized control trial

sACTH = synthetic adrenocorticotrophic hormone

SBIS = Stanford-Binet Intelligence Scales

TSC = Tuberous Sclerosis Complex

VABS = Vineland Adaptive Behavior Scale

What's Known on This Subject

Very few studies have attempted to improve long-term cognitive outcome of patients with IS. This remains the ultimate goal in IS treatment. A known etiology is the only definite risk factor associated with a poor neurodevelopmental outcome in this population.

What This Study Adds

Our standardized treatment protocol demonstrated significant cognitive improvement over five years in our IS population. In addition to etiology, pre-IS presence of developmental delay and seizures, and persistent EEG abnormalities following spasm control, were associated with a poor cognitive outcome.

Contributors' statement page

Mr Bitton coordinated and supervised data collection for all seven sites, carried out the initial analyses and interpretation of the data, drafted the initial manuscript, critically reviewed the manuscript and approved the final manuscript as submitted.

Dr Sauerwein acquired neuropsychological data, critically reviewed and revised the manuscript, and approved the final manuscript as submitted.

Drs Demos, Connolly and Bello-Espinosa acquired data, critically reviewed and revised the manuscript, and approved the final manuscript as submitted.

Drs Weiss, Ronen and Mohamed helped conceptualize and design the study, supervised data collection at one of the seven sites, acquired and interpreted data, critically reviewed and revised the manuscript, and approved the final manuscript as submitted.

Drs Donner, Whiting, Wirell and Dooley supervised data collection at one of the seven sites, acquired neurological data, critically reviewed and revised the manuscript, and approved the final manuscript as submitted.

Dr Carmant conceptualized and designed the study, supervised data collection at one of the seven sites, acquired, analyzed and interpreted data, critically reviewed and revised the manuscript, and approved the final manuscript as submitted.

Abstract

Objectives: In this study we present the five-year follow-up results of 41 children of the original cohort that examined the effect of an adjunctive therapy used during treatment of infantile spasms to improve cognitive outcome. In addition, we aimed to identify risk factors associated with poor cognitive outcome.

Methods: Patients, initially randomized to receive flunarizine or placebo in a multicenter controlled trial, were subsequently followed in an open label study for an additional 3 years. The standardized treatment consisted of vigabatrin as first-line therapy, followed in non-responders by ACTH and, if necessary, topiramate. The Vineland Adaptive Behavior Scale and either the Stanford-Binet Intelligence Scale, Fifth Edition (SB5) or the Bayley Scales of Infant Development, second edition (BSID-II) were used as cognitive outcome measures 60 months after the intervention.

Results: On average, patients following the standardized protocol showed a significant and progressive improvement of cognitive functions of almost 25 points on their developmental quotient, irrespective of adjunctive therapy. Symptomatic etiology was the most salient predictor of poor cognitive outcome. Other risk factors included presence of developmental delay and other seizure types prior to diagnosis, evolution to other seizure types following IS and persistent EEG abnormalities. A shorter lead-time to diagnosis did not influence long-term cognitive outcome.

Conclusions: Our results show a significant and progressive long-term improvement of cognitive functions in children with IS. Factors influencing cognitive outcome, emphasize the importance of thorough investigation of IS children at onset and the potential need to modify treatment management based on post-IS risk factors.

INTRODUCTION

Infantile spasms (IS) is a severe form of childhood epilepsy characterized by epileptic spasms and hypsarrhythmia on electroencephalography. The prognosis for the majority of IS patients is poor and may include evolution to Lennox Gastaut syndrome, drug resistant epilepsy, severe intellectual disability and other neurodevelopmental disorders such as autism spectrum disorders¹⁻⁴. Poor neurodevelopmental outcome is the most common prognosis in IS children, affecting up to 70-90% of patients^{2,3,5}. Although treatments to control spasms have been relatively successful, improving cognitive outcome associated with IS remains a challenge^{3,5}.

In 2003, the Canadian Pediatric Epilepsy Network (CPEN) conducted the first of a series of studies aimed at improving developmental outcome in IS children by adding a neuroprotective agent, the calcium blocker flunarizine, to the regular treatment regimen. The results of our two-year follow-up study, showed that the adjunctive therapy did not improve cognitive outcome in the global cohort, but did indicate a potential benefit to the subgroup of IS patients with no identified etiology⁶.

In this article we present the five-year follow-up results. Our first objective was to confirm whether the potential benefits of flunarizine, observed in non-symptomatic IS patients, was maintained. Secondly, we wanted to define the clinical risk factors associated with a poor cognitive outcome. Apart from symptomatic etiology, most other markers have

failed to reach clinical importance^{3,5,7,8}. This study presents new evidence of potential clinical risk factors associated with cognitive outcome in IS patients.

METHODS

Study design

Seven centers from CPEN, members of the Canadian League against Epilepsy (CLAE), participated in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of flunarizine as add-on therapy conducted for children with newly diagnosed IS and hypsarrhythmia. The study remained blinded for the initial 24-month period⁶, after which patients pursued an open-label follow-up study for three more years. The study was approved by the ethics committees at all sites and audited by Health Canada in 2004. Consent forms were acquired from all the caregivers of patients included in the study. Safety and data committees reviewed the protocol and enrollment biannually.

Inclusion and exclusion criteria

To be included in the study, children of consenting parents had to be between 3 and 18 months of age, had *de novo* onset IS with hypsarrhythmia or modified hypsarrhythmia recorded on electroencephalogram (EEG) and had not received IS-specific treatment at the time of the initial visit (vigabatrin, ACTH or topiramate). Exclusion criteria involved the presence of a known neurometabolic or neurodegenerative disease at study entry, a pre-

existing medical condition contraindicating steroid treatment, failure to obtain a baseline neuropsychological evaluation, and non-compliance of caregivers with follow-up visits.

Clinical investigations

Clinical evaluations and EEG assessments were performed at baseline and at 0.5, 1, 6, 12, 24, 30 and 60 months after diagnosis. The EEG studies were 1-hour wake/sleep studies except for the EEG study performed at 2 weeks, which was an 8-hour video-EEG to determine if response to vigabatrin was complete. All children underwent brain magnetic resonance imaging (MRI) and all were investigated for metabolic and genetic abnormalities including array comparative genomic hybridization (CGH) and the search of newly identified mutations with gene panels. The children were considered to have no identified etiology if there was no structural, metabolic, or genetic abnormality demonstrated on investigation. All patients were treated with a standardized protocol using vigabatrin as first line therapy followed by sACTH and, if necessary, topiramate in refractory patients. In addition, all children received vitamin B6 for the 6-month duration of the study.

The patients were randomized in a 1:1 ratio to receive either flunarizine or a placebo for 6 months as adjunctive therapy. Detailed treatment procedures have been reported in the initial RCT publication ⁶.

Developmental outcome measures

The children's neurodevelopment was assessed with the Bayley Scales of Infant Development, second edition (BSID-II) prior to treatment and at 24 months⁹. At the 60-month time point, patients with a cognitive level below 42 months and with little or no language skills continued to be evaluated with the BSID-II. The mental subscale of the BSID-II was used as a measure of cognitive ability. A developmental quotient (DQ) was calculated for the BSID based on age equivalence of performance compared to chronologic age. Patients with a cognitive level superior to 42 months were tested with the Stanford-Binet Intelligence Scale, Fifth Edition (SB5)¹⁰. In this case, the Full-Scale IQ (FSIQ) was used as measure of cognitive development.

In addition, the Vineland Adaptive Behavior Scale (VABS) was employed at all time-points (0, 24 and 60 months) to rate the child's performance based on parental report in four domains: communication, daily living, socialization, and motor skills¹¹. The Adaptive Behaviour Composite (ABC) score was used to establish the functional level of the child in the four domains. The initial score represented the children's level of functioning prior to IS onset.

A score ≥ 80 was considered to indicate normal development for all measures (BSID Mental DQ, SB5 FSIQ and VABS ABC score).

Statistical analysis

Two-Way ANOVA was employed to assess the effect of the treatment (flunarizine vs. placebo) on the two response scales (VABS and BSID/SB5). A multiple regression analysis was conducted to test the effect of potential predicting co-factors. Each co-factor was individually introduced in the model (keeping Group as covariate) as the study was not powered enough to employ a single multivariable regression model. The statistical analyses were performed using statistical software SAS, version 9.3 (SAS Institute, Inc, Cary, NC, USA.). All tests were bilateral. A p-value < 0.05 was used to determine statistical significance.

RESULTS

Patient characteristics

Of the 69 patients initially enrolled in the randomized clinical trial (RCT), 68 patients received at least the first dose of treatment. Forty-three (63%) were symptomatic and 25 (37%) had no identified etiology (Table 1).

At the 60-month point, 27 patients of the original cohort were lost to follow-up (Fig. 1). Of the remaining 41 children (23 children with symptomatic etiology and 18 without identified etiology) 22 were available for evaluation with both the BSID/SB5 and the VABS; 12 were assessed on the BSID/SB5 only, and 7 were evaluated on the VABS only (Fig. 1).

Spasm control

A clinical response, defined by arrest of spasms and abolition of hypsarrhythmia in the EEG, was achieved in 65 of the 68 children (96%) within eight weeks of diagnosis, and no late recurrence was observed ⁶. One patient responding to vigabatrin was misclassified as a sACTH responder in our previous report. Hence, a total of 39 (57%) patients (up from 38 in the two-year report) were deemed vigabatrin responders, 23 (34%) sACTH responders, and 3 (4%) topiramate responders (Table 1). Similarly, the ratio of symptomatic patients versus patients without identifiable structural abnormalities has changed, as three patients, initially categorized as having no identified etiology, were eventually diagnosed with focal cortical dysplasia, cerebral dysgenesis and a chromosome 11q deletion mutation (Table 1).

Cognitive results

The global cognitive outcomes at the 60-month time point were 64.2 ± 39.2 for the BSID/SB5 and 55.0 ± 30.0 for the VABS score. The BSID/SB5 scores rose from 39.8 at baseline to 64.2 at 60 months, representing a significant increase of nearly 25 DQ points ($p=0.01$). Between baseline and five-years, the amount of patients achieving normal scores on the BSID (≥ 80) nearly tripled (from 15% to 44%) in general, and nearly quadrupled (from 22% to 81%) in those with no identified etiology (Sup Table 1). Scores from the Vineland parental evaluation were higher at baseline and remained stable between the 2- and 5-year assessments (Table 1).

In keeping with the results of the two-year follow-up, no significant differences in DQ/FSIQ and VABS scores were observed in the global cohort between the flunarizine and the placebo groups at the 5-year mark (66.8 vs. 61.2, $p=0.68$ and 62.8 vs. 49.5, $p=0.25$) (Fig 2a & 2b).

Earlier, we reported that the flunarizine-treated patients without identified etiology tended to perform better on the Bayley mental scale ($p=0.07$) and scored significantly higher on the Vineland ($p=0.03$)⁶. Since then, new data retrieved for four patients and reclassification of misdiagnosed patients required up-to-date retrospective statistical analyses. The revised results fall short of demonstrating a significant difference between the flunarizine- and placebo-treated patients for either measure (BSID, $p=0.37$; VABS, $p=0.33$) (Fig 2c & 2d).

These results are maintained at the 60-month follow-up, where no benefit to cognitive outcome was observed in the subgroup with no identified etiology (BSID, $p=0.59$ and VABS, $p=0.86$) (Fig. 2c & 2d). Flunarizine-treated patients in this subgroup seemed to display an accelerated recovery between baseline and two-years (Fig. 2c), but this difference did not achieve statistical significance ($p=0.84$).

Clinical risk factors

Symptomatic etiology emerged as the most important risk factor for poor cognitive outcome. Symptomatic IS patients scored 55 points lower on the BSID/SB5 and 40 points

lower on the VABS ($p < 0.0001$) than the patients without an identified etiology at 60 months (Fig. 3a, 3b). Furthermore, the symptomatic patients were more than twice as likely to have cognitive delays 60 months post-diagnosis than those with no identified etiologies (Sup Table 1). Nonetheless, a noteworthy number of patients with no underlying structural abnormalities were still found to be intellectually disabled ($DQ < 80$) (3/16, 19% according to the BSID/SB5 and 5/13, 38% for the VABS), although these percentages dropped to 13% and 23%, respectively, when the cut-off score for intellectual delay were set at 70. The DQ of the majority of patients without identified etiology was within the normal range (Fig. 3a, 3b).

The symptomatic subgroup included four patients with tuberous sclerosis complex, all successfully treated with Vigabatrin within a month of onset (Table 1). Two of these patients who developed Autism Spectrum Disorders (ASD) and post-IS seizures had an average mental DQ of 31 compared to 99 for the other patient without ASD (the fourth patient dropped out of the study).

Regardless of etiology, the presence of other seizure types prior to IS onset was a risk factor for poorer cognitive outcome at 60 months (BSID/SB5, $p = 0.0025$; VABS, $p = 0.0001$) (Fig. 3c, 3d). Furthermore, patients with developmental delay prior to IS onset had lower cognitive scores at all three evaluation time points (i.e., baseline, 24 months, 60 months) (Fig. 3e, 3f).

Similarly patients who experienced post-spasm seizures obtained significantly lower scores on the VABS ($p=0.025$) and tended to perform more poorly on the BSID/SB5 ($p=0.062$) at 60 months (Fig. 4a, 4b). However, only three patients (4%) had their seizures evolve to Lennox-Gastaut Syndrome (LGS). Patients with persistent EEG abnormalities at 60 months, such as abnormal background activity ($n=11$), focal spikes ($n=8$), generalized spikes ($n=6$) and multifocal spikes ($n=3$), also demonstrated inferior results based on the BSID and VABS ($p<0.001$ and $p<0.0001$, respectively) (Fig. 4c, 4d). Patients with developmental regression following IS onset, did not score worse at their 60-month evaluations (BSID/SB5, $p=0.77$ and VABS, $p=0.52$).

A shorter lead-time to diagnosis had no beneficial effect on long-term cognitive outcome on either measure (BSID, $p=0.51$ and VABS, $p=0.90$). Moreover, age at IS onset or at initiation of treatment appeared to be unrelated to cognitive outcome (BSID/SB5, $p=0.23$, $p=0.14$ and VABS, $p=0.13$, $p=0.18$).

Finally, demographic factors such as gender and ethnicity did not influence cognitive outcome (BSID/SB5, $p=0.95$, $p=0.55$ and VABS, $p=0.90$, $p=0.87$).

DISCUSSION

Effect of treatment

The most important result of this study was that our patients showed a significant long-term improvement in cognitive function, with an average gain of 25 DQ points observed

on the BSID/SB5 over the 60 months of follow-up. This recovery continues for most children well after two years and maybe beyond 5, even though spasm control and arrest of hypsarrhythmia was obtained within two months of diagnosis in 96% of our patients. Forty-four percent of our cohort (81% of those with no identified etiology) actually achieved a normal DQ, as compared to 10-30% (50-70% of patients without an identified etiology) previously reported in the literature ^{2,3,7}. This suggests that the efficacy of our treatment protocol contributed to the better outcomes observed over time, irrespective of the add-on medication and despite the fact that patients without hypsarrhythmia were excluded. However, based on the initial Vineland scores, even the group with cryptogenic IS did not recover their pre-IS level of functioning. Similarly, the number of children that develop LGS at follow up (4%) in our cohort is strikingly lower than the 10-50% range previously reported ^{7,12-16}. A significant number of children were lost to follow-up, however, it is unlikely that this has influenced the long term follow-up given that their profiles at 0 and 24 months were similar to the rest of the cohort.

The time to recovery is the second salient finding of our study. Despite our hypothesis that spasm and hypsarrhythmia control would rapidly reverse the developmental delay of patients, we now realize that cognitive outcome, especially in children with no underlying etiology, continued to improve even after two years. These patients had an average increase of 15-points between the 24-month and 60 month follow-up, with one patient showing a gain of 56 points. Only one patient with a score above 70 did not improve during this period, although his DQ still remained well within the normal range (108 DQ at

24 months and 99 DQ at 60 months). This emphasizes the importance of reassessing cognitive abilities prior to school entry in children who recover following arrest of IS.

Identification of potential risk factors

The second aim of this study was to identify clinical risk factors that may influence long-term cognitive outcome in IS patients. In keeping with earlier research^{3, 5, 7, 17}, etiology remains the most important predictor of cognitive outcome. Children with symptomatic etiology obtained significantly lower scores on both the BSID/SB5 and VABS. Despite early response to vigabatrin in all, two of the four IS patients with tuberous sclerosis who developed other seizure types and ASD had a poor cognitive outcome. Only three children with no underlying abnormalities had a DQ<80, one of which had developmental delays prior to treatment, suggesting presence of an undefined symptomatic etiology.

Our study further confirms that a poor cognitive outcome is associated with pre-IS developmental delay^{3, 17-20}, presence of seizures prior to IS onset^{3, 5, 7, 20-22}, and patients whose IS evolved to other seizure types^{19, 20}. The same risks were present in patients with persistent EEG abnormalities. These results suggest that a more rapid EEG normalization is associated with a more favorable outcome and stresses the importance of striving to achieve EEG normalization, and not solely the arrest of spasms or resolution of hypsarrhythmia, early in the course of treatment.^{18, 23, 24}

Neither age of onset^{12, 18, 19, 25-27} nor sex^{19, 27} were associated with a poor cognitive outcome. Interestingly, ethnicity which emerged as a risk factor for autism²⁸ was not associated with cognitive outcome in our study.

Other debated factors associated with neurodevelopmental outcome in the literature are lead-time to diagnosis and treatment type. The updated AAN/CNS practice parameter currently recommends hormonal treatment over vigabatrin in patients with no identified etiology²⁹⁻³¹, but the Cochrane review doesn't favour one treatment over the other³². Similarly, the AAN/CNS report advocates a shorter lag time to treatment^{30, 33}, while other subsequent studies do not^{12, 18}. In our study, these factors could not be analyzed objectively due to our treatment protocol. Although lead-time to diagnosis could not be correlated with outcome in our cohort, most patients were treated within a month. Optimal treatment options should therefore continue to be addressed in future randomized studies to provide clinicians with definitive guidelines. Indeed, the most recent meta-analysis on long term IS prognosis maintains that 'further study is needed to evaluate the impact of medical treatment and successful control of IS, as defined by complete cessation of spasm and EEG normalization, on long-term neurodevelopmental outcome.'⁸

In conclusion, our study suggests that proper control of IS can limit the incidence of Lennox-Gastaut following IS and improve cognitive outcome. This improvement is seen even in patients with an underlying genetic etiology that may have previously been

undetected. However, the presence of an identifiable etiology remains the most significant risk factor for poor cognitive outcome, emphasizing the need for thorough investigation in all children at IS onset, including search for newly identified genetic abnormalities. Other risk factors identified in the present study are the presence of pre-IS seizures and developmental delay, as well as persistent abnormalities on the EEG and post-spasm seizures. These results emphasize the importance of a pro-active approach to all patients with IS regarding treatment management and EEG normalization.

REFERENCES

1. Dulac O. What is West syndrome? *Brain & development* 2001;23:447-452.
2. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia* 2010;51:2175-2189.
3. Wong M, Trevathan E. Infantile spasms. *Pediatric neurology* 2001;24:89-98.
4. Riikonen R, Amnell G. Psychiatric disorders in children with earlier infantile spasms. *Developmental medicine and child neurology* 1981;23:747-760.
5. Kossoff EH. Infantile spasms. *The neurologist* 2010;16:69-75.
6. Bitton JY, Sauerwein HC, Weiss SK, et al. A randomized controlled trial of flunarizine as add-on therapy and effect on cognitive outcome in children with infantile spasms. *Epilepsia* 2012;53:1570-1576.
7. Hrachovy RA, Frost JD, Jr. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms/West syndrome). *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 2003;20:408-425.
8. Widjaja E, Go C, McCoy B, Snead OC. Neurodevelopmental outcome of infantile spasms: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy research* 2015;109:155-162.
9. Bayley N. *Bayley Scales of Infant Development*, 2nd ed. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1993.
10. Roid GH. *Stanford-Binet Intelligence Scales, Fifth Edition (SB5)*, Fifth Edition ed. Itasca, IL: Riverside, 2003.
11. Sparrow SS, Balla DA, Cicchetti DV. *Vineland Adaptive Behavior Scales*. Circle Pine, MN: American Guidance Service, 1984.

12. Lee J, Lee JH, Yu HJ, Lee M. Prognostic factors of infantile spasms: role of treatment options including a ketogenic diet. *Brain & development* 2013;35:821-826.
13. Ohtahara S, Yamatogi Y, Ohtsukd Y, Oka E, Ishida T. Prognosis of West syndrome with special reference to Lennox syndrome: a developmental study. In: Wada JA, Penry JK, eds. *Advances in epileptology: The Xth Epilepsy International Symposium*. New York: Raven Press, 1980: 149-154.
14. Pavone P, Striano P, Falsaperla R, Pavone L, Ruggieri M. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013. *Brain & development* 2014;36:739-751.
15. Rantala H, Putkonen T. Occurrence, outcome, and prognostic factors of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1999;40:286-289.
16. Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. The descriptive epidemiology of infantile spasms among Atlanta children. *Epilepsia* 1999;40:748-751.
17. Riikonen R. Long-term outcome of West syndrome: a study of adults with a history of infantile spasms. *Epilepsia* 1996;37:367-372.
18. Djuric M, Kravljanc R, Tadic B, Mrljes-Popovic N, Appleton RE. Long-term outcome in children with infantile spasms treated with vigabatrin: A cohort of 180 patients. *Epilepsia* 2014;55:1918-1925.
19. Matsumoto A, Watanabe K, Negoro T, et al. Long-term prognosis after infantile spasms: a statistical study of prognostic factors in 200 cases. *Developmental medicine and child neurology* 1981;23:51-65.
20. Riikonen R. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics* 1982;13:14-23.

21. Jeavons PM, Bower BD, Dimitrakoudi M. Long-term prognosis of 150 cases of "West syndrome". *Epilepsia* 1973;14:153-164.
22. Riikonen RS. Favourable prognostic factors with infantile spasms. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society* 2010;14:13-18.
23. Koo B, Hwang PA, Logan WJ. Infantile spasms: outcome and prognostic factors of cryptogenic and symptomatic groups. *Neurology* 1993;43:2322-2327.
24. Primec ZR, Stare J, Neubauer D. The risk of lower mental outcome in infantile spasms increases after three weeks of hypsarrhythmia duration. *Epilepsia* 2006;47:2202-2205.
25. Glaze DG, Hrachovy RA, Frost JD, Jr., Kellaway P, Zion TE. Prospective study of outcome of infants with infantile spasms treated during controlled studies of ACTH and prednisone. *The Journal of pediatrics* 1988;112:389-396.
26. Kurokawa T, Goya N, Fukuyama Y, Suzuki M, Seki T, Ohtahara S. West syndrome and Lennox-Gastaut syndrome: a survey of natural history. *Pediatrics* 1980;65:81-88.
27. Partikian A, Mitchell WG. Neurodevelopmental and epilepsy outcomes in a North American cohort of patients with infantile spasms. *Journal of child neurology* 2010;25:423-428.
28. Bitton JY, Demos M, Elkouby K, et al. Does treatment have an impact on incidence and risk factors for autism spectrum disorders in children with infantile spasms? *Epilepsia* 2015;56:856-863.
29. Darke K, Edwards SW, Hancock E, et al. Developmental and epilepsy outcomes at age 4 years in the UKISS trial comparing hormonal treatments to vigabatrin for infantile spasms: a multi-centre randomised trial. *Archives of disease in childhood* 2010;95:382-386.

30. Go CY, Mackay MT, Weiss SK, et al. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2012;78:1974-1980.
31. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *The Lancet Neurology* 2005;4:712-717.
32. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;6:CD001770.
33. O'Callaghan FJ, Lux AL, Darke K, et al. The effect of lead time to treatment and of age of onset on developmental outcome at 4 years in infantile spasms: evidence from the United Kingdom Infantile Spasms Study. *Epilepsia* 2011;52:1359-1364.

Table 1: Patients characteristics and cognitive evaluations at 60 months

Etiology	Cases	Gender (M:F)	Response to treatment (VGB:sACTH:TPM:None)	Cognitive Evaluation Yes:No	Cognitive Evaluation Type Both*:BSID/SB5:VABS	No Cognitive Evaluation Deceased:Withdrawn:Other**
Non identified	25	15:10	17:8:0:0	18:7	11:5:2	1:3:3
11q22.3 deletion	1	1:0	0:1:0:0	1:0	1:0:0	0:0:0
ARX deficiency	1	1:0	0:0:0:1	0:1	0:0:0	1:0:0
Atrophy	2	1:1	0:2:0:0	0:2	0:0:0	2:0:0
Cerebral dysgenesis	6	6:0	2:3:1:0	1:5	1:0:0	1:0:4
CVA	1	1:0	0:1:0:0	0:1	0:0:0	0:0:1
Cortical dysplasia	2	1:1	2:0:0:0	1:1	0:0:1	0:0:1
HIE	6	5:1	0:4:1:1	3:3	1:0:2	1:2:0
HIE (PVL)	2	2:0	2:0:0:0	1:1	0:1:0	0:1:0
HIE (subcortical)	1	1:0	1:0:0:0	1:0	0:1:0	0:0:0
Infection	2	1:1	1:0:0:1	2:0	0:0:2	0:0:0
Lactic acidosis	1	1:0	0:1:0:0	1:0	1:0:0	0:0:0
MDS	1	0:1	1:0:0:0	0:1	0:0:0	1:0:0
Metabolic	3	1:2	2:1:0:0	1:2	1:0:0	0:1:1
Neo CVA	1	1:0	0:1:0:0	1:0	0:1:0	0:0:0
NF-1	1	1:0	0:1:0:0	0:1	0:0:0	0:0:1
Pachygyria	1	0:1	1:0:0:0	1:0	1:0:0	0:0:0
PVNH	1	0:1	1:0:0:0	1:0	1:0:0	0:0:0
Schizencephaly	1	0:1	1:0:0:0	1:0	0:1:0	0:0:0

SBS	1	1:0	1:0:0:0	1:0	1:0:0	0:0:0
Trisomy 21	3	3:0	2:0:1:0	2:1	1:1:0	1:0:0
TSC	5	4:1	5:0:0:0	4:1	2:2:0	0:0:1
Total	68	47:21	39:23:3:3	41:27	22:12:7	8:7:12

*Both=Patients received both the BSID/SB5 and VABS evaluations

**Other=All patients in this category were not available on time for cognitive evaluations, except for 2 patients (both with cerebral dysgenesis) who were lost to follow-up at 60 months.

CVA=Cerebrovascular accident; HIE=Hypoxic ischaemic encephalopathy; PVL=Periventricular leukomalacia; MDS=Miller-Dieker Syndrome; NF-1=Neurofibromatosis 1; PVNH=Periventricular Nodular Heterotopia; SBS=Shaken baby syndrome; TSC= Tuberous sclerosis complex

Table 2. Patient Clinical data and Cognitive results

Gender	Pre-spasm seizures	Pre-spasm devel. delay	Post-spasm seizures	IS onset Age (mo.)	Treatment delay (mo.)	Etiology	Response to treatment	VABS 0 mo.	VABS 24 mo.	VABS 60 mo.	BSID 0 mo.	BSID 24 mo.	BSID 60 mo.
<i>Flunarizine group, n=19 (5F : 14M)</i>													
F	NO	NO	NO	6,75	0,30	Non-Identified	Vigabatrin	91	72	78	69	71	110
M	NO	NO	NO	3,40	1,50	Non-Identified	sACTH	103	93	-	83	98	110
M	NO	NO	NO	5,00	0,25	Non-Identified	Vigabatrin	106	86	-	80	87	102
M	NO	NO	NO	5,75	0,75	Non-Identified	sACTH	84	91	103	62	96	100
F	NO	YES	NO	6,50	1,00	Non-Identified	Vigabatrin	102	79	96	67	67	99
M	NO	NO	NO	4,00	0,50	Non-Identified	Vigabatrin	95	89	100	10	108	99
F	NO	NO	NO	4,50	0,50	Non-Identified	Vigabatrin	109	105	-	89	93	95
M	NO	NO	NO	6,00	0,50	Non-Identified	Vigabatrin	99	68	84	6	75	80
F	NO	NO	YES	4,00	0,25	Non-Identified	sACTH	102	73	65	12	61	76
M	YES	NO	NO	3,00	4,00	Subcortical HIE	Vigabatrin	94	63	-	67	54	70
M	NO	NO	YES	6,50	0,50	Cerebral dysgenesis	Topiramate	99	69	63	7	45	65
M	NO	NO	YES	7,00	0,50	11q22.3 deletion	sACTH	101	63	49	80	-	47
M	NO	NO	YES	8,00	0,25	TSC	Vigabatrin	108	59	-	73	43	47
M	NO	YES	NO	9,00	1,00	Trisomy 21	Topiramate	87	59	-	70	44	44

M	NO	YES	NO	8,00	5,00	Non-Identified	sACTH	74	58	-	4	-	36
F	YES	YES	YES	3,00	0,00	TSC	Vigabatrin	101	56	25	67	38	14
M	NO	YES	NO	6,00	0,75	SBS	Vigabatrin	95	50	30	7	13	5
M	NO	YES	NO	7,50	0,25	Lactic acidosis	sACTH	90	47	32	6	9	4
M	YES	NO	YES	4,75	0,50	Non-Identified	sACTH	87	50	28	17	17	-
<i>Placebo group, n=19 (8F : 14M)</i>													
M	NO	YES	NO	5,00	1,00	Non-Identified	Vigabatrin	80	80	96	8	74	130
M	NO	NO	NO	5,00	0,25	Non-Identified	Vigabatrin	102	78	91	73	-	124
F	NO	NO	NO	4,75	0,25	Non-Identified	Vigabatrin	98	81	90	60	81	102
M	NO	NO	NO	7,00	1,00	TSC	Vigabatrin	100	91	80	55	88	99
F	NO	YES	YES	5,00	0,50	Schizencephaly	Vigabatrin	88	69	-	55	76	92
F	NO	NO	NO	3,00	0,75	Non-Identified	Vigabatrin	99	68	79	13	81	82
F	NO	YES	NO	3,00	6,00	Non-Identified	Vigabatrin	82	69	82	21	75	80
M	NO	NO	NO	7,00	0,00	TSC	Vigabatrin	99	-	-	86	-	73
M	NO	NO	NO	7,00	0,00	Non-Identified	Vigabatrin	113	82	-	100	48	66
M	NO	YES	YES	3,00	12,00	NEO CVA	sACTH	64	52	-	20	31	46
M	YES	YES	NO	5,50	0,25	Metabolic	Vigabatrin	81	52	33	15	21	40
M	NO	YES	NO	6,75	0,25	Trisomy 21	Vigabatrin	81	64	46	7	47	24

M	NO	YES	NO	7,00	0,25	HIE (PVL)	Vigabatrin	76	55	-	-	25	16
F	YES	YES	NO	4,00	1,00	Pachygyria	Vigabatrin	90	48	31	10	7	3
F	YES	YES	YES	5,50	1,00	PVNH	Vigabatrin	74	43	20	8	2	1
F	YES	YES	YES	5,00	4,00	HIE	sACTH	71	42	21	11	3	1
M	NO	YES	NO	5,50	0,50	Non-Identified	sACTH	84	52	20	33	22	-
M	YES	YES	NO	13,00	3,00	HIE	sACTH	64	43	20	13	10	-
F	YES	YES	NO	7,50	0,50	Infection	None	86	50	20	38	-	-
M	NO	NO	NO	5,50	0,25	Cortical dysplasia	Vigabatrin	91	74	58	52	62	-
M	NO	YES	NO	5,50	2,50	HIE	None	80	49	27	6	12	-
M	YES	YES	NO	14,00	0,20	Infection	Vigabatrin	78	49	27	42	13	-

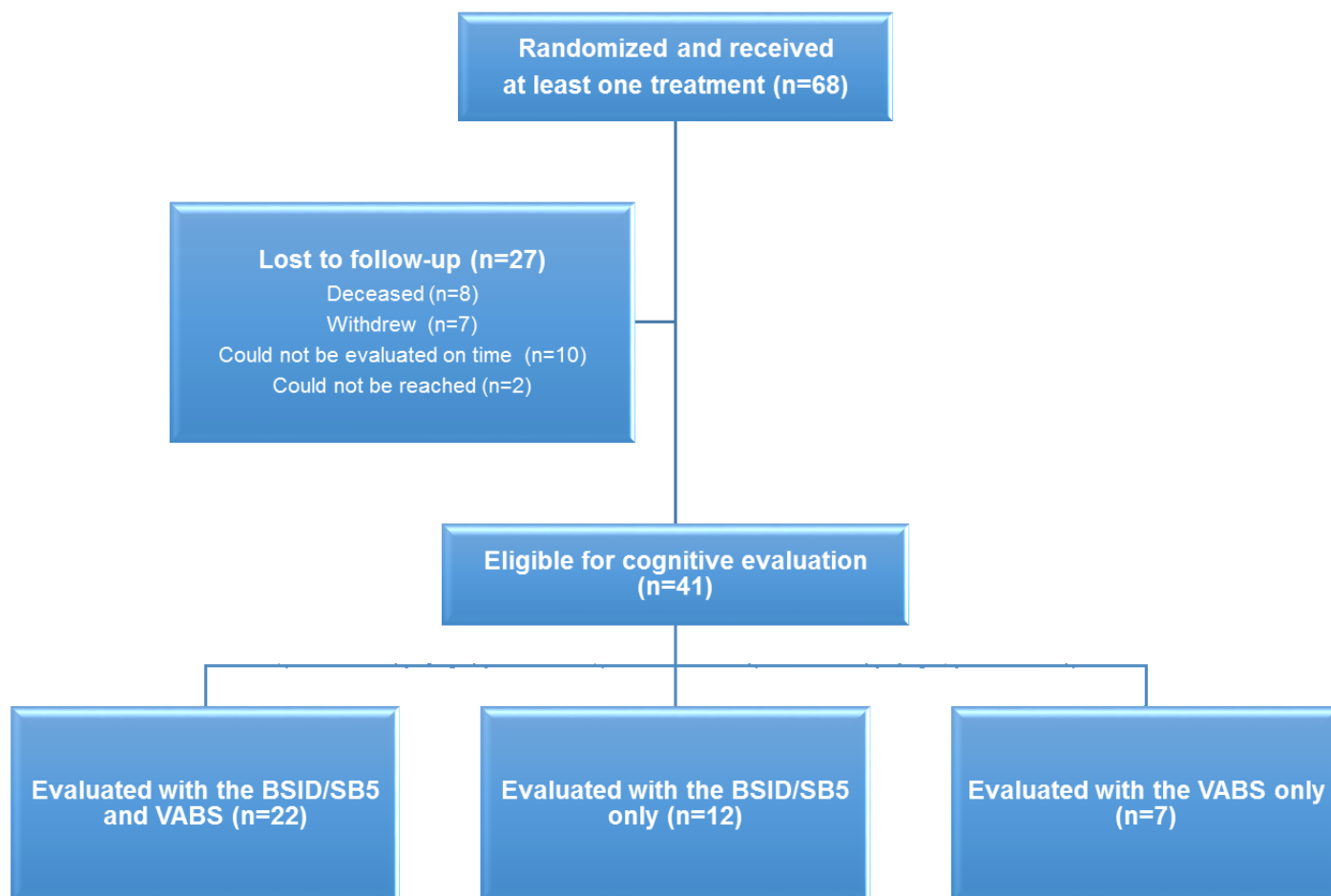
Figure 1. Flow chart of patients cognitively evaluated at 60 months

Figure 2 (A-D). Comparison of flunarizine and placebo in the whole cohort (A&B) and in NIE patients (C&D)

NIE=Non-identified etiology

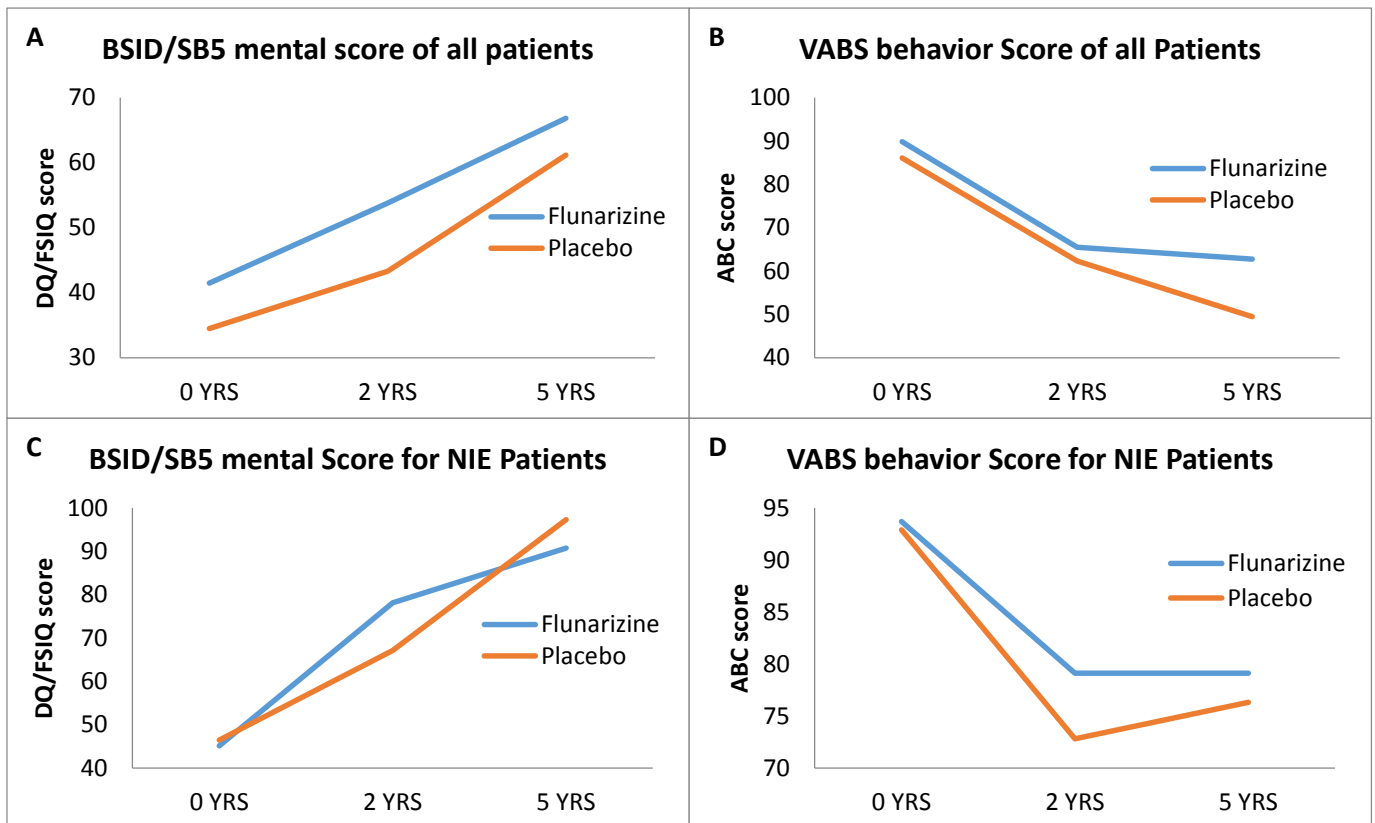


Figure 3 (A-F). Pre-IS risk factors: Etiology (A&B), pre-IS seizures (C&D) and pre-IS developmental delay (E&F).

** $p < 0.01$

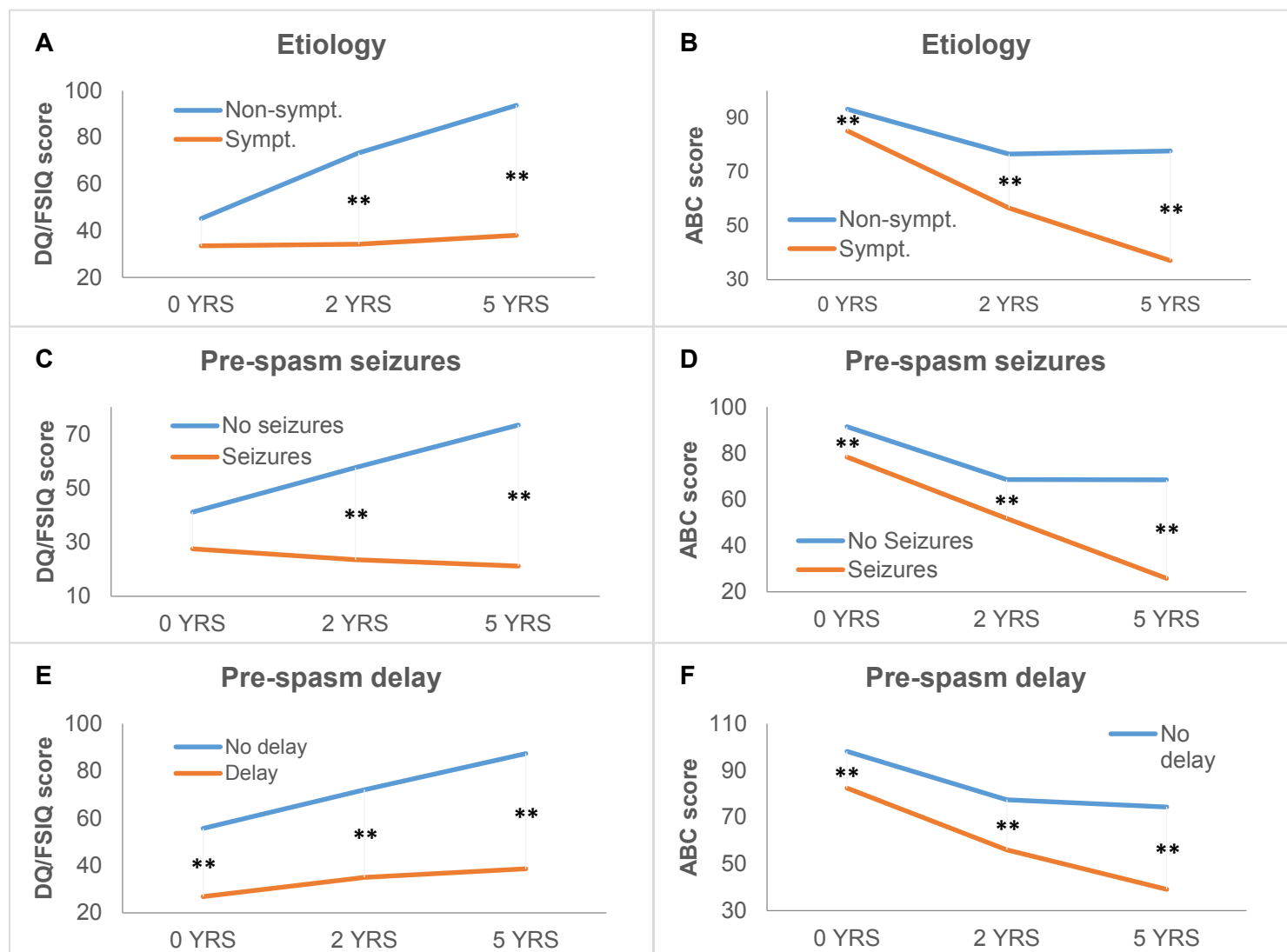
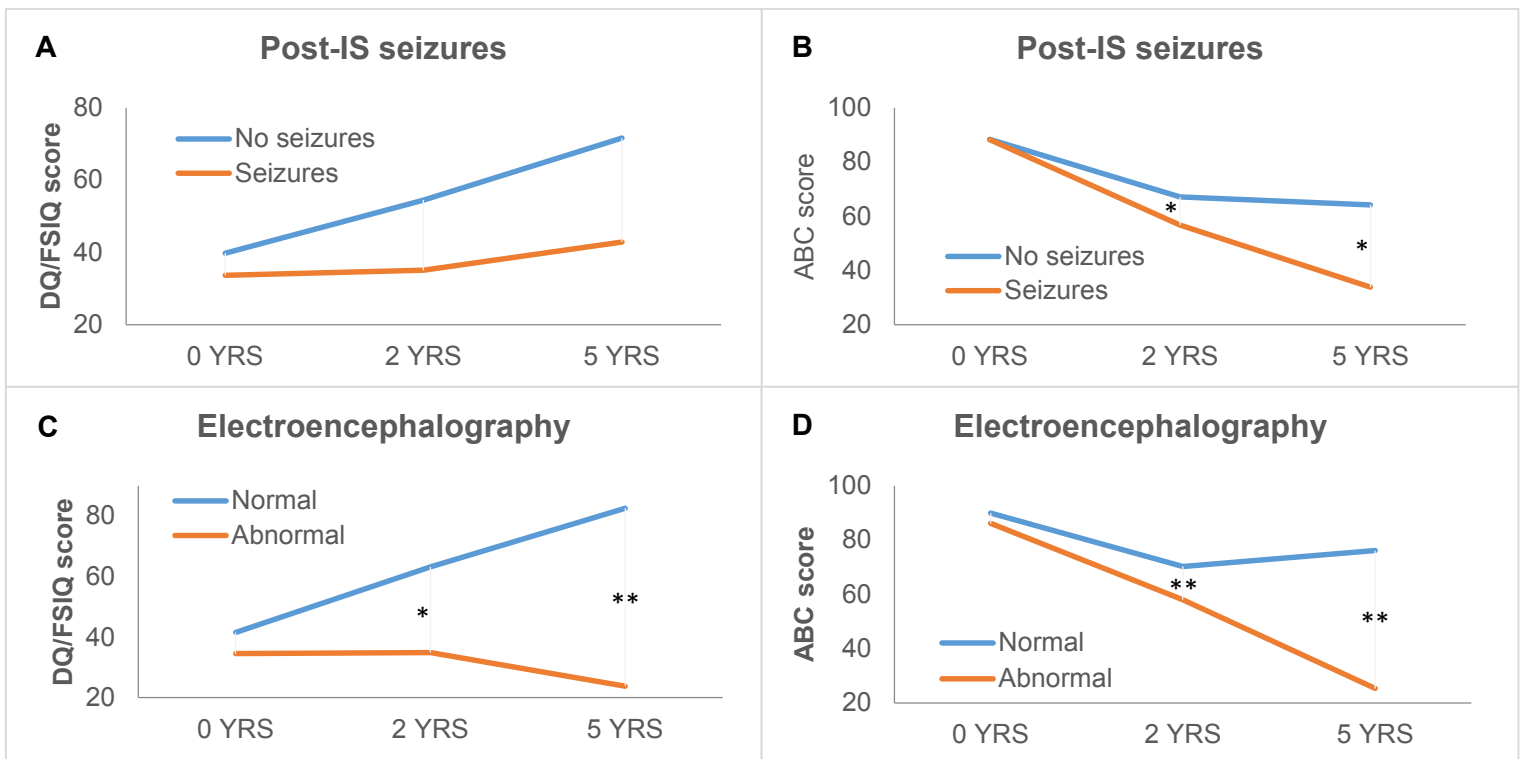


Figure 4 (A-F). Post-IS risk factors: Post-spasm seizures (A&B) and electroencephalography (C & D).

Tx=Treatment

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$



3. Article 3

Does treatment have an impact on incidence and risk factors for Autism Spectrum Disorders in children with Infantile Spasms?

Bitton JY, Demos M, Elkouby K, Connolly M, Weiss SK, Donner EJ, Whiting S, Ronen GM, Bello-Espinosa L, Wirrell EC, Mohamed IS, Dooley JM & Carmant L

Epilepsia. 2015 Jun; 56 (6): 856-63

Does treatment have an impact on incidence and risk factors for Autism Spectrum

Disorders in children with Infantile Spasms?

Jonathan Y. Bitton, BSc¹, Michelle Demos, MD², Katia Elkouby MSc¹, Mary Connolly MD², Shelly K. Weiss MD³, Elizabeth J. Donner MD³, Sharon Whiting MBBS⁴, Gabriel M. Ronen MD⁵, Luis Bello Espinosa MD⁶, Elaine C. Wirrell MD^{6,7}, Ismail S. Mohamed MD^{6,8}, Joseph M. Dooley MB⁸, Lionel Carmant, MD¹

1. Research Centre and Division of Neurology, Department of Pediatrics, Sainte-Justine Hospital (CHU Sainte-Justine), Montreal, QC, Canada.

2. Division of Neurology, Department of Pediatrics, BC Children's Hospital, Faculty of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada.

3. Division of Neurology, Department of Pediatrics, The Hospital for Sick Children, Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canada.

4. Division of Neurology, Department of Pediatrics, Children's Hospital of Eastern Ontario, Faculty of Medicine, University of Ottawa, ON, Canada.

5. Division of Neurology, Department of Pediatrics, McMaster Health Sciences Centre, Faculty of Medicine, McMaster University, Hamilton, ON, Canada.

6. Division of Neurology, Department of Pediatrics, Alberta Children's Hospital, Faculty of Medicine, University of Calgary, Calgary, AB, Canada.

7. Presently at Division of Child and Adolescent Neurology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA.

8. Presently at Division of Neurology, Department of Pediatrics, Izaak Walton Killam (IWK) Health Centre, Faculty of Medicine, Dalhousie University, Halifax, NS, Canada.

First Author information:

Jonathan Y Bitton is a Ph.D. candidate in Neurosciences at Université de Montréal

Corresponding author:

Lionel Carmant, M.D., Ste-Justine Hospital

Office 5421, 3175 Côte Sainte-Catherine, Montreal, Quebec, Canada, H3T 1C5

E-mail: lionel.carmant@umontreal.ca

Phone : (514) 345-4931 x 5394, Fax : (514) 345-4787

Running title: Infantile Spasms and Autism

Keywords: Autism spectrum disorder, West syndrome, pediatric epilepsy, developmental psychiatry, cognitive neurology

Abstract

Objective: Infantile spasms (IS) are a severe form of childhood epilepsy associated with autism spectrum disorders (ASD) in up to 35% of cases. The objective of this post hoc analysis of our randomized control trial was to determine whether rapid diagnosis and treatment of IS could limit the incidence of ASD while identifying risk factors related to ASD outcome.

Methods: Patients with IS were randomized in a standardized diagnostic and treatment protocol. Clinical and electroencephalogram (EEG) evaluations were completed at all eight visits over 5 years, while cognitive evaluations were administered at 0, 6, 24 and 60 months, respectively. Autism was initially screened by means of the Checklist for Autism in Toddlers (CHAT) at 24 months, and formally assessed at the 30- and 60-month follow-ups using the Autism Diagnostic Observation Schedule—Generic (ADOS-G).

Results: Of the 69 patients included in the study, 25 could not be assessed due to severe delay or death. Eleven of the 42 patients screened with CHAT, were found to be at risk of an ASD outcome. ADOS was performed in 44 and 10 were diagnosed with ASD. The CHAT proved to correlate highly with the ADOS (80% ppv). Only patients with symptomatic IS developed ASD ($p = 0.003$). Earlier diagnosis or successful treatment did not correlate with a reduced rate of ASD. Other risk factors were identified such as

having chronic epileptic discharges in the frontotemporal areas after disappearance of hypsarrhythmia ($p = 0.005$ and $p = 0.007$) and being of nonwhite origin ($p = 0.009$).

Significance: ASD was only observed in children with symptomatic IS. Other clinical risk factors include chronic frontotemporal epileptic activity and being of non-white origin. Early diagnosis and treatment did not prevent ASD as an outcome of IS. However, patients at risk for ASD could be identified early on and should in the future benefit from early intervention to potentially improve their long-term outcome.

Introduction

Infantile spasms (IS) are a severe form of childhood epilepsy first described in 1841 by Dr. William J. West, who observed the condition in his own son, James Edwin.¹ Later reports of James Edwin describing “frequent fits of idiotic laughter, rolling of the head”, delight “with music and gay colors” and “a great tendency to automatism and rhythmical actions”, suggest that he went on to display features of autism spectrum disorders (ASD) following IS.²

In the general population, ASD are increasing in prevalence, exceeding 1% of the population.³ This is still significantly lower than in the IS population, where historically ASD ranges from 9 to 35%.⁴⁻⁸ Recent genetic discoveries have stressed the role of synaptic dysfunction as a common pathophysiological link between epileptic encephalopathies such as IS and ASD.⁹⁻¹¹ We therefore wanted to evaluate prospectively the incidence of ASD in a cohort of children with IS using a standardized treatment and diagnostic protocol including comparative genomic hybridization array (CGH).

Previous works have demonstrated that the negative cognitive outcome in IS patients may be a consequence of the continuous EEG charges and seizures.^{12, 13} In addition, earlier treatment of IS was shown to improve spasm and cognitive outcome, especially within patients with no identified etiology.¹⁴ However, no literature to our knowledge ever prospectively attempted to attenuate ASD outcome in IS patients. We therefore proposed to test the hypothesis that early cessation of IS through rapid diagnosis and

treatment could also reduce the incidence of ASD while identifying clinical risk factors of an ASD outcome.

Materials and Methods

Study design

The study population was enrolled in a nationwide multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial for patients with newly-diagnosed IS.¹⁵ The protocol was approved by the ethics committees at all sites and audited by Health Canada in 2004. Safety and data monitoring committees reviewed the protocol and enrolment biannually. Infants were eligible for the study if they were between 3 and 18 months of age with new-onset IS, showed hypsarrhythmia on EEG, did not receive IS-specific treatment prior to the initial visit, and provided caretaker informed consent. Eight visits were performed at 0, 0.5, 1, 6, 12, 18, 24, 30 and 60 months after diagnosis. All included a clinical examination and EEG recordings which provided quantitative data. Cognitive testing was performed at 0, 6, 24 and 60 months after diagnosis using the Bayley Scales of Infant Development (BSID).¹⁶ The BSID, modules 1, 2, or 3 were used depending on the patients cognitive level. For the 60 month visit, patients with a cognitive level inferior to 42 months were evaluated with the BSID while others were evaluated Stanford-Binet Intelligence Scale, Fifth Edition (SB5).¹⁷ A developmental quotient (DQ) was calculated for the BSID based on age equivalence of performance compared to chronologic age, whereas the Full-Scale IQ (FSIQ) was directly provided by the SB5.^{15, 17}

Autism was screened with the Checklist for Autism in Toddlers (CHAT) at the 24-month follow-up visit.¹⁸ Further assessments were conducted with the Autism Diagnostic Observation Schedule - Generic (ADOS-G) at either 30 or 60 months of follow-up, depending on when a developmental age of 24 months or more was reached on the Bayley Scales of Infant Development.¹⁹ These assessments were performed either by a neuropsychologist or a certified psychoeducator at each center. All sites used a standardized method to administer and quote both CHAT and ADOS scales based on patient's age and level of functioning. Modules one, two or three of the ADOS were selected based on expressive language skills and development levels of the patients, ranging from nonverbal to verbally fluent children. Only one module was administered at a given time.

Patients

Sixty-nine patients were enrolled in the initial study between September 2003 and July 2006. Of these, 56 are still being followed at one of our centers. All patients were treated with a standardized protocol using Vigabatrin as first line therapy followed by sACTH and if necessary Topiramate in refractory patients. The detailed treatment procedures have been reported in an earlier publication.¹⁵ Following this treatment regimen, 96% of children became spasm-free within eight weeks of diagnosis (based on physician and parental observation), and no late recurrence was observed.

All children underwent at least one high-resolution magnetic resonance imaging (MRI) of the brain and a complete investigation for metabolic and genetic abnormalities, including CGH and the search for newly identified mutations.^{10, 15} The children were classified as having no identified etiology, if there was no structural, metabolic, or genetic etiology.

Statistical analysis

Factors associated with ASD were analyzed using either the Chi-square or Fisher tests for categorical independent variables and logistic regression for continuous independent variables. A paired student t-test was used to compare the cognitive outcome of both ASD and non-ASD patients, and a binary classification test was employed to determine the reliability of the CHAT screening tool. A p-value <0.05 was chosen to indicate statistical significance. All analyses were carried out using SPSS statistics version 17.0 (IBM corporation, Armonk, NY, U.S.A.).

Results

Patient characteristics

Sixty-two of sixty-nine patients were still followed at 24 months for the initial autism screening. At this time point, 42 patients were able to complete the CHAT screening assessment (Fig. 1). At either the 30- or 60-month visits depending on whether they had reached a developmental age of 24 months or more, 44 children, 30 boys and 14 girls, (including 35 who previously were tested with the CHAT) were assessed with the ADOS

(Fig. 1). Twenty-two (50%) were Caucasian, 16 (36%) patients were of Asian origin, one (3%) of African origin and five (11%) were of mixed descent.

Eleven (26%) of the 42 patients screened with CHAT, were found to be at risk for ASD; three had a moderate, three had a moderate-high, and three had a high risk. Two patients were defined as at risk, but no level was specified in the report. Of those evaluated with the ADOS (n=44), ten (23%) were diagnosed with ASD. Most patients screened with CHAT were later evaluated with the ADOS (n=35); patients who could not be evaluated by the 24-month visit but made it for either the 30- or 60-month visits somewhat compensated patient attrition caused by withdrawal or death (Fig. 1).

Although the CHAT was only used as a screening tool, it proved to correlate highly with the final diagnosis obtained on the ADOS. Ten of the 11 patients at risk for ASD with CHAT, also had an ADOS evaluation (the remaining patient with a high risk of ASD based on CHAT could not be evaluated with the ADOS). Eight of these patients later had a confirmed ASD diagnosis with the ADOS (80% positive predictive value (PPV)).

Furthermore, all patients with a confirmed diagnosis of ASD and 25 of the 27 patients with a confirmed non-ASD diagnosis were correctly identified by the CHAT (100% sensitive and 93% specific). When considering only the CHAT moderate-high, high and no-risk ASD patients that also had an ADOS evaluation (n=30), the CHAT proved to perfectly correlate with the ADOS: all patients with confirmed ASD and all 25 patients diagnosed as not having ASD were correctly identified by the CHAT (100% PPV, 100% sensitive and 100% specific).

Risk factors for ASD

Boys were more likely to develop ASD than girls (26.7% vs. 14.3%), but this failed to reach statistical significance in our population ($p=0.46$). Children of non-white origin however had a significantly higher risk of being diagnosed with ASD (40.9% vs. 4.5%, $p=0.009$). Indeed, nine of the ten patients who developed ASD in our cohort were of South Asian ($n=3$), East Asian ($n=4$) or Latin-American ($n=2$) descent, which respectively represents 33, 57 and 100 percent of the above mentioned origins of patients in our cohort.

Twenty-seven (61%) patients had symptomatic IS and 17 (39%) had no identified etiology in our cohort. All ten patients diagnosed with ASD had an underlying etiology (37% vs. 0%, $p=0.003$) (table 1). These etiologies included: tuberous sclerosis complex (TSC) ($n=3$), focal cortical dysplasia (FCD) ($n=2$), cerebral dysgenesis ($n=2$), cerebrovascular accident ($n=1$), neurofibromatosis type 1 ($n=1$) and 11q22.3 deletion ($n=1$). Tuberous sclerosis complex (TSC) and focal cortical dysplasia (FCD) were the two etiologies most likely to be associated with ASD outcome. Three of the four TSC patients and both FCD patients in the cohort evolved toward ASD ($p=0.032$ and $p=0.048$).

Electrophysiological abnormalities such as focal, multifocal or generalized spikes were also found to be associated with a diagnosis of ASD when the data for all EEG visits subsequent to IS treatment (visits 2-8) were combined. The persistence of epileptic activity over time was more common in ASD patients (52.7% vs. 13.9%, $p<0.001$). Four

patients evaluated for ASD still had hypsarrhythmia at the 0.5 month visit (1 ASD and 3 non-ASD patients) which was resolved in their following EEG visit after being switched to sACTH. When comparing the location of epileptic activity, the ASD subgroup displayed significantly more frequent abnormalities in the frontal and temporal lobes, respectively (21.4% vs. 2.7%, $p < 0.001$ and 18.7% vs. 5.2%, $p = 0.002$) (Fig 2). This was independent of the involved hemisphere (Table 2).

A normal EEG recording was also attained earlier in the non-ASD subgroup in the five-year span of the study. The EEG was more likely to show no epileptic activity at the end of the six-month treatment period in non-ASD children, with only 21.2% having persistent epileptiform abnormalities compared to 90% in the ASD subgroup ($p < 0.001$) (Fig. 3).

Cognitive impact of ASD

Although, no significant difference in developmental quotient scores between the ASD and non-ASD subgroups were noted at any of the different evaluation time points (0, 6, 24 and 60 months, $p = 0.19$, $p = 0.35$, $p = 0.45$ and $p = 0.13$), the pattern of recovery over time differed significantly between the two groups. Non-ASD patients demonstrated a significant improvement between each of the evaluation time points compared to the ASD subgroup. The non-ASD subgroup showed on average an increase of approximately 11 DQ points between each evaluation with a cumulative DQ increase of 34.3 ± 30.4 over the 60-month follow-up period (Fig. 4). At the end of the study, 100% of children

with ASD were severely developmentally delayed (Sup Fig 1B) versus only 32% of the non-ASD group (Sup Fig 1A).

Discussion

Very few studies have attempted to explore prospectively the relationship between infantile spasms and autism. In the present study, ten of 44 (23%) IS patients were diagnosed with ASD. The most important finding is that in our population, none of the children with no identified etiology (following high-resolution imaging and CGH testing) developed ASD. Our study identified two other significant risk factors for developing ASD in our IS population: being of non-white origin and showing persistent epileptic activity on follow-up EEGs.

All patients who developed ASD in our cohort had an underlying etiology identified. TS, focal cortical dysplasia, neurofibromatosis and cerebral dysgenesis are all linked to disorders of the mTOR pathway, leading to abnormal synaptic protein synthesis.²⁰⁻²³ The deletion of 11q is also known to affect synaptogenesis and has been reported with ASD.²⁴ Synaptic dysfunction induced by aberrant protein synthesis is a key mechanism for ASDs.^{20, 25, 26} Understanding the pathophysiology of aberrant synaptic protein synthesis in IS is important to discover potential preventative therapy for ASDs. The mTOR pathway plays central role in synaptic protein synthesis.^{27, 28} Recently, Gkogkas and colleagues demonstrated the role of downstream mTOR pathway in autism and developed a personalized therapy for the eIF4E mutation.²⁹ Previous studies have

indicated that upstream mTOR signaling is also linked to ASDs, mutations in *TSC 1/TSC2*, *NF1*, and Phosphatase and tensin homolog (*PTEN*) can all lead to ASD with or without IS.

^{25, 28, 30, 31} *TSC1/TSC2*, *NF1*, and *PTEN* act as negative regulators of mTOR complex 1 (mTORC1), which is activated by phosphoinositide-3 kinase (PI3K) pathway.^{25, 31, 32} The findings of this study add further rationale for the aggressive investigation of children with IS with underlying etiologies for prognostic purposes as well as for the possibility of targeted treatments for these disorders in this rapidly evolving field.

The presence of ASD almost exclusively in non-white children also supports a genetic mechanism to this co-morbidity. Although in our cohort, these mTOR pathway disorders occurred in children of Asian and Latin American origin, a similar pattern of ethnic distribution has recently been reported in non IS children in California.³³ Children of Asian descent (36 %) were clearly overrepresented in our population compared to the general population. A genetic predisposition for dysfunction of the mTOR pathway in these populations could explain why similar diseases could lead to ASD in some, despite a similar therapeutic response (double-hit hypothesis).

Another feature distinguishing ASD and non-ASD in our study was the persistent post-treatment EEG-recordings abnormalities. The fact that some patients still had infantile spasms would appear to skew our observation that abnormal EEGs are related to an ASD outcome. However, only four patients over the second follow-up visit at 2 weeks still had IS, two of which had other abnormalities and did not have an ASD outcome.

The possibility that multifocal activity is often observed after VGB therapy and could contribute to a poor outcome, could also be of concern. However, our entire cohort received VGB treatment and the eight patients with multifocal activity while on VGB were equally distributed between the ASD and non-ASD subgroups. Focal temporal and frontal lobe abnormalities were particularly associated with an ASD outcome in our cohort. Riikonen was the first to demonstrate that EEG abnormalities in the temporal region were significantly more common among the autistic group affecting 71% of patients.⁵ Complimentarily, PET scan study has shown that bilateral temporal lobe hypometabolism is predictive of ASD outcome in IS patients.³⁴ However, in a more recent PET study of children with IS and ASD, a decrease in metabolic activity was also found in the frontal lobe.⁴ Like in our study, these results seem to suggest that multiple areas are dysfunctional in ASD. Unlike previous reports, involvement of the occipital lobes that could underlie the visual agnosia and loss of social interaction of ASD were not identified in our cohort.^{35, 36}

Despite effective early treatment, the incidence of ASD in our cohort remained high within the 9-35% range.⁴⁻⁸ Riikonen mentioned that the 12.5% IS patients with ASD identified in her retrospective study should be regarded as a minimum since 'not all doctors are observant about such behavior and may have failed to record it'.⁵ The same could be said about the retrospective study by Sidenvall and Eeg-Olofsson (1995), which was not initially intended to record ASD prevalence among IS patients.⁸ On the other hand, authors reporting a prevalence rate of ASD among IS patients as high as 35% (95%

CI, 14.2-61.7) caution that this rate may drop to as low as 18% when only individuals with a mental age of 24 months or higher are considered, like we did.⁶ However, caution should be exercised when comparing these studies, as to the older mentioned studies did not use the ADOS to confirm the diagnosis of ASD such as in this study. The criteria for establishing the diagnosis of ASD may vary between studies. Depending on various physical handicaps, intellectual delays or other psychological issues a patient may or may not be considered for an ASD evaluation.^{4, 5} Nonetheless, all studies, including the present one, tend to demonstrate that the prevalence of ASD in IS patients far exceeds the prevalence of this condition in the general population.³⁷

In keeping with reports in non-epileptic children, our study revealed that the CHAT is a reliable screening tool for the prediction of ASD in the IS population.³⁸ Thus, the CHAT can be regarded as a highly reliable screening tool for children with IS that could be followed by a formal diagnosis with ADOS. This could enable us to enroll these children in early intervention programs to further improve their outcome. However, this study was dealing with a small numbers of patients, many of which are severely handicapped which could have increased the risk for false positive patients. Nonetheless, when considering only the moderate-high or high-risk patients on CHAT, there were no false positives, namely, all patients screened for ASD with CHAT had a confirmed ASD diagnosis with the ADOS. This suggests a high correlation between CHAT and ADOS at least within the higher-risk patients on CHAT.

Finally, our hypothesis that earlier effective treatment would limit the incidence of ASD was not confirmed. These results lend support to more recent data which suggest a primary biological link between IS and ASD.²¹ The poor cognitive scores for IS children with ASD are comparable to those in other studies.⁴⁻⁷ Nonetheless, a significant difference between the ASD and non-ASD subgroups was observed when the evolution of their DQ scores was compared. However, these results must be considered with caution as all our ASD patients also had an underlying etiology associated to their IS. Nonetheless, patients with TSC and schizencephaly who did not evolve toward ASD showed a significant cognitive recovery. Whether the persistence of EEG epileptic activity could contribute to both ASD and poor cognitive outcome by affecting the mTOR pathway is an interesting hypothesis. Our initial hypothesis was that arrest of spasms and of hypsarrhythmia would be sufficient to improve ASD outcome, but clearly this is not the case for a number of children. The same way that a normalized EEG seems to be related to a better cognitive outcome such as in the case of children treated with steroids, EEG normalization could also be the cause of an improved ASD outcome, and would argue in favor of making every effort to normalize the EEG in children with IS.³⁹ The use of inhibitors of the mTOR pathway, which have been demonstrated to reduce EEG abnormalities might prove to be beneficial, as shown in animal models.⁴⁰ However, further research is required to identify the exact neurobiological mechanisms underlying the association between a disruption of the mTOR pathway, IS and ASD, although dysregulation of mRNA translation has been identified as a possible mechanism.²⁹

In conclusion, our study confirms the high incidence of ASD in children with IS and that early testing with the CHAT can help us identify those at risk to intervene early and further improve their long-term outcome.

Disclosures:

None of the authors has any conflict of interest to disclose.

We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

Acknowledgments:

This study was supported by a grant from Savoy Foundation (LC), CURE Fondation (LC) and CIHR (CPEN) as well as a scholarship of the Savoy Foundation awarded to JYB. We would like to thank Dr. H.C. Sauerwein, neuropsychologist, for the revision of the manuscript and her valuable comments.

References

1. West WJ. On a peculiar form of infantile convulsions. *Lancet*. 1841;1:724-5.
2. Dulac O. What is West syndrome? *Brain & development*. 2001 Nov;23:447-52. PubMed PMID: 11701238.
3. Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year Principal I, Centers for Disease C, Prevention. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *Morbidity and mortality weekly report Surveillance summaries*. 2014 Mar 28;63:1-21. PubMed PMID: 24670961.
4. Dilber C, Caliskan M, Sonmezoglu K, et al. Positron emission tomography findings in children with infantile spasms and autism. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2013 Mar;20:373-6. PubMed PMID: 23219829.
5. Riikonen R, Amnell G. Psychiatric disorders in children with earlier infantile spasms. *Developmental medicine and child neurology*. 1981 Dec;23:747-60. PubMed PMID: 7319142.
6. Saemundsen E, Ludvigsson P, Rafnsson V. Autism spectrum disorders in children with a history of infantile spasms: a population-based study. *Journal of child neurology*. 2007 Sep;22:1102-7. PubMed PMID: 17890408. Epub 2007/09/25. eng.
7. Saemundsen E, Ludvigsson P, Rafnsson V. Risk of autism spectrum disorders after infantile spasms: a population-based study nested in a cohort with seizures in the first year of life. *Epilepsia*. 2008 Nov;49:1865-70. PubMed PMID: 18557779. Epub 2008/06/19. eng.

8. Sidenvall R, Eeg-Olofsson O. Epidemiology of infantile spasms in Sweden. *Epilepsia*. 1995 Jun;36:572-4. PubMed PMID: 7555969.
9. Epi KC, Epilepsy Phenome/Genome P, Allen AS, et al. De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature*. 2013 Sep 12;501:217-21. PubMed PMID: 23934111. Pubmed Central PMCID: 3773011.
10. Michaud JL, Lachance M, Hamdan FF, et al. The genetic landscape of infantile spasms. *Human molecular genetics*. 2014 Apr 29. PubMed PMID: 24781210.
11. Novarino G, Baek ST, Gleeson JG. The sacred disease: the puzzling genetics of epileptic disorders. *Neuron*. 2013 Oct 2;80:9-11. PubMed PMID: 24094099. Pubmed Central PMCID: 3984878.
12. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia*. 2010 Oct;51:2175-89. PubMed PMID: 20608959.
13. Primec ZR, Stare J, Neubauer D. The risk of lower mental outcome in infantile spasms increases after three weeks of hypsarrhythmia duration. *Epilepsia*. 2006 Dec;47:2202-5. PubMed PMID: 17201726.
14. Kivity S, Lerman P, Ariel R, et al. Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with high-dose adrenocorticotrophic hormone. *Epilepsia*. 2004 Mar;45:255-62. PubMed PMID: 15009227.
15. Bitton JY, Sauerwein HC, Weiss SK, et al. A randomized controlled trial of flunarizine as add-on therapy and effect on cognitive outcome in children with infantile spasms. *Epilepsia*. 2012 Sep;53:1570-6. PubMed PMID: 22889307.
16. Bayley N. Bayley scales of infant development 2nd Ed ed. San Antonio, TX: Harcourt, Brace and Co.; 1969.
17. Roid GH. Stanford-Binet Intelligence Scales: Fifth Edition. Itasca, Il: Riverside; 2003.

18. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Cox A, et al. Early identification of autism by the CHAT (Checklist for Autism in Toddlers). *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2000 Oct;93:521-5. PubMed PMID: 11064690. Pubmed Central PMCID: 1298126.
19. Lord C, Risi S, Lambrecht L, et al. The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *Journal of autism and developmental disorders*. 2000 Jun;30:205-23. PubMed PMID: 11055457. Epub 2000/10/31. eng.
20. Ebert DH, Greenberg ME. Activity-dependent neuronal signalling and autism spectrum disorder. *Nature*. 2013 Jan 17;493:327-37. PubMed PMID: 23325215. Pubmed Central PMCID: 3576027.
21. Paciorkowski AR, Thio LL, Rosenfeld JA, et al. Copy number variants and infantile spasms: evidence for abnormalities in ventral forebrain development and pathways of synaptic function. *European journal of human genetics : EJHG*. 2011 Dec;19:1238-45. PubMed PMID: 21694734. Pubmed Central PMCID: PMC3230360. Epub 2011/06/23. eng.
22. Wong M. Animal models of focal cortical dysplasia and tuberous sclerosis complex: recent progress toward clinical applications. *Epilepsia*. 2009 Oct;50 Suppl 9:34-44. PubMed PMID: 19761452.
23. Wong M. Mammalian target of rapamycin (mTOR) activation in focal cortical dysplasia and related focal cortical malformations. *Experimental neurology*. 2013 Jun;244:22-6. PubMed PMID: 22015915. Pubmed Central PMCID: 3265661.
24. Minhas HM, Pescosolido MF, Schwede M, et al. An unbalanced translocation involving loss of 10q26.2 and gain of 11q25 in a pedigree with autism spectrum disorder and cerebellar juvenile pilocytic astrocytoma. *American journal of medical genetics Part A*. 2013 Apr;161A:787-91. PubMed PMID: 23495067. Pubmed Central PMCID: 3606653.

25. Kelleher RJ, 3rd, Bear MF. The autistic neuron: troubled translation? *Cell*. 2008 Oct 31;135:401-6. PubMed PMID: 18984149.
26. Richter JD, Klann E. Making synaptic plasticity and memory last: mechanisms of translational regulation. *Genes & development*. 2009 Jan 1;23:1-11. PubMed PMID: 19136621.
27. Hay N, Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes & development*. 2004 Aug 15;18:1926-45. PubMed PMID: 15314020.
28. Hoeffler CA, Klann E. mTOR signaling: at the crossroads of plasticity, memory and disease. *Trends in neurosciences*. 2010 Feb;33:67-75. PubMed PMID: 19963289. Pubmed Central PMCID: 2821969.
29. Gkogkas CG, Khoutorsky A, Ran I, et al. Autism-related deficits via dysregulated eIF4E-dependent translational control. *Nature*. 2013 Jan 17;493:371-7. PubMed PMID: 23172145.
30. Bourgeron T. A synaptic trek to autism. *Current opinion in neurobiology*. 2009 Apr;19:231-4. PubMed PMID: 19545994.
31. Sawicka K, Zukin RS. Dysregulation of mTOR signaling in neuropsychiatric disorders: therapeutic implications. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2012 Jan;37:305-6. PubMed PMID: 22157871. Pubmed Central PMCID: 3238083.
32. Auerbach BD, Osterweil EK, Bear MF. Mutations causing syndromic autism define an axis of synaptic pathophysiology. *Nature*. 2011 Dec 1;480:63-8. PubMed PMID: 22113615. Pubmed Central PMCID: 3228874.

33. Becerra TA, von Ehrenstein OS, Heck JE, et al. Autism spectrum disorders and race, ethnicity, and nativity: a population-based study. *Pediatrics*. 2014 Jul;134:e63-71. PubMed PMID: 24958588. Pubmed Central PMCID: 4067639.
34. Chugani HT, Da Silva E, Chugani DC. Infantile spasms: III. Prognostic implications of bitemporal hypometabolism on positron emission tomography. *Annals of neurology*. 1996 May;39:643-9. PubMed PMID: 8619550.
35. Frey HP, Molholm S, Lalor EC, et al. Atypical cortical representation of peripheral visual space in children with an autism spectrum disorder. *The European journal of neuroscience*. 2013 Jul;38:2125-38. PubMed PMID: 23692590.
36. Jambaque I, Mottron L, Ponsot G, et al. Autism and visual agnosia in a child with right occipital lobectomy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1998 Oct;65:555-60. PubMed PMID: 9771784. Pubmed Central PMCID: 2170287.
37. Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, et al. The epidemiology of autism spectrum disorders. *Annual review of public health*. 2007;28:235-58. PubMed PMID: 17367287.
38. Baron-Cohen S, Allen J, Gillberg C. Can autism be detected at 18 months? The needle, the haystack, and the CHAT. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1992 Dec;161:839-43. PubMed PMID: 1483172.
39. Cohen-Sadan S, Kramer U, Ben-Zeev B, et al. Multicenter long-term follow-up of children with idiopathic West syndrome: ACTH versus vigabatrin. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2009 Apr;16:482-7. PubMed PMID: 19348622.
40. Galanopoulou AS, Gorter JA, Cepeda C. Finding a better drug for epilepsy: the mTOR pathway as an antiepileptogenic target. *Epilepsia*. 2012 Jul;53:1119-30. PubMed PMID: 22578218. Pubmed Central PMCID: 3389589.

Table 1. ASD outcome in relation to clinical characteristics (N=44)

Gender	Ethnicity*	IS onset Age (months)	Lead time to diagnosis (months)	Etiology	Response to Treatment**	Epileptiform (%) ***
ASD group						
M	Latin American	7,00	1,00	CD	Vigabatrin	100
M	East Asian	4,00	5,50	CD	Vigabatrin	83
F	South Asian	8,00	0,25	FCD	Vigabatrin	63
M	South Asian	5,50	0,25	FCD	Vigabatrin	57
M	East Asian	2,50	1,25	TSC	Vigabatrin	83
M	White	8,00	0,25	TSC	Vigabatrin	50
F	East Asian	3,00	0,00	TSC	Vigabatrin	86
M	South Asian	7,00	0,50	11q22.3	sACTH	50
M	Latin American	5,00	1,00	CVA	sACTH	71
M	East Asian	3,00	0,50	NF1	sACTH	71
Non-ASD group						
Non identified etiology:						
F	White	3,00	1,00	Non-Identified	Vigabatrin	17
F	White	6,75	0,50	Non-Identified	Vigabatrin	14
M	Afr. American	6,00	1,75	Non-Identified	Vigabatrin	29
F	White	6,50	1,00	Non-Identified	Vigabatrin	13
M	White	5,00	1,00	Non-Identified	Vigabatrin	13
F	First Nations	7,00	0,25	Non-Identified	Vigabatrin	14
F	South Asian	3,00	6,75	Non-Identified	Vigabatrin	29
M	East Asian	5,00	0,50	Non-Identified	Vigabatrin	29
F	Afr. American	4,75	0,25	Non-Identified	Vigabatrin	29
M	White	5,00	0,00	Non-Identified	Vigabatrin	29
F	White	4,50	0,00	Non-Identified	Vigabatrin	50
M	White	4,00	1,00	Non-Identified	Vigabatrin	38
F	White	4,00	0,25	Non-Identified	sACTH	63
M	White	6,00	0,00	Non-Identified	sACTH	33
M	South Asian	5,75	0,75	Non-Identified	sACTH	29
M	South Asian	8,00	5,25	Non-Identified	sACTH	38
M	White	3,40	2,60	Non-Identified	sACTH	25

Symptomatic etiology:

M	South Asian	6,00	0,75	SBS	Vigabatrin	75
M	White	7,00	0,75	HIE (PVL)	Vigabatrin	88
M	White	3,00	1,50	Subcortical HIE	Vigabatrin	67
F	East Asian	7,50	1,25	Metabolic	Vigabatrin	50
F	South Asian	5,00	0,50	Schizencephaly	Vigabatrin	43
M	White	6,75	0,50	Trisomy 21	Vigabatrin	71
M	First Nations	6,00	3,00	Trisomy 21	Vigabatrin	67
M	White	7,00	0,25	TSC	Vigabatrin	38
M	South Asian	8,50	0,25	CD	sACTH	33
M	White	7,00	0,00	CD	sACTH	43
F	White	5,00	4,00	HIE	sACTH	86
M	White	13,00	3,00	HIE	sACTH	63
M	White	7,50	0,25	LA	sACTH	60
M	White	3,00	12,25	NEO CVA	sACTH	29
M	White	6,50	1,00	CD	Topiramate	33
M	East Asian	9,00	1,00	Trisomy 21	Topiramate	71
F	White	7,50	0,50	Infection	None	100

* East Asian, Chinese or Vietnamese; South Asian, Indian or Pakistani.

**Response to Vigabatrin, sACTH, Topiramate, corresponds to patients being treated within 2, 4, or 6 weeks respectively.

***Average epileptic abnormalities for all EEG visits except the first one (Visits 2-8)

CD, Cerebral dysgenesis; FCD, Focal Cortical Dysplasia; TSC, Tuberous Sclerosis Complex; 11q22.3, deletion mutation; CVA, Cerebro-Vascular Accident; NF1, Neurofibromatosis type 1; SBS, Shaken Baby Syndrome; PVL, Periventricular Leukomalasia; HIE, Hypoxic Ischemic Encephalopathy; LA, Lactic acidosis

Table 2. Etiology as risk factor for ASD outcome

Etiology	Cases (n)	ASD (n)	ASD (%)	p value
Cryptogenic	17	0	0	-
Symptomatic	27	10	37	0,003*
Detailed etiology	Cases (n)	ASD (n)	ASD (%)	p value
Cerebral dysgenesis	5	2	40	0,227
Focal Cortical Dysplasia	2	2	100	0,048*
Cerebrovascular accident	2	1	50	0,407
Hypoxic ischemic encephalopathy	4	0	0	1,000
Infection	1	0	0	1,000
Lactic acidosis	1	0	0	1,000
Metabolic	1	0	0	1,000
Neurofibromatosis 1	1	1	100	0,227
Schizencephaly	1	0	0	1,000
Shaken baby Syndrome	1	0	0	1,000
Trisomy 21	3	0	0	1,000
Tuberous sclerosis Complex	4	3	75	0,032*
11q22.3 deletion	1	1	100	0,227

* Significant at $p < 0.05$

Supporting Table 1. Distribution of all focal epileptic discharges post IS treatment for all patients

	ASD epileptiform (%)*	non-ASD epileptiform (%)*	p value
<i>All brain areas:</i>	52,7	13,9	<0,001*
<i>Right:</i>	35,4	10,9	0,005*
<i>Left:</i>	33	10,2	0,001*
<i>Frontal:</i>	21,4	2,7	<0,001*
<i>Parietal:</i>	5	3,4	0.66
<i>Temporal:</i>	18,7	5,2	0.002*
<i>Occipital:</i>	7,7	2,6	0.16
<i>Right Frontal:</i>	11,4	1,8	0.009*
<i>Left Frontal:</i>	18	2,3	<0,001*
<i>Right Parietal:</i>	5	3,4	0.66
<i>Left Parietal:</i>	1,7	2,6	0.73
<i>Right Temporal:</i>	13,3	3,4	0.008*
<i>Left Temporal:</i>	11,3	3,2	0.025*
<i>Right Occipital:</i>	5,7	2,2	0.25
<i>Left Occipital:</i>	2	2,1	0.97

* Percentage of epileptiform activity refers to the frequency of focal epileptiform discharges in patients on their EEG except the one attained at diagnosis.

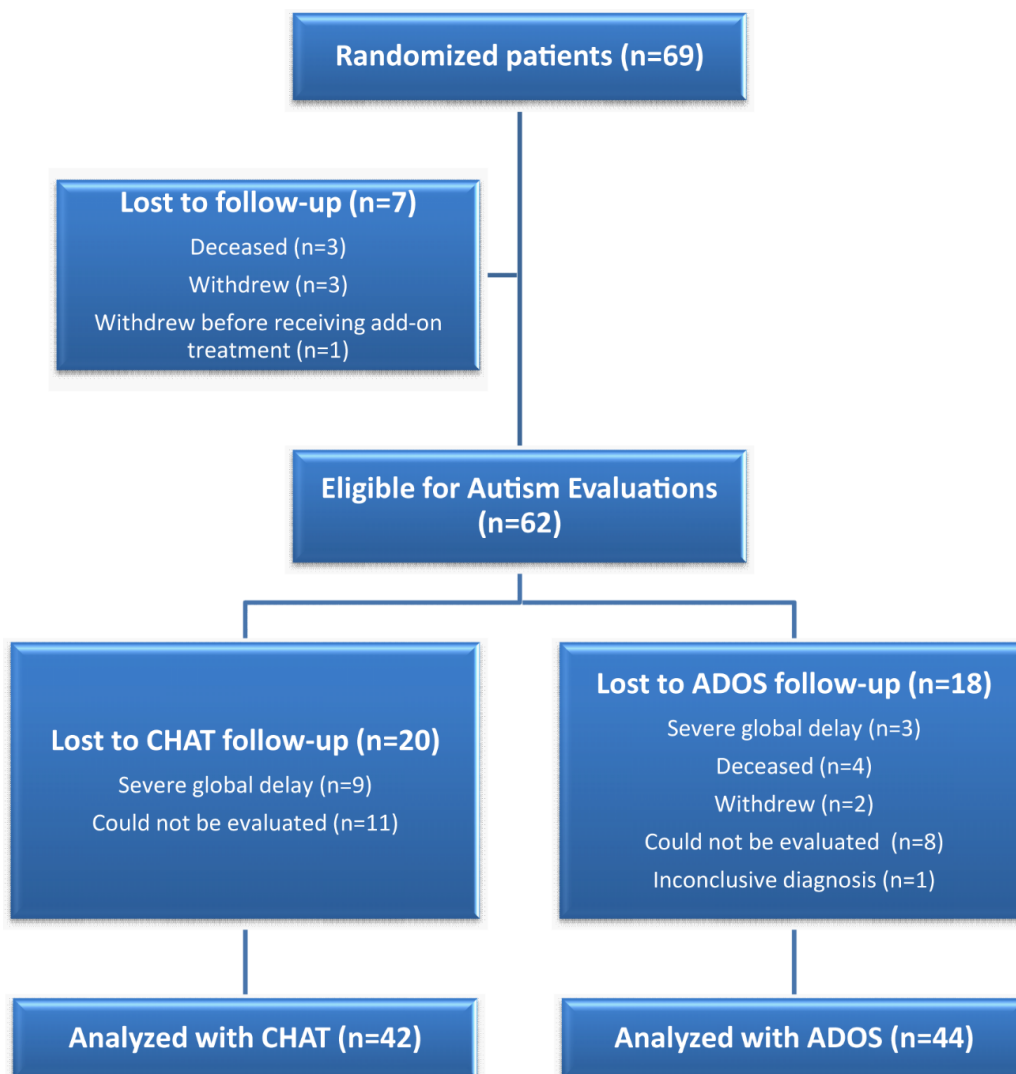
Figure 1. Flow chart of patients evaluated for ASD with either the CHAT or the ADOS

Figure 2. Post-diagnosis epileptiform activity in the 4 cerebral lobes

Results of EEG anomalies post IS treatment for all patients. Frontal or temporal EEG anomalies displaying a higher risk of ASD outcome.

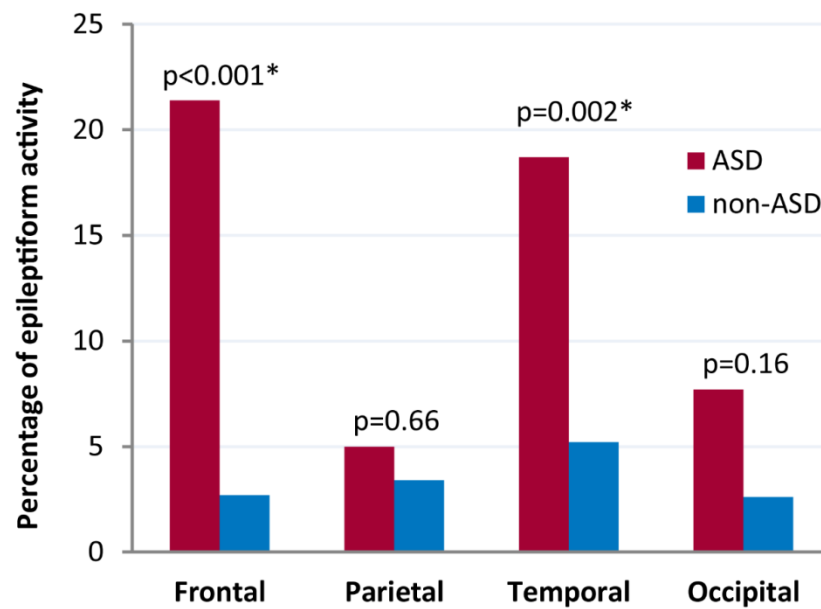


Figure 3. Quantitative EEG improvement over time

IS patients with a non-ASD outcome displaying improved EEG epileptiform activity at the 6-month mark. Percentage of Epileptiform activity refers to the frequency of focal epileptiform discharges in patients on their EEG except the one attained at diagnosis.

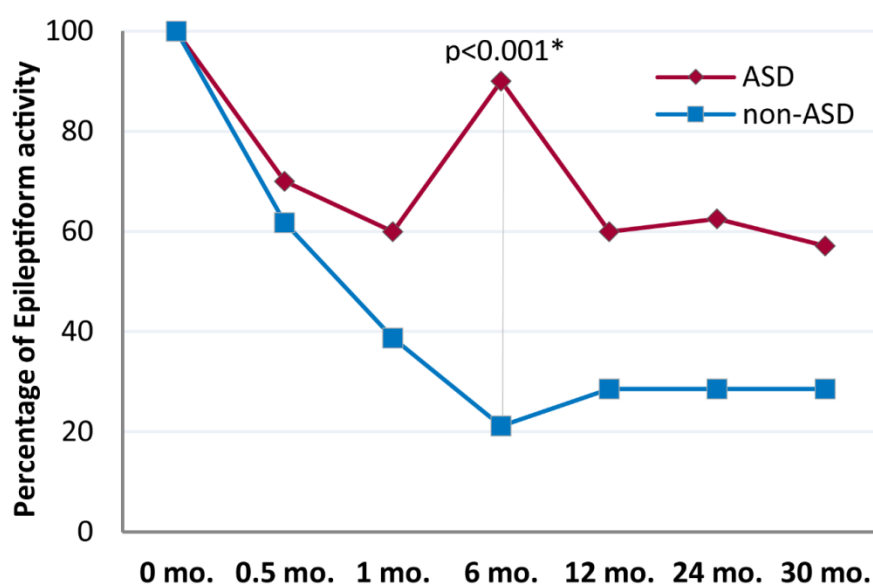
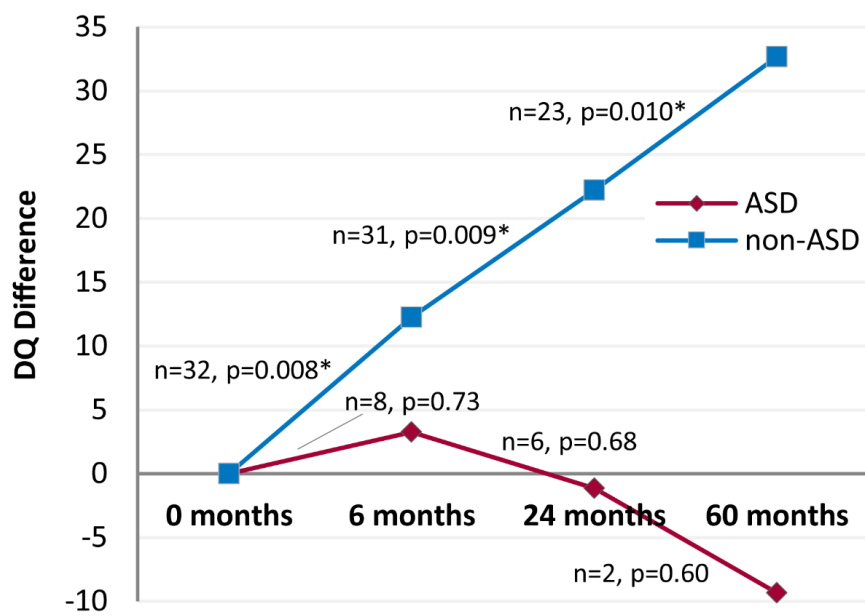


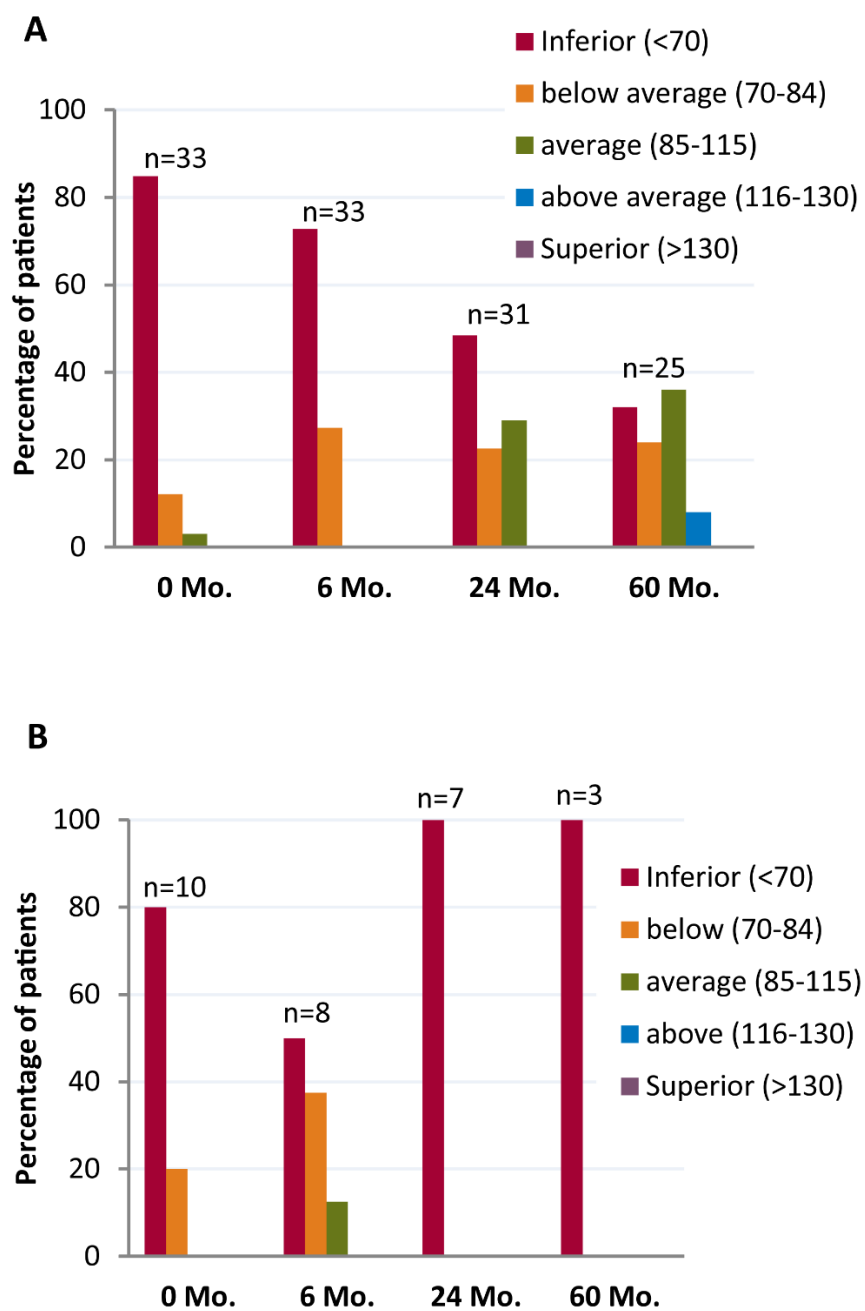
Figure 4. Difference of cognitive scores between each evaluation

IS patients with a non-ASD outcome displaying a DQ/IQ cognitive score increase between each of their cognitive evaluations.



Supplemental Figure 1. Cognitive scores at each evaluation

A better cognitive outcome for non-ASD patients (A) than ASD patients (B) at 24 and 60-months respectively.



PARTIE 3

Discussion Générale

1. Aperçu global

C'est un moment excitant pour les neurologues et les chercheurs en quête de nouvelles options thérapeutiques pour une meilleure gestion du traitement des spasmes infantiles. Bien que ce désordre soit reconnu depuis 175 ans, les découvertes les plus importantes liées à ce désordre ont été faites dans les dernières décennies seulement. Depuis la réussite relative du premier traitement pour spasmes infantiles, l'ACTH en 1958, plusieurs autres options de traitement ont été évaluées dans l'espoir d'améliorer la réponse clinique. La prochaine phase d'études cliniques, surtout menée dans les années 80 et 90, a cherché à mieux comprendre le rapport entre les spasmes infantiles et l'atteinte cognitive souvent associée. Au tournant du siècle, des essais cliniques ont tenté d'améliorer les conséquences cognitives à long terme à l'aide d'antiépileptiques conventionnels. Suite à ces échecs, notre essai clinique est devenu le premier à proposer un traitement d'appoint, le flunarizine, dans le but d'améliorer les résultats cognitifs à long terme chez les patients atteints du syndrome de West.

Cette dernière section, examinera en détails les contributions de notre étude à l'égard du traitement des SI, tout en les comparant à celles d'autres études analogues.

L'analyse des résultats de notre étude suivra méthodiquement les trois mesures de réussites reconnues dans le traitement des SI; une réponse clinique complète à court terme, une amélioration neurodéveloppementale à long terme, et un bon profil de sécurité et d'innocuité des médicaments utilisés (Mackay et al., 2004).

Les données neurodéveloppementales traiteront séparément des délais cognitifs et des troubles du spectre de l'autisme. Une évaluation systématique de nos données sera présentée par rapport à ces trois critères de réussite. De plus, une étude approfondie des facteurs de risques cliniques potentiels révélés dans notre étude sera réalisée dans le but d'améliorer le pronostic des patients atteint du syndrome de West. Finalement, de nombreux éléments de nos résultats, qui pointent vers une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents du Syndrome de West, seront exposés et utilisés pour potentiellement offrir de nouvelles avenues thérapeutiques à ce désordre.

1.1. Résultats à court terme

Les patients dans notre étude étaient considérés des répondeurs à court terme s'ils obtenaient un arrêt complet des spasmes et une disparition de l'hypsarythmie sans récurrence. Des patients démontrant un arrêt de spasmes avec une persistance de l'hypsarythmie, ou au contraire, la disparition de l'hypsarythmie avec persistance de spasmes, n'étaient pas considérés des répondeurs et devaient recevoir un traitement alternatif au bout de deux semaines. Selon ces critères, l'écrasante majorité des patients de notre étude (65/68, 96%) étaient considérés des répondeurs dans un délai de 8 semaines sans récurrence tardive. Bien que l'hétérogénéité des différentes études ne permette pas une comparaison directe de résultats, le taux de réponse clinique de notre étude demeure supérieur à la majorité des essais cliniques, même en comparaison avec

ceux démontrant les meilleurs données cliniques à date (Baram et al., 1996; Lux et al., 2005; Snead et al., 1989; Yanagaki et al., 1999).

Cette proportion dominante et sans précédent de répondeurs à court-terme dans notre étude requiert des explications. Bien que certains de ces résultats puissent être attribués à des facteurs indépendants de nos interventions cliniques, tels que la démographie des patients de notre cohorte, il est très possible que d'autres éléments associés à notre protocole de traitement aient pu influencer une telle réponse positive observée.

1.1.1. Interprétations de résultats à court terme

1.1.1.1. Étiologie

Plusieurs études ont depuis longtemps reconnus l'influence que pourrait avoir l'étiologie vis-à-vis de l'obtention d'une réponse clinique favorable (Hrachovy et al., 1983; Vigevano & Cilio, 1997; Yanagaki et al., 1999). A date, une absence apparente d'étiologie demeure le seul facteur confirmé à pouvoir mener vers une cessation complète de spasmes et une résolution intégrale de l'hypsarythmie.

Par ailleurs, les récentes améliorations des tests de diagnostics, surtout en neuroimagerie et en génétique, ont permis la détection d'étiologies difficilement détectables antérieurement (Michaud et al., 2014; Paciorkowski, Thio, & Dobyns, 2011;

Trasmonte & Barron, 1998; Wong & Trevathan, 2001). Cette réalité a entraîné une baisse du ratio de patients sans étiologie connue, de 40-55% dans des études plus anciennes à 15-30% dans des essais cliniques plus récents (Kossoff, 2010). L'exclusion de cas étiologiques plus sérieux a évidemment engendré une homogénéisation de cette population, qui démontre de meilleurs résultats cliniques (Pellock et al., 2010).

Il est possible que notre cohorte ait bénéficié de ces deux réalités ; les patients sans étiologie connue étaient représentés en plus grand nombre dans notre étude (37%), et la validité de leurs diagnostics a pu être confirmée par des méthodes de diagnostics modernes. Notre cohorte a attiré un total de 25/68 patients avec des étiologies indétectables, un taux significativement plus élevé que ceux observés dans d'autres études contemporaines comparables (Cohen-Sadan et al., 2009; Djuric et al., 2014; Kossoff, 2010; Partikian & Mitchell, 2010; R. S. Riikonen, 2010). Ce taux a été obtenu malgré l'utilisation de techniques d'imageries IRM et des évaluations génétiques d'hybridation génomique comparative (HGC) et de panels génétiques ciblés. Par conséquent, il est très probable que l'amélioration de la réponse clinique à court terme observée dans notre cohorte résulte de ces faits démographiques, entièrement indépendants de notre protocole de recherche.

1.1.1.2. Type de traitement

D'autres explications plausibles à l'égard de la réponse clinique supérieure observée dans notre essai peuvent être directement attribuées à notre protocole de traitement innovateur. Une version récente des paramètres de pratique proposée par l'AAN/CNS confirme que le vigabatrin et l'ACTH demeurent les deux seuls antiépileptiques efficaces pour le traitement à court terme des spasmes infantiles, bien qu'ils confèrent nouvellement une préférence pour l'ACTH (Go et al., 2012). La réaffirmation de l'efficacité de ces deux antiépileptiques est principalement basée sur trois études récentes analysant les effets de ces médicaments à court terme chez des patients atteints de SI (Askalan et al., 2003; Lux et al., 2004; Lux et al., 2005). Une vaste étude provenant du groupe *United Kingdom Infantile Spasm Study (UKISS)* comparant le traitement hormonal ACTH au vigabatrin, a démontré un meilleur taux d'arrêt des spasmes et une résolution de l'hypsarythmie à 14 jours avec l'ACTH, tout en obtenant des résultats adéquats découlant du vigabatrin (76% vs 54 % et 89% contre 56%, respectivement) (Lux et al., 2004). La fréquence d'événements indésirables à 14 jours (Lux et al., 2004) ainsi que la fréquence de récurrence à 14 mois (Lux et al., 2005) ont été similaires pour les deux traitements. Par ailleurs, une plus petite étude comparant l'ACTH naturelle à haute dose avec le vigabatrin, n'a montré aucune différence significative (Askalan et al., 2003). Tous les patients ont obtenu une résolution des spasmes et de l'hypsarythmie comparable au bout de deux semaines avec les deux traitements.

Dans notre cohorte, les 68 patients ont reçu du vigabatrin en monothérapie ou du vigabatrin suivi d'ACTH, dans un délai de 4 semaines. Quarante-quatre (65%) patients ont initialement répondu au vigabatrin dans les premières 2 semaines de traitement. Cinq de ces enfants ont rechuté, tous dans un temps inférieur à six semaines depuis le début de traitement, et ont ensuite reçu et répondu à l'ACTH en une semaine ou moins. Dix-huit (26%) autres patients qui n'ont pas répondu au vigabatrin initialement ont par la suite répondu à l'ACTH entre la deuxième et la quatrième semaine. Par conséquent, 62 (91%) patients (39 avec Vigabatrin et 23 avec ACTH) ont eu une cessation complète des spasmes et une résolution absolue de l'hypsarythmie sans aucune récurrence, dans un délai de 4 semaines.

Suite à cette réponse clinique remarquable, un progrès subséquent a été atteint grâce au traitement de troisième intention, le topiramate. Bien que des études récentes évaluant l'efficacité du topiramate comme traitement de première intention n'ont pas démontré des effets bénéfiques quant à l'arrêt des spasmes (Hosain, Merchant, Solomon, & Chutorian, 2006; Kwon, Jun, Hong, & Son, 2006; Peltzer, Alonso, & Porter, 2009), une plus grande efficacité a été mise en évidence dans les cas de SI réfractaires (Kossoff, 2010). Cette capacité qu'a le topiramate de traiter les cas SI les plus sévères, pourrait expliquer la réponse clinique positive réalisée dans la moitié (3 sur 6) des cas réfractaires (ou résistants) au vigabatrin ou à l'ACTH. Ainsi, le topiramate a permis de propulser la réponse clinique à un taux sans précédents de 96% de patients de notre cohorte.

1.1.1.3. Ordre et délai de traitement

En plus de notre choix de traitement, notre protocole rigoureux et standardisé exigeant un changement d'antiépileptique à toutes les deux semaines chez les non-répondeurs a pu contribuer à l'augmentation de la réponse clinique observée. En effet, les paramètres de pratique du AAN/CNS ainsi que le consensus atteint par le *Infantile Spasm Working Group (ISWG)* ont conclu que le vigabatrin est efficace dans les 14 jours suivant le début du traitement (Mackay et al., 2004; Pellock et al., 2010). Les patients de notre cohorte ont reçu du vigabatrin précisément pour deux semaines. Ceux qui n'ont pas répondu au VGB au bout de deux semaines de traitement ont été immédiatement traités avec le prochain agent antiépileptique, l'ACTH, éliminant ainsi l'option de recevoir inutilement le VGB.

Il en est de même pour le traitement de deuxième intention, l'ACTH, qui a démontré une réponse clinique optimale dans quelques études dans un délai de deux semaines (Baram et al., 1996; Lux et al., 2004), un délai maintenant recommandé par le groupe ISWG (Pellock et al., 2010). Ainsi, les non-répondeurs à l'ACTH ont rapidement changé de traitement afin d'assurer une efficacité optimale du traitement. Le topiramate a été administré sur une plus longue durée (Kossoff, 2010), les médecins ayant le choix de maintenir leurs patients sur topiramate même après deux semaines de traitements ou offrir une autre option thérapeutique jugée appropriée.

Ce strict programme de traitement a donc possiblement contribué à la réussite clinique de notre étude. La plupart des patients (39/68, 57%) ont répondu au Vigabatrin en moins de deux semaines sans récurrence par la suite. Le passage rapide vers l'ACTH chez les non-répondeurs a été crucial pour l'obtention d'une réponse clinique dans la grande majorité des patients restants (23/29, 79%). Enfin, trois patients rapidement mis sur topiramate ont pu atteindre un arrêt de spasmes et une résolution d'hypsarythmie sans récurrence dans un court délai.

1.1.1.4. Polythérapie

La polythérapie, définie comme l'utilisation de combinaisons de médicaments pour traiter les SI, a démontré son efficacité dans certains essais cliniques (Jia et al., 2013; Sreenivasan & Kunju, 2011; Zafeiriou et al., 1996; Zou et al., 2008). Ces bénéfices ont pu aussi être partagés par notre étude qui comprenait inévitablement diverses combinaisons thérapeutiques en raison du chevauchement des antiépileptiques. Tous les patients dans notre étude ont reçu la vitamine B₆ pour la durée de la période de traitement, en parallèle avec le vigabatrin, l'ACTH ou le topiramate. D'autres combinaisons ont été inévitables : Plus précisément, au sevrage du vigabatrin sur une période d'une semaine correspondait la période d'administration initiale de l'ACTH chez 29 patients n'ayant pas répondu au vigabatrin, et similairement, au sevrage de l'ACTH correspondait l'administration du topiramate chez six non-répondeurs d'ACTH. Par conséquent, tous les patients ont reçu au moins deux antiépileptiques au cours de

l'étude : au cours des deux premières semaines tous recevaient du vigabatrin et la vitamine B₆, pour les deux semaines suivantes les non-répondeurs recevaient l'ACTH, la vitamine B₆ en plus d'être graduellement sevrés du vigabatrin pendant une semaine, et enfin, après 1 mois, les non-répondeurs aux deux premiers traitements recevaient le topiramate et la vitamine B₆ en plus d'être progressivement séparés du traitement hormonal.

Des études utilisant des méthodes polythérapeutiques très similaires à celle utilisée dans notre protocole, mettent en évidence l'avantage de cette pratique pour le traitement du syndrome de West. Une telle étude a évalué neuf patients nouvellement diagnostiqués avec spasmes infantiles en administrant une combinaison d'ACTH et vigabatrin (Zafeiriou et al., 1996). Tous les patients ont d'abord répondu avec une cessation complète de spasmes pendant une durée moyenne de 19,2 mois, sauf pour un patient qui a rechuté momentanément et n'a plus eu de crises épileptiques pour les derniers 10 mois de l'étude (Zafeiriou et al., 1996). D'autres études récentes ont également noté les avantages du topiramate comme traitement adjuvant à d'autres traitements conventionnels (Jia et al., 2013; Sreenivasan & Kunju, 2011; Zou et al.). Une de ces études comprenait l'utilisation de l'ACTH, le topiramate et la vitamine B₆, une combinaison de traitements ressemblant étroitement à celle offerte par notre étude et qui a démontré une excellente réponse clinique (Jia et al., 2013). Basé sur ces études, il est très possible que la combinaison de différents antiépileptiques ait pu améliorer davantage les résultats cliniques à court terme, tel qu'illustré dans notre cohorte.

1.1.2. Récurrence

Il est crucial d'identifier la durée optimale de tout médicament antiépileptique afin d'assurer une réponse clinique tout en minimisant la probabilité d'une récurrence ou le risque d'occurrence d'effets indésirables. A ce propos, le *Infantile Spasm Working Group (ISWG)* a suggéré une période de traitement limitée à 6 mois pour le vigabatrin et deux semaines pour l'ACTH (Pellock et al., 2010). Le topiramate et la vitamine B₆ quant à eux, pourraient être administrés sur de plus longues durées (Kossoff, 2010).

Dans notre étude, une réponse clinique complète a initialement été obtenue dans un délai de deux semaines chez 44 (65%) des 68 enfants. Cinq enfants ont subi une réapparition de spasmes (trois cas symptomatiques et deux sans étiologies identifiées) au cours des 6 premières semaines de traitement et ont répondu favorablement à l'ACTH au bout d'une semaine. Ainsi, un total de 39 enfants (57%) ont répondu à une monothérapie de vigabatrin et sont restés libres de spasmes jusqu'à la fin du traitement de 6 mois. Un seul (2,6%) répondeur au vigabatrin a eu une récurrence temporaire d'hypsarythmie à 12 mois sans spasmes cliniques, et a présenté une résolution complète de son hypsarythmie à la visite subséquente de 2 ans. Par conséquent, notre étude a pu démontrer que 6 mois de traitement avec le VGB constituent une période adéquate pour assurer une réponse clinique satisfaisante tout en évitant les récurrences.⁷

⁷ Ces résultats soutenant l'utilisation du vigabatrin pour une période de 6 mois ont été représentés sous forme d'article qui sera soumis pour publication au printemps 2017 (Annexe C)

En ce qui concerne l'ACTH, 23 des 29 (79%) patients ont répondu au traitement dans le délai de deux semaines recommandé (Pellock et al., 2010). Aucun de ces patients n'a rechuté jusqu'à la fin de l'étude avec un traitement de 12 semaines. De même, la moitié des cas réfractaires restants ont répondu au topiramate sans éprouver de rechute jusqu'à la fin de l'étude. Ces résultats démontrent une absence de récurrence, même dans les cas les plus réfractaires de notre étude.

Lorsque tous les traitements sont pris en compte, un seul cas de récurrence suivant l'arrêt de traitement s'est manifesté dans l'étude, et cet unique cas n'a montré qu'une rechute électrophysiologique sans un retour des spasmes. Ce taux de rechute négligeable observée dans notre étude ajoute de la valeur à notre réponse clinique réalisée chez 96% de nos patients. Notre protocole de traitement a donc été en mesure d'atteindre un niveau remarquable d'arrêt de spasmes et de résolution d'hypsarythmie, tout en abolissant presque complètement l'occurrence de rechute.

1.2. Résultats à long terme : Cognition

Suite au premier essai clinique qui a pu démontrer un arrêt de spasmes avec un traitement hormonal à la fin des années 1950 (Sorel & Dusaucy-Bauloye, 1958), de nombreuses études subséquentes ont proposé d'autres options de traitements pour améliorer les résultats à court terme et possiblement diminuer les effets secondaires associés au traitement hormonal. Cependant, il est rapidement devenu apparent que la

cessation de spasmes ainsi que la normalisation des enregistrements EEG ne devraient pas être l'objectif ultime du traitement du syndrome de West. Une grande majorité des patients SI montrent des déficiences cognitives à long terme, malgré une réponse clinique, c'est-à-dire la cessation des spasmes et des crises épileptiques, dans un délai respectable. La poursuite d'une meilleure compréhension de la relation entre les SI et son atteinte au neurodéveloppement, en particulier la déficience intellectuelle, est devenue une priorité vers la fin du siècle dernier (Jeavons et al., 1973; Kurokawa et al., 1980; Lombroso, 1983; Matsumoto et al., 1981; R. Riikonen, 1982). Dès lors, plusieurs études ont tenté d'améliorer les délais cognitifs associés aux SI en utilisant surtout des antiépileptiques déjà évalués comme traitements à court terme, tels que l'ACTH et le vigabatrin (Kossoff, 2010). L'amélioration du développement neurocognitif demeure l'un des plus grands défis à l'égard du traitement du syndrome de West.

Bien qu'il soit difficile de comparer les résultats à long terme des diverses études, présentant entre autres des protocoles de traitement différents, les études ont depuis longtemps systématiquement rapporté des résultats cognitifs constants et défavorables dans 70-90% des cas (Hrachovy & Frost, 2003; Jeavons et al., 1973; Koo et al., 1993; Kurokawa et al., 1980; Matsumoto et al., 1981; R. Riikonen, 1982, 1996; Sidenvall & Eeg-Olofsson, 1995; Trevathan et al., 1999). En stratifiant par étiologie, jusqu'à 85-100% des patients symptomatiques ont un pronostic cognitif défavorable par rapport à 30-50% chez les patients qui n'ont pas d'étiologie identifiable (Glaze et al., 1988; Karvelas et al.,

2009; Koo et al., 1993; Rantala & Putkonen, 1999; R. Riikonen, 1982; Sidenvall & Eeg-Olofsson, 1995; Widjaja, Go, McCoy, & Snead, 2015).

Dans notre étude, nous avons pu suivre et cognitivement évaluer les patients sur trois différents temps, à 0, 24 et 60 mois post-diagnostic, à l'aide du *Bayley Scale of Infant Development (BSID)* (Bayley, 1969) et du questionnaire parental *Vineland Adaptive Behavior Scale (VABS)* (Sparrow, Balla, & Cicchetti, 1984). Les patients avec un niveau cognitif supérieur à celui d'un âge équivalent de 42 mois ont été évalués avec le *Stanford-Binet Intelligence Scale, Fifth Edition (SB5)* au lieu du BSID, à 60 mois (Roid, 2003). Ces évaluations ont non seulement permis de comparer les différents résultats cognitifs des patients à différentes étapes mais ont aussi aidé à suivre leurs développements et leurs progrès sur un intervalle de temps considérable.

Dans notre cohorte, les résultats BSID/SB5 de 37,9 au départ se sont améliorés à 64,2 à 60 mois, et les scores VABS de 88,0 ont diminué à 55,0 sur la même période de temps. L'augmentation globale des résultats BSID/SB5 reflète l'atteinte cognitive subie dans l'ensemble de notre cohorte mais aussi l'amélioration progressive qui suit le contrôle des spasmes chez la majorité des enfants ; alors que la baisse des scores VABS s'explique par le fait que l'évaluation initiale reflétait l'état de l'enfant pré-spasme. A 60 mois, 56% de notre cohorte avait des retards cognitifs basés sur les évaluations BSID/SB5. En stratifiant par étiologie, 89% des patients symptomatiques avaient des retards cognitifs par rapport à seulement 19% chez les patients sans étiologie identifiable. Ainsi, bien que

nos résultats cognitifs pour le sous-groupe de patients symptomatiques soient semblables à ceux d'autres études, nos résultats chez ceux sans étiologies connues sont supérieurs par un facteur de 4.4.

Par ailleurs, notre étude à long terme a permis d'acquérir des connaissances sur la période de récupération neurodéveloppementale. Contrairement à notre attente initiale où l'arrestation de spasmes et d'hypsarythmie renverserait rapidement le retard développemental des patients, les résultats cognitifs, en particulier chez les enfants sans étiologie sous-jacente discernable, continuent à s'améliorer jusqu'à au moins l'âge de cinq ans. Ce sous-groupe de patients a montré une augmentation moyenne de plus de 25 points entre le début de l'étude et 24 mois et une hausse de 15 points entre le suivi de 24 mois et celui de 60 mois. Dans les trois dernières années de notre étude (entre les évaluations à 2 et 5 ans), seulement un patient avec un score supérieur à 70 n'a pas eu d'amélioration au cours de cette période, bien que son quotient développemental (QD) soit resté normal. Ces résultats démontrent que la récupération cognitive, bien que lente, demeure constante et progressive sur une période de plusieurs années suivant une réponse clinique.

Ces excellents résultats, en particulier dans le sous-groupe de patients sans étiologies connues, peuvent être attribués à la démographie des patients de notre cohorte mais aussi, au moins partiellement, à notre protocole de traitement, comme il sera démontré dans les prochains paragraphes.

1.2.1. Interprétations des résultats à long terme

1.2.1.1. Étiologie

Comme pour les résultats à court terme, l'étiologie joue un rôle déterminant quant au pronostic cognitif à long terme lié aux SI. L'étiologie est le premier facteur clinique à avoir été reconnu pour son association aux délais intellectuels (Jeavons et al., 1973; Matsumoto et al., 1981; R. Riikonen, 1982) et demeure le facteur principal associé aux délais cognitifs (Darke et al., 2010; Djuric et al., 2014; J. Lee et al., 2013; Lux et al., 2005; Partikian & Mitchell, 2010; Pavone et al., 2014; Widjaja et al., 2015). Les patients sans étiologies connues associées à leur SI ont une probabilité beaucoup plus faible d'acquérir des déficits cognitifs durables. Dans notre étude, les résultats cognitifs BSID/SB5 de 5 ans étaient radicalement différents lorsque l'étiologie était prise en compte ; le sous-groupe symptomatique était quatre fois plus susceptible d'atteindre des scores inférieurs à la normale par rapport au sous-groupe non-symptomatique (89% versus 19%).

Dans notre étude, 44% des patients cognitivement évaluée à 5 ans, n'avait pas d'étiologie discernable. Ce pourcentage est plus élevé que dans trois autres études récentes (26%, 36% et 26%, respectivement) évaluant le neurodéveloppement chez des patients SI (Djuric et al., 2014; J. Lee et al., 2013; Partikian & Mitchell, 2010). Ce plus grand ratio de patients sans étiologie était présent en dépit du fait que notre étude soit un essai clinique randomisé utilisant des technologies de diagnostics de fine pointe.

Trois patients initialement diagnostiqués sans étiologie ont à travers les années été catégorisés 'symptomatiques' grâce aux évaluations génétiques et de neuroimagerie plus poussées. Ainsi, le fait d'avoir une grande représentation de patients non-symptomatiques dans notre cohorte a aussi pu influencer le résultat cognitif positif atteint dans notre étude.

Quelques études continuent à suggérer que certaines étiologies spécifiques (ex. neurofibromatose et syndrome de Down) font exception à la règle et démontrent relativement de meilleurs résultats cognitifs (Kossoff, 2010; R. S. Riikonen, 2010). Bien que cela soit possible, des études plus larges sont nécessaires pour confirmer de tels résultats (Widjaja et al., 2015). Quatre patients symptomatiques de notre cohorte, diagnostiqués avec la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) et ayant été traités avec succès grâce au vigabatrin, ne partagent pas les mêmes résultats cognitifs. Deux des patients qui ont éventuellement développé des troubles du spectre autistique (TSA) et qui avaient d'autres types de crises épileptiques post-SI démontraient de très faibles scores cognitifs, tandis que les deux autres sans TSA ni épilepsie suivant leurs SI ont obtenu des résultats supérieurs à la normale. Ces résultats suggèrent que l'étiologie associée au SI ne peut pas à elle seule être l'unique facteur déterminant la progression de ce désordre.

1.2.1.2. Type de traitement

En général, les mêmes antiépileptiques ayant démontré une efficacité dans le traitement de SI à court terme ont aussi été évalués pour leurs bénéfices potentiels à long terme (Mackay et al., 2004; Pellock et al., 2010). Par conséquent, le médicament le plus étudié quant au traitement cognitif associé aux SI est également le premier antiépileptique à avoir démontré un arrêt de spasmes, l'ACTH (Sorel & Dusaucy-Bauloye, 1958). Ces études ont démontré soit une amélioration de résultats cognitifs (Koo et al., 1993; R. Riikonen, 1982, 1996) soit aucune différence à long terme (Glaze et al., 1988; Hrachovy et al., 1991; Jeavons et al., 1973; Kurokawa et al., 1980; Matsumoto et al., 1981). Ces résultats contradictoires ont originalement conduit le groupe de recherche AAN/CNS à conclure qu'il n'y avait pas suffisamment de preuves pour appuyer l'usage de l'ACTH pour améliorer le neurodéveloppement de l'enfant (Mackay et al., 2004).

Depuis, une étude randomisée par le *United Kingdom Infantile Spasm Study (UKISS)* (Darke et al., 2010; Lux et al., 2004; Lux et al., 2005) a suscité un changement de position du comité de l'AAN/CNS. La récente version de ce rapport affirme maintenant que l'utilisation d'une thérapie hormonale peut être considérée avant le vigabatrin chez des enfants avec spasmes infantiles sans étiologie connue dans le but d'améliorer leurs résultats cognitifs (Go et al., 2012). L'étude UKISS a reporté des résultats d'efficacité similaires entre l'ACTH et le VGB quant à l'arrêt des spasmes (75% vs 76%) et les scores

cognitifs (79% vs 78%) à 14 mois basés sur le VABS (Lux et al., 2005). Cependant, chez les patients présentant des étiologies non-identifiées, la moyenne de résultats VABS était plus élevée pour le traitement hormonal que pour le traitement VGB (88,2 vs 78,9, respectivement; $p = 0,025$) à 14 mois (Lux et al., 2005) et plus tard, à 4 ans (96 vs 63, respectivement; $p = 0,033$) (Darke et al., 2010). En revanche, une petite étude, aussi incluse dans le rapport AAN/CNS, a démontré des résultats cognitifs similaires entre le groupe ACTH et VGB (Askalan et al., 2003). Ces derniers résultats ont été étayés par de nouvelles études publiées après la publication de l'AAN/CNS, notant des bénéfices similaires entre le traitement hormonal et le vigabatrin (Djuric et al., 2014; Hancock, Osborne, & Edwards, 2013). Ainsi, l'efficacité relative à long terme de l'ACTH et du VGB chez les patients SI non-symptomatiques n'est pas encore considérée comme établie. Notre protocole de traitement ne nous permet pas de prendre position vis-à-vis de cette controverse. Bien que les patients traités avec vigabatrin dans notre cohorte aient obtenu des résultats cognitifs supérieurs basés sur le VABS comparativement à ceux ayant eu l'ACTH, cela peut être dû au fait qu'ils étaient traités d'abord avec le VGB pour un traitement de première intention de 2 semaines (Cohen-Sadan et al., 2009; Napuri et al., 2010; O'Callaghan et al., 2011; Sharma & Vishwanthan, 2008). Ceci étant dit, notre protocole d'étude nous permet tout de même d'analyser les résultats des deux premières semaines d'études, lorsque seulement le vigabatrin était administré en monothérapie. Au cours de cette période, les patients sans étiologies identifiées répondant au vigabatrin et évalués à 5 ans ont obtenu des résultats très semblables au même sous-groupe de patients sur le traitement hormonal à 4 ans dans l'étude UKISS;

un score de 97 et 88 a été réalisée avec le BSID/SB5 et VABS, respectivement, dans notre étude, par rapport à un score VABS de 96 dans l'étude UKISS (Darke et al., 2010). Ces résultats similaires suggèrent que les patients avec SI sans étiologies connues et traités avec du vigabatrin peuvent bénéficier à long terme de manière comparable aux patients recevant un traitement hormonal (Askalan et al., 2003; Djuric et al., 2014; Hancock et al., 2013). De plus, même selon l'étude UKISS illustrant une éventuelle préférence du traitement hormonal par rapport au vigabatrin quant au neurodéveloppement (Darke et al., 2010), l'ACTH peut encore avoir contribué à l'amélioration des résultats de notre cohorte puisque la plupart des patients sur ACTH (79%) ont répondu au traitement hormonal dans un délai inférieur à 4 semaines. Compte tenu des divergences de vues sur les avantages particuliers des différents antiépileptiques, une récente méta-analyse a conclu qu'une étude plus approfondie est nécessaire afin d'évaluer l'impact des traitements médicaux sur le développement neurologique à long terme chez les patients atteints de SI (Widjaja et al., 2015).

Enfin, à part l'usage de traitements conventionnels dans notre protocole, notre essai clinique innovateur est devenu la première étude prospective à essayer d'améliorer les résultats cognitifs à l'aide d'un traitement d'appoint, le flunarizine. L'ajout de cet agent antagoniste du Calcium n'a pas amélioré davantage le neurodéveloppement de patients dans notre cohorte. Ce fait suggère que la physiopathologie des SI ne dépendrait pas nécessairement des effets de neurotoxicité calcique des neurones, mais plutôt de l'implication d'une autre voie biologique (section 2. Orientations futures).

1.2.1.3. Délai de traitement

Le délai de traitement efficace est principalement dû à deux facteurs: un délai de diagnostic des SI et la nature résistante des spasmes qui empêche un traitement efficace (Primec et al., 2006; Widjaja et al., 2015). Un délai de diagnostic peut être la conséquence d'un parent ou soignant qui négligerait ou ignorerait les premières manifestations, souvent subtiles, du syndrome de West (Kossoff, 2010; Napuri et al., 2010). Avec le temps, une manifestation plus évidente des spasmes facilite le diagnostic, mais ce délai de diagnostic peut compromettre les résultats cognitifs à long terme (Kossoff, 2010; Napuri et al., 2010). De plus, ce délai peut être prolongé davantage, même suivant le diagnostic, lorsque les spasmes sont résistants au traitement, et nécessitent parfois plusieurs antiépileptiques pour atteindre un arrêt complet des spasmes (Hrachovy & Frost, 2003; Kossoff, 2010; Widjaja et al., 2015).

Bien que les preuves soutenant des effets bénéfiques à long terme suite à un traitement précoce aient été initialement considérées "contradictoires" et "insuffisantes", le groupe d'étude AAN/CNS recommande maintenant de réduire au maximum le délai de traitement afin d'améliorer les résultats cognitifs à long terme (Go et al., 2012; Mackay et al., 2004). Ce changement de position est essentiellement fondé sur une des publications du projet UKISS (O'Callaghan et al., 2011). Dans cette étude, les périodes de délai de traitement ont été classées de la manière suivante ; 7 jours ou moins, 8-14 jours, 15 à 30 jours, 1-2 mois, et > 2 mois. Ils ont ainsi pu démontrer que pour chaque

augmentation de catégorie de délai, une diminution moyenne de 3,9 points dans le score VABS était observée. D'autres études récentes ont également plaidé en faveur d'un traitement précoce afin d'améliorer les résultats à long terme chez les enfants atteints de SI (Cohen-Sadan et al., 2009; Napuri et al., 2010; Sharma & Vishwanthan, 2008). Par contre, une part égale d'études récentes ne démontre aucun bénéfice sur le neurodéveloppement suite à un arrêt de spasmes rapides (Djuric et al., 2014; J. Lee et al., 2013; Partikian & Mitchell, 2010). Bien que cette question reste controversée, de nombreux neurologues continuent à encourager un contrôle précoce des spasmes (Kossoff, 2010) tout en espérant que de nouvelles études fourniront plus de réponses à cette question (Widjaja et al., 2015).

Notre étude a mesuré les effets d'un délai de traitement sur la cognition en analysant deux périodes : le temps nécessaire d'atteindre un diagnostic SI et la période de temps entre le diagnostic et une réponse clinique, soit l'arrêt de spasmes et la résolution d'hypsarythmie. Nos résultats ne démontrent pas d'avantages à réduire le temps de diagnostic, mais indiquent, des bénéfices potentiels à atteindre une réponse clinique en 2 semaines ou moins suivant le diagnostic. Cependant, nous ne pouvons pas confirmer ces résultats puisque notre protocole de traitement nécessitait un changement d'antiépileptique aux deux semaines. Spécifiquement, ces résultats cognitifs supérieurs observés chez les patients traités plus rapidement peuvent être attribués soit à notre traitement de première intention, le vigabatrin, soit à un délai de traitement plus court. Il est fort possible, que le traitement rapide réalisé chez la majorité de nos patients, ait

aussi contribué à l'amélioration des résultats à long terme (Cohen-Sadan et al., 2009; Napuri et al., 2010; O'Callaghan et al., 2011; Sharma & Vishwanthan, 2008; Wong & Trevathan, 2001). En effet, la majorité de notre cohorte (56%) a été traitée en moins de deux semaines, et plus de trois quarts (78%) en moins d'un mois.

Il est intéressant de noter que certaines études ont suggéré un avantage avec un traitement précoce seulement chez les patients sans étiologies sous-jacentes connues (Lombroso, 1983; Matsumoto et al., 1981). Ces résultats ont été reproduits dans une étude plus récente démontrant des résultats cognitifs normaux chez 100% des patients sans étiologies connues traités en moins d'un mois, comparativement à seulement 40% chez ceux traités après un mois (Kivity et al., 2004). Compte tenu de la proportion plus élevée de patients sans étiologies identifiables dans notre cohorte, le traitement précoce de ce sous-groupe de patients a pu influencer davantage l'ensemble des résultats cognitifs. En fait, 68% (17/25) des patients non-symptomatiques de notre étude ont été traités en moins de 2 semaines, et (24/25) 96% et (25/25) 100% ont été traités en moins de 1 ou 2 mois, respectivement. Le seul patient traité après un mois a seulement eu ce retard du fait qu'il a subi une rechute. Tout ce groupe de patients qui a été traité en moins de 2 semaines, à l'exception d'un seul patient, avait des scores normaux ou supérieures basés sur le BSID/SB5 à 5 ans. Deux autres études ont démontré des avantages cognitifs à long terme chez les patients traités en moins de 2 mois (Matsumoto et al., 1981; O'Callaghan et al., 2011). Selon ces standards plus flexibles, tous les patients sans étiologie connue de notre cohorte (25/25) ont été traités

dans un laps de temps optimal. Ceci dit, de larges études standardisées, stratifiées par étiologie, qui distingueraient entre des délais causés par un retard de diagnostic et ceux causés par un délai d'efficacité de traitement, sont nécessaires pour permettre une méta-analyse qui aboutirait à des conclusions décisives à ce sujet.

En effet, des données probantes à ce sujet pourraient avoir des conséquences cliniques significatives. Si le diagnostic et le traitement précoce s'avèrent avoir un impact sur le neurodéveloppement de patients avec Syndrome de West, toutes les mesures devraient être prises pour réduire ce temps à un minimum. Les parents sont généralement les premiers à remarquer l'apparition de mouvements spasmodiques chez leurs enfants (Wheless et al., 2012). Cependant, la plupart des parents détecteront ces spasmes ou décideront de poursuivre une expertise médicale seulement plusieurs semaines après les premières manifestations physiques, lorsque les spasmes deviennent plus évidents (Kossoff, 2010; Napuri et al.; Rosenthal & Bellman, 1991). Malheureusement, le diagnostic des SI peut être retardé davantage à cause d'erreurs de diagnostics de médecins qui confondent couramment les SI pour des symptômes de reflux gastro-œsophagien (Kossoff, 2010; Napuri et al., 2010). En effet, une étude rétrospective française a révélé que 38% des patients avec SW étaient mal diagnostiqués lors de leur première visite, 26% lors de leur deuxième visite et 24% des patients nécessitaient jusqu'à 10 visites ou 44 semaines avant d'obtenir un diagnostic exact (Napuri et al., 2010). Ces erreurs de diagnostic sont dues à une prévalence moins commune du syndrome de West. En effet, une étude a estimé qu'un médecin généraliste aurait

besoin d'environ 300 années de pratique avant de croiser un patient avec le syndrome de West (O'Callaghan et al., 2011). Par conséquent, des mesures devraient être instaurées pour assurer le diagnostic et le traitement rapide de ce désordre. D'un côté, les parents pourraient être sensibilisés depuis la naissance de leurs enfants à l'hôpital quant à la détection des premières manifestations de spasmes épileptiques afin d'intervenir promptement (Kossoff, 2010). De l'autre côté, les médecins généralistes et pédiatres pourraient aussi bénéficier d'une campagne de sensibilisation vis-à-vis les spasmes infantiles, afin d'assurer un diagnostic rapide et un suivi efficace par des neurologues et épileptologues compétents.

1.2.2. Autres facteurs de risque qui pourraient potentiellement influencer la cognition à long terme

En plus des facteurs de risque cliniques démontrés dans nos résultats, d'autres facteurs ont également été proposés par d'autres essais cliniques. Bien que ces éléments n'aient pas démontré d'associations significatives avec un déclin cognitif dans notre population de SI, des tendances de tels liens ont tout de même été révélées dans notre cohorte. Ces facteurs de risques seront présentés dans cette section dans le but de présenter une image complète de tous les risques potentiellement associés aux SI.

1.2.2.1. Présence d'autres types d'épilepsies avant l'apparition des SI

La présence d'autres types de crise avant l'apparition de SI a été associée à un mauvais pronostic dans certaines études (Hrachovy & Frost, 2003; Jeavons et al., 1973; R. Riikonen, 1982; Wong & Trevathan, 2001). Cependant, d'autres essais cliniques ont seulement observé une telle corrélation chez les patients sans étiologie sous-jacente connue (Koo et al., 1993) et d'autres n'ont démontré aucune relation (Matsumoto et al., 1981).

Dans notre cohorte, la présence d'autres types de crise avant l'apparition des SI était associée à un QD inférieure sur le BSID/SB5 et le VABS. Les 10 patients présentant d'autres formes d'épilepsies avant le début de leurs SI avaient des scores cognitifs extrêmement bas 5 ans après leurs diagnostics ; le score le plus élevé étant 70, suivi par 40 ou moins. Cependant, neuf d'entre eux avaient aussi une étiologie symptomatique, ce qui nous ne permet pas de confirmer de manière définitive que la présence d'autres types d'épilepsies est suffisante en soi pour affecter la cognition. Par contre, le dixième patient ayant subi des crises épileptiques pré-SI n'avait ni étiologie symptomatique ni retard de développement associés à ses spasmes. A l'exception des crises épileptiques existantes, cet enfant était normal, et a malgré tout eu un score de 28 points de QD à 5 ans, basé sur le VABS (aucun score BSID/SB5 de 5 ans était disponible pour ce patient). Il est possible que ce patient ait en réalité une étiologie sous-jacente non détectée cliniquement ce qui a pu affecter ses résultats cognitifs. Ce cas clinique est très

intéressant puisqu'il démontre que des enfants sans étiologie détectable pourraient aussi être à risques de développer une déficience intellectuelle. Par conséquent, même dans des cas où aucune étiologie ne pourrait être établie, la présence de crises épileptiques pré-SI pourrait servir d'indicateur et aider à prédire le pronostic cognitif de l'enfant.

1.2.2.2. Présence de retard développemental avant l'apparition de SI

La présence d'un retard développemental avant l'apparition des premiers symptômes de spasmes infantiles a été associée à des résultats à long terme défavorables (Djuric et al., 2014; Matsumoto et al., 1981; R. Riikonen, 1982, 1996; Wong & Trevathan, 2001). Les résultats de notre essai clinique, confirmé par le BSID/SB5 et VABS à 5 ans, sont conformes à ces études. Cependant, contrairement au facteur de risque précédent, ce ne sont pas tous les patients présentant des retards développementaux qui sont susceptibles d'avoir des résultats inférieurs à long terme. Certains patients sans étiologie apparente ont connu une hausse significative de leurs scores cognitifs, dont un patient qui est passé de 8 points au moment du diagnostic à 130 points à 5 ans, basé sur le BSID/SB5. Selon nos données, ces résultats semblent être indépendants du fait qu'une étiologie ait été détectée ou non ; les patients dans les deux groupes étiologiques ont obtenu des scores cognitifs similaires.

Ce facteur de risque a également révélé un cas d'étude intéressant ; un patient qui n'a pas pu surmonter ses retards même au bout de 5 ans, malgré qu'il n'avait pas d'étiologie identifiée ni d'antécédents de crises épileptiques. Ce cas démontre aussi qu'une présence de retard développemental, malgré une investigation normale du patient, devrait être prise en compte dans la confirmation du pronostic. Selon ces résultats, une stratégie raisonnable pour améliorer le pronostic serait d'établir en premier lieu l'étiologie associée aux SI. Par contre, dans les cas où aucune étiologie ne soit détectable, la présence d'autres types de crises ou de retard développemental au moment du diagnostic pourrait aider à prédire l'occurrence de troubles cognitifs subséquents. Cette approche pourrait potentiellement permettre d'identifier plus de patients à risque et offrir précocement les interventions appropriées qu'ils nécessitent.

1.2.2.3. Le genre

Des études antérieures et plus récentes n'ont montré aucune association entre le genre (sexe) et le développement cognitif chez les patients avec SI (Matsumoto et al., 1981; Partikian & Mitchell, 2010; Pellock et al., 2010). Nos données suggèrent également qu'aucune corrélation n'existe, en se basant sur le BSID/SB5 et VABS à cinq ans. Le pronostic similaire chez les garçons et les filles pourrait tout simplement refléter le fait que le syndrome de West en soi est présent à part égal entre les deux sexes (Kurokawa et al., 1980; Matsumoto et al., 1981; Rantala & Putkonen, 1999; Sharma & Vishwanthan, 2008; Trevathan et al., 1999).

1.2.2.4. Âge à l'apparition des SI

L'association potentielle entre l'âge chronologique de l'enfant au début des spasmes et les résultats cognitifs à long terme continue d'être un point de discordance entre les études. Les premiers travaux démontrant un lien entre un déclin cognitif et une apparition de spasmes à un plus jeune âge (Jeavons et al., 1973; Lombroso, 1983; R. Riikonen, 1982) ont été récemment secondés par des études plus récentes (Kossoff, 2010; O'Callaghan et al., 2011; R. S. Riikonen, 2010). Toutefois, un nombre comparable d'études n'a pu établir aucune relation entre ces deux éléments (Djuric et al., 2014; Glaze et al., 1988; Kurokawa et al., 1980; J. Lee et al., 2013; Matsumoto et al., 1981; Partikian & Mitchell, 2010).

Notre étude n'a pas révélé de corrélation entre l'âge où les spasmes ont débuté et le neurodéveloppement subséquent des patients. On pourrait s'attendre à ce qu'un âge précoce d'apparition de spasmes aurait des conséquences plus graves à long terme du fait que le neurodéveloppement soit troublé plus prématurément. Néanmoins, plutôt que de considérer les perturbations neuronales causées au moment où les spasmes débutent, ce sont possiblement les dérèglements causés par une étiologie sous-jacente qui pourraient être responsables des méfaits manifestés à long terme. Ces étiologies, particulièrement celles d'origine périnatale et prénatale, ont possiblement un potentiel beaucoup plus sérieux de causer des dégâts cognitifs sur une plus longue durée. Par exemple, des patients SW diagnostiqués avec des désordres génétiques ou

métaboliques, seraient plus à risque d'acquérir des méfaits cognitifs que des patients avec des étiologies postnatales telles que des infections ou traumatismes crâniens. Cette hypothèse pourrait possiblement justifier les résultats contradictoires publiés à l'égard de l'influence que pourrait avoir l'âge d'apparition des spasmes sur la cognition. Sans doute, des études plus larges regroupant des étiologies semblables pourraient aider à déterminer si l'âge chronologique serait un facteur de risque à long terme.

Une explication alternative de ces résultats contradictoires pourrait être attribuée aux erreurs d'enregistrement de la date précise d'apparition de spasmes de la part des parents ou même des médecins (Kossoff, 2010; Napuri et al., 2010). Le moment exacte du début des spasmes cliniques est parfois difficile à discerner et serait ainsi la cause des résultats divergeant présentés dans la littérature (Napuri et al., 2010).

1.2.2.5. Présence de crises épileptiques suivant l'apparition des SI

Une récurrence de crises (Hrachovy & Frost, 2003; Matsumoto et al., 1981; R. Riikonen, 1996) et une évolution vers d'autres types de crises, comme le syndrome de Lennox-Gastaut (SLG), ont également été associées à des résultats cognitifs inférieurs (Hrachovy & Frost, 2003; Koo et al., 1993; Matsumoto et al., 1981; R. Riikonen, 1982).

Dans notre étude, cette association a été validée à 5 ans avec le VABS et a montré une tendance similaire avec le BSID/SB5. Huit patients sur neuf ayant d'autres types de

crises suite à un arrêt de leurs spasmes ont eu des scores cognitifs extrêmement bas, moyennant 37 points DQ. L'un de ces patients n'a pas subi de crises pré-SI, ne présentait pas de retard développemental et n'avait aucune étiologie sous-jacente connue associée à ses spasmes. Malgré ceci, son score cognitif à 5 ans était de 65 et 76, sur le VABS et BSID/SB5, respectivement. Ce scénario unique dans notre cohorte témoigne de l'importance clinique que pourraient avoir des facteurs de risque post-diagnostiques et atteste aussi de la nécessité d'avoir un protocole de suivi efficace, même chez les patients ne présentant aucun facteur de risque pré-SI.

1.2.2.6. Anomalies dans l'électroencéphalogramme

Finalement, les enregistrements électroencéphalographiques ont également été analysés de diverses manières dans le but de déterminer une corrélation potentielle avec les résultats cognitifs à long terme. La présence ou non d'hypsarythmie (Jeavons et al., 1973; Koo et al., 1993), le type d'hypsarythmie, classique versus atypique (J. Lee et al., 2013; Lombroso, 1983; Primec et al., 2006), le degré de sévérité d'hypsarythmie (Kramer et al., 1997) et la durée de l'hypsarythmie (Primec et al., 2006) ont tous été examinés dans le but de révéler des facteurs prédictifs spécifiques de retard mental éventuel. Précisément, une durée prolongée d'hypsarythmie supérieure à 3 semaines a été associée à un retard neurodéveloppemental (Primec et al., 2006) et à l'inverse, une normalisation des lectures EEG a été liée à de meilleurs résultats cognitifs (Djuric et al., 2014).

Dans notre cohorte, les patients éprouvant des anomalies persistantes sur l'EEG jusqu'à 60 mois de suivi ont démontré des résultats inférieurs sur le BSID/SB5 et le VABS. Ces résultats soulignent l'importance d'atteindre une normalisation complète de l'EEG, sans se contenter de résoudre uniquement l'hypsarythmie associée au syndrome de West. En outre, ces résultats suggèrent aussi que les lectures électrophysiologiques doivent être utilisées de façon complémentaire aux symptômes présentés cliniquement afin d'améliorer le pronostic. Ceci est particulièrement important dans les cas où aucune étiologie n'a été établie et aucun autre facteur potentiellement prédictif, tel que la présence d'autres types de crises ou d'une déficience intellectuelle, ne soient apparents.

1.3. Résultats à long terme : Autisme

L'autisme se caractérise par des déficits persistants de la communication et des interactions sociales, ainsi que des comportements ou des intérêts restreints et répétitifs (Posar, Resca, & Visconti, 2015). De nombreuses études ont examiné la prévalence d'épilepsie chez les patients atteints de troubles du spectre autistique (TSA), puisque l'épilepsie est habituellement diagnostiquée suivant l'autisme (Buckley & Holmes, 2016). Selon une revue de la littérature la prévalence d'épilepsie dans la population TSA varierait entre 5 à 38% (Tuchman & Rapin, 2002). Une grande étude transversale plus récente évaluant 5815 personnes atteintes de TSA a rapporté une prévalence d'épilepsie chez 12,5% des enfants âgés entre 2 et 17 ans et 26% des patients âgés de 13 ans ou plus (Viscidi et al., 2013).

En revanche, des études sur la prévalence de TSA chez les enfants atteints d'épilepsie en général sont plus rares (Clarke et al., 2005; Steffenburg, Gillberg, & Steffenburg, 1996; Steffenburg, Steffenburg, & Gillberg, 2003); une prévalence d'autisme de 38% d'enfants âgés de 6-13 ans (n = 90) (Steffenburg et al., 2003) et 32% d'enfants âgés de 2-18 ans (n = 97) (Clarke et al., 2005) atteints d'épilepsie ont été enregistrés. Plus récemment, une étude d'épilepsie pédiatrique a enregistré un taux de 21% de patients atteints de TSA (Reilly et al., 2014 2015).

Dans la population de syndrome de West spécifiquement, une prévalence d'autisme a été rapportée dans 9 à 35% des cas (Askalan et al., 2003; Dilber et al., 2013; R. Riikonen & Amnell, 1981; Saemundsen et al., 2007, 2008; Sidenvall & Eeg-Olofsson, 1995).

Compte tenu du manque de données dans certaines études rétrospectives (Dilber et al., 2013; R. Riikonen & Amnell, 1981; Sidenvall & Eeg-Olofsson, 1995) ou des erreurs de diagnostics possibles chez les patients présentant des retards intellectuels sévères (Dilber et al., 2013; Saemundsen et al., 2007), l'écart de prévalence d'autisme dans la population SI serait réellement plus restreint. Chez les patients avec SI et sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), la prévalence d'autisme pourrait atteindre un taux de 70% (Hunt & Dennis, 1987). Dans notre cohorte, des proportions similaires de TSA ont été obtenus ; 10 de 44 (23%) patients en général, et 2 de 4 (50%) patients SI-STB, ont été formellement diagnostiqués avec autisme.

1.3.1. Facteurs de risque potentiels

Bien que plusieurs études aient tenté de déceler des facteurs de risque neurodéveloppementaux dans la population de SW, aucune étude avant la nôtre, n'a prospectivement essayé de découvrir des facteurs de risque associés à un diagnostic d'autisme. Notre étude a pu révéler 3 marqueurs : une étiologie symptomatique, une origine non-caucasienne et une persistance d'anomalies fronto-temporales enregistrés par l'EEG.

L'identification de tels facteurs de risque associés aux TSA est de grande valeur puisqu'elle pourrait permettre des interventions précoces liées à l'autisme (Askalan et al., 2003). Une intervention hâtive, en particulier dans les deux premières années de vie des nourrissons, ont déjà démontré des bénéfices considérables dans cette population (Askalan et al., 2003; Osterling, Dawson, & Munson).

1.3.1.1. Étiologie

Comme pour la cognition, une étiologie symptomatique demeure le facteur de risque prédictif le plus important pour les TSA. En effet, tous les patients atteints de TSA dans notre cohorte (10/44, 23%) avaient aussi une étiologie distincte associée à leurs spasmes infantiles. Cette proportion de patients TSA émanant du sous-groupe symptomatique est comparable à celle rapportée dans d'autres études précédentes, où

67-100% des cas TSA avaient une étiologie connue (Askalan et al., 2003; Dilber et al., 2013; R. Riikonen & Amnell, 1981; Saemundsen et al., 2007, 2008; Sidenvall & Eeg-Olofsson, 1995).

À première vue, le taux comparable de patients diagnostiqués avec des TSA dans notre cohorte par rapport à d'autres études semble suggérer que notre protocole de traitement n'a pas été en mesure d'améliorer le résultat chez ces patients, comme ce fut le cas pour les résultats cognitifs. Plus précisément, alors que la proportion de patients avec des résultats cognitifs sous la norme dans notre étude (56%) était meilleure que celle dans d'autres essais cliniques (70-90%) publiés antérieurement (Hrachovy & Frost, 2003; Jeavons et al., 1973; Koo et al., 1993; Kurokawa et al., 1980; Matsumoto et al., 1981; R. Riikonen, 1982, 1996; Sidenvall & Eeg-Olofsson, 1995; Trevathan et al., 1999), le taux de TSA dans notre population (23%) semble être similaire à celui observé ailleurs (9-35%) (Askalan et al., 2003; Dilber et al., 2013; R. Riikonen & Amnell, 1981; Saemundsen et al.; Sidenvall & Eeg-Olofsson, 1995). Cependant, ceci pourrait être dû au fait que les résultats cognitifs incluaient aussi les patients sans étiologies connues qui ont l'habitude de démontrer de meilleurs résultats neurodéveloppementaux (Glaze et al., 1988; Karvelas et al., 2009; Koo et al., 1993; Rantala & Putkonen, 1999; R. Riikonen, 1982; Sidenvall & Eeg-Olofsson, 1995; Widjaja et al., 2015), tandis que notre population TSA était entièrement symptomatique. Une comparaison de résultats cognitifs et TSA de patients symptomatiques pourrait remédier à ce problème. En effet, dans cette population spécifique, 89% de nos patients

ont obtenu des scores cognitifs inférieurs, semblablement à 85-100% des patients d'autres études (Glaze et al., 1988; Karvelas et al., 2009; Koo et al., 1993; Rantala & Putkonen, 1999; R. Riikonen, 1982; Sidenvall & Eeg-Olofsson, 1995; Widjaja et al., 2015), tout comme les résultats TSA de 23% étaient semblables à ceux d'autres essais.

L'absence d'amélioration neurodéveloppementale dans ce sous-groupe de patients, témoigne du rôle crucial qu'a l'étiologie dans l'évolution de ce désordre. Une étiologie sous-jacente, indépendamment des effets potentiels des spasmes, semble avoir une influence importante sur le neurodéveloppement des patients avec SW.

Une analyse des étiologies spécifiques impliquées dans notre population TSA, soutient cette hypothèse. Le syndrome de West se manifeste couramment chez les patients avec des désordres associés au mTOR, une protéine kinase présente dans tous les tissus qui influence, entre autre, la survie cellulaire, la croissance, la prolifération et le métabolisme (Laplante & Sabatini, 2012). L'association entre les spasmes infantiles et des désordres tels que la sclérose tubéreuse (STB), l'hémimégalencéphalie, la dysplasie corticale et la neurofibromatose de type 1 (NF1), a suscité un intérêt particulier à l'égard du rôle potentiel que pourrait avoir mTOR dans la pathogenèse de SI et son traitement (Galanopoulou, Gorter, & Cepeda, 2012; Raffo et al., 2011). Dans le système nerveux central en développement, les fonctions du mTOR sont associées à la plasticité synaptique et le développement cortical (Wong, 2012), et par conséquent sont impliquées dans la physiopathologie de l'épilepsie et des TSA (Uhlhaas & Singer, 2012).

Dans notre cohorte, neuf des dix patients atteints de TSA avaient des étiologies liées à la voie du mTOR. Il est possible que les étiologies symptomatiques associées aux désordres du système mTOR chez les enfants atteints de SI mènent vers les SI et ultérieurement les TSA et à la déficience intellectuelle. En effet, le lien entre les désordres de la voie mTOR et les spasmes infantiles est en cours d'étude (Galanopoulou et al., 2012; Raffo et al., 2011). L'utilisation de la rapamycine, un inhibiteur de voies mTOR, a déjà démontré une amélioration neurodéveloppementale dans le modèle 'multiple-hit' symptomatique de spasmes infantiles réfractaires à l'ACTH (Raffo et al., 2011).

1.3.1.2. Ethnicité

Les troubles du spectre de l'autisme ont déjà été diagnostiqués dans tous les groupes ethniques et socio-économiques (Ivanov, Stoyanova, Popov, & Vachev, 2015). Un rapport récent du *Center for Disease Control and Prevention (CDC)* chez les enfants âgés de 8 ans avec TSA, a rapporté une prévalence estimée à 1,55% chez les enfants non-hispaniques blancs, une proportion significativement plus élevée que dans les populations noirs non-hispaniques (1,32% ; $p < 0,001$), asiatiques (1,13% ; $p < 0,001$), et hispaniques (1,01% ; $p < 0,001$) (Christensen et al., 2016). Toutefois, il est généralement présumé que la prévalence des TSA soit en réalité similaire dans toutes les populations, et que les différences observées puissent simplement refléter des différences de sensibilisation aux TSA ou de l'accès aux services spécialisés de diagnostic dans différents milieux (Jarquin, Wiggins, Schieve, & Van Naarden-Braun, 2011). Par exemple,

dans la population hispanique, des études ont déterminé qu'une réduction d'identification des TSA pourrait être causée par un manque de sensibilisation ou une stigmatisation associée à ce désordre, ou bien un manque d'accès aux services de soins de santé, causé par un statut d'immigrant, un faible revenu, ou des barrières linguistiques (Christensen et al., 2016 2015, Zuckerman, 2014). En revanche, d'autres études ont illustré qu'une origine maternelle non-caucasienne était un facteur de risque d'autisme infantile aux États-Unis. Une origine maternelle africaine, hispanique et asiatique avait un risque plus élevé de donner naissance à des enfants avec des phénotypes autistiques sévères (Becerra et al., 2014).

Contrairement aux études de prévalence des TSA de populations générales, des raisons socio-économiques ne devraient pas influencer la prévalence d'autisme dans la population SI. Étant donné la nature sévère et alarmante du syndrome de West, tout parent, quelle que soit son origine ethnique ou son statut social, obtiendrait l'attention médicale nécessaire que son enfant requiert afin d'assurer un suivi médical approprié et offrir une opportunité égale à son enfant d'être évalué pour des TSA. Ainsi, selon les études de prévalence de TSA mentionnées, la prévalence d'autisme dans une population SI devrait soit être similaire à travers les différents groupes ethniques (Jarquin et al., 2011) ou soit être plus élevée chez les patients d'origine non-caucasienne (Becerra et al., 2014).

Dans notre cohorte, 44 patients ont été évalués formellement pour TSA avec l'ADOS. Exactement la moitié d'entre eux étaient d'origine caucasienne et l'autre moitié principalement d'origine asiatique ou latino-américaine. Dix (23%) de ces patients ont été diagnostiqués avec des TSA au total, dont neuf étaient d'origine non-caucasienne. La présence de TSA presque exclusivement chez les enfants non-blancs suggère la présence d'un mécanisme génétique associé à cette comorbidité. En effet, une prédisposition génétique de ces populations pourrait justifier la prévalence élevée observée. Alternativement, des effets environnementaux spécifiques à la culture de ces populations pourraient expliquer ce taux élevé d'incidence (correspondance écrite, Dr Stephen Sanders, UCSF). Plus précisément, les patients à risque de TSA dans notre cohorte avaient des origines de l'Asie du Sud, l'Asie de l'Est, ou de l'Amérique latine. En raison du petit nombre de sujets, la signification clinique du risque de TSA n'a pas pu être établie pour ces origines ethniques précises. Une plus grande cohorte de patients d'origine similaire permettrait de déterminer si un sous-groupe ethnique spécifique a soit une prédisposition génétique ou soit des facteurs environnementaux, qui les mettraient plus à risque.

1.3.1.3. Anomalies dans l'électroencéphalogramme

Finalement, des enregistrements d'anomalies électroencéphalographiques persistants à 5 ans étaient révélés comme facteurs de risque clinique de TSA. En plus du fait que certaines études suggèrent une association entre l'épilepsie et la voie mTOR, une

inhibition de la voie mTOR a aussi démontré une suppression de l'activité épileptique dans l'EEG (Galanopoulou et al., 2012; Raffo et al., 2011). Par conséquent, les anomalies électrophysiologiques perçus sur l'EEG pourraient en réalité être une manifestation de la dysrégulation de la voie mTOR qui serait la cause des TSA.

Les anomalies du lobe temporal et frontal ont été spécifiquement associées à l'autisme dans notre cohorte. Ces zones précises du cerveau ont déjà été identifiées à l'égard de l'autisme dans des études SI antérieures et suggèrent l'implication de plusieurs régions du cerveau dans la comorbidité SI-TSA (Chugani, Da Silva, & Chugani, 1996; Dilber et al.; R. Riikonen & Amnell). Par exemple, les dysfonctionnements du gyrus temporal supérieur, une région importante pour la compréhension du langage, pourraient expliquer les troubles de la communication sévères chez les patients atteints d'autisme (Bigler et al., 2007), et la dysfonction du sillon temporal supérieur, une zone impliquée dans le discernement des comportements sociaux de notre entourage, pourrait justifier les troubles émotionnels et cognitifs associés à l'autisme (Zilbovicius et al., 2006). De même, une dysrégulation du lobe frontal pourrait induire un comportement autistique typique tel que l'automatisme et l'indifférence aux autres personnes (Stuss, Gow, & Hetherington, 1992).

Finalement, deux des trois facteurs de risque potentiels associés à un diagnostic d'autisme éventuel ont également été identifiés lors des évaluations cognitives : l'étiologie et les anomalies dans l'EEG. L'ethnicité quant à elle n'était pas associée à un

retard mental comme ce fut le cas pour l'autisme. Bien que le retard mental et l'autisme aient tous deux des causes génétiques (Michaud et al., 2014; Paciorkowski, Thio, & Dobyys, 2011; Sanders, 2015) et environnementales (Daily, Ardinger, & Holmes, 2000; Hallmayer et al., 2011; Hrachovy & Frost, 2003; Kossoff, 2010; Rapin & Tuchman, 2008) reconnues, il est possible que l'implication génétique soit plus accentuée pour les TSA. A savoir, les TSA, où plus des centaines de mutations génétiques associées ont déjà été découvertes (Chen, Penagarikano, Belgard, Swarup, & Geschwind; Ziats & Rennert), pourraient principalement provenir de désordres génétiques, alors que le retard mental, bien qu'il ait une composante génétique, soit attribué surtout à des troubles cognitifs acquis. Une telle hypothèse justifierait la prédisposition de certains groupes ethniques aux TSA spécifiquement et pas au retard mental.

1.4. Sécurité et innocuité

A part l'obtention d'une réponse clinique et cognitive appropriée, une réduction d'incidence d'événements indésirables est aussi nécessaire pour un traitement complet de l'épilepsie. Ceci est particulièrement vrai dans le traitement SI où la presque totalité des 30 antiépileptiques considérés comme options thérapeutiques sont associés à des effets indésirables considérables (Go et al., 2012). Dans notre étude, le vigabatrin, l'ACTH et le topiramate ont été choisis comme traitements de première, deuxième et troisième intention pour arrêter les spasmes et supprimer l'hypsarythmie. Les répondeurs aux vigabatrin ont reçu ce traitement pendant une durée de 6 mois, suivi

d'un sevrage pour une période d'une semaine. Les non-répondeurs sont passés à l'ACTH au bout de deux semaines et ont reçu ce traitement pendant 14 jours, suivi d'un retrait graduel de l'antiépileptique sur une période de 10 semaines. Les non-répondeurs de ce groupe sont ensuite passés au topiramate pour une période de temps déterminée par le médecin. Le traitement d'appoint, vitamine B6, considéré plus tolérable, a été administré au cours de la période d'intervention de 6 mois de l'étude (Kossoff, 2010).

En général, les répondeurs au vigabatrin ont démontré une quantité réduite d'événements indésirables (EI) et d'événements indésirables graves (EIG) par rapport aux répondeurs à l'ACTH. Vingt-deux des 39 (56%) patients traités par vigabatrin ont éprouvé des événements indésirables comparativement à 87% et 67% dans les groupes ACTH et topiramate, respectivement. Les EI les plus fréquents dans le groupe de traitement vigabatrin incluaient la somnolence (15%), des convulsions (10%), des otites (10%) et la constipation (8%). Par ailleurs, un total de cinq patients (13%) dans le groupe vigabatrin a connu des événements indésirables graves, comparativement à 48% et 50% des patients dans les groupes ACTH et topiramate, respectivement. Les EIG chez ces patients comprenaient les conditions suivantes : arrêt cardio-respiratoire, convulsions, pyélonéphrites, éruptions cutanées, et état de mal épileptique. Aucun patient de notre étude n'a démontré des effets secondaires liés à la vision périphérique suites aux évaluations ophtalmologiques.

Quatre décès sont survenus au cours de la période de traitement de notre étude. Un patient est décédé à la suite d'arrêt cardio-respiratoire qui a eu lieu entre le début de l'étude et la deuxième semaine. De plus, cet EIG a été associé à l'étiologie du patient, soit le syndrome de Miller-Dieker, et pas aux traitements administrés lors de l'étude. Trois patients du groupe de traitement ACTH sont morts : 2 patients entre le premier et sixième mois, et un patient après le sixième mois de l'étude. Deux de ces patients avaient une atrophie associée à leur IS et l'autre patient n'avait aucune étiologie confirmée.

De nombreuses questions restent sans réponses quant au traitement optimal pour SI qui offrirait un équilibre adéquat entre l'efficacité et l'innocuité des médicaments (Go et al., 2012; Hancock et al., 2013). Un manque de compréhension de la physiopathologie du syndrome de West est sans doute la raison principale qui empêche la découverte d'un traitement idéal. Malgré cela, le vigabatrin, grâce à son efficacité et son nombre d'EI relativement plus bas que ceux liés au traitement hormonal, semble être l'une des meilleures options de traitement pour les spasmes infantiles (Go et al., 2012). Ces caractéristiques du vigabatrin l'ont rendu l'antiépileptique de choix dans plusieurs établissements médicaux à travers le monde, y compris au Canada (Kossoff, 2010; Willmore et al., 2009).

Dans notre étude, de bons résultats à la fois cliniques et cognitifs ont été démontrés, surtout grâce aux traitements de première et deuxième intentions, le vigabatrin et

l'ACTH. Plus de la moitié de notre cohorte (57%) a répondu au vigabatrin, sans pour autant être inutilement exposée aux effets indésirables causés par l'ACTH. Par ailleurs, la grande majorité (79%) des patients transférés à l'ACTH ont répondu à ce traitement dans un délai de deux semaines. Ainsi, nos données soutiennent l'administration du vigabatrin suivi de l'ACTH pour aboutir à des résultats cliniques et cognitifs optimaux tout en minimisant les évènements indésirables, graves ou pas, associés aux spasmes infantiles.

2. Orientation future

Afin d'améliorer les stratégies de traitement du syndrome de West, en particulier en ce qui concerne le désordre de neurodéveloppement postérieur aux spasmes, il est très important de comprendre la pathogénèse et la physiopathologie de ce désordre.

Malheureusement, les mécanismes biologiques impliqués demeurent toujours indéterminés. Cependant, il existe deux hypothèses principales à l'égard de l'association entre les spasmes infantiles et les troubles neurodéveloppementaux ultérieurs. Une première théorie suppose un lien de causalité entre les deux, à savoir, les effets neurodéveloppementaux seraient une conséquence directement liée à l'activité épileptique subie par les patients, qui pourraient aussi être subséquemment aggravés dépendamment de la sévérité et la durée prolongée des crises (Pellock et al., 2010; Primec et al., 2006). Une autre théorie, suggère un mécanisme biologique sous-jacent commun à la fois aux spasmes infantiles et aux troubles neurocognitifs associés (Buckley & Holmes, 2016; Paciorkowski, Thio, & Dobyns, 2011).

Alors que la première hypothèse, suggérant un impact direct des spasmes sur le neurodéveloppement est théoriquement envisageable, la deuxième théorie requiert plus d'explications. A savoir, il serait difficile de concevoir que les trois conditions, spasmes infantiles, déficience intellectuelle et autisme, individuellement provoquées par une myriade de causes génétiques et environnementales, seraient expliquées par une seule voie physiopathologique commune. En effet, cette triade de désordres est

associée à plusieurs centaines de mutations génétiques (Daily et al., 2000; Hallmayer et al., 2011; Kossoff, 2010; Michaud et al., 2014; Paciorkowski, Thio, & Dobyns, 2011; Rapin & Tuchman, 2008; Sanders, 2015; Ziats & Rennert). Par conséquent, il serait plutôt concevable d'imaginer plusieurs voies biologiques parallèles convergentes vers une voie commune qui serait la source des spasmes infantiles et des déficits neurocognitifs observés (Buckley & Holmes, 2016; Michaud et al., 2014).

Notre large essai clinique présente des données qui pourraient faire valoir chacune des théories mentionnées. Tout d'abord, il est intéressant de noter que les deux seuls facteurs cliniques révélés à la fois pour la déficience intellectuelle et les TSA, l'étiologie symptomatique et les anomalies persistantes dans l'EEG, évoquent séparément chacune des hypothèses établies. D'une part, les patients symptomatiques étaient plus à risque de développer une déficience intellectuelle ou l'autisme indépendamment de la durée de leurs spasmes ou hypsarythmie, indiquant ainsi une cause préalable aux spasmes qui affecterait le neurodéveloppement. D'autre part, les anomalies électroencéphalographiques persistantes liées aux délais cognitifs et aux TSA indiquent un lien de causalité entre les spasmes infantiles et la cognition.

Ces résultats sont d'autant plus frappants lorsqu'on analyse nos données selon les étiologies spécifiques. Le groupe étiologique le mieux représenté dans notre cohorte est celui présentant des symptômes de sclérose tubéreuse de Bourneville (STB). Quatre patients avec STB étaient inclus dans notre cohorte, la moitié n'avait plus de crises

épileptiques ni de diagnostic TSA suivant l'arrêt de leurs spasmes, tandis que l'autre moitié a subi d'autres crises et ont développé des traits autistiques. Ces données démontrent qu'une même étiologie pourrait mener à différents pronostics.

Finalement, ces exemples de résultats contradictoires reflètent aussi les multiples observations complètement opposées qu'on retrouve dans la littérature à l'égard des facteurs de risques cliniques potentiellement liés au neurodéveloppement. Quasiment, tous les facteurs de risque tels que la présence de crises épileptiques avant ou après l'apparition de spasmes, l'âge au début des spasmes, la durée des spasmes, le délai de traitement, le type de traitement, etc., continuent d'être une source de discordance entre les différentes études.

En effet, ces difficultés mentionnées proviennent possiblement du fait que notre perception à l'égard du neurodéveloppement associé aux spasmes infantiles se limite à deux théories: la théorie de causalité (Pellock et al., 2010; Primec et al., 2006) et la théorie d'une voie biologique commune (Buckley & Holmes, 2016; Paciorkowski, Thio, Rosenfeld, et al., 2011). Cependant, une troisième théorie, jumelant ces deux hypothèses, permettrait d'améliorer notre compréhension de ce désordre. Une telle hypothèse stipulerait que la cause des effets néfastes subséquents aux spasmes pourrait soit être due aux voies biologiques sous-jacentes impliquées, soit aux spasmes infantiles manifestés, ou soit au deux. En d'autres termes, dans certains cas, des étiologies plus sévères pourraient en soi être suffisantes pour déclencher des effets neurocognitifs

nocifs à long terme, tandis que des patients sans étiologie connue mais avec une manifestation de spasmes persistante seraient aussi exposés à ces méfaits neurodéveloppementaux. Il y aurait aussi une troisième catégorie de patients, probablement la majorité des cas, où l'étiologie en soi ou la persistance seule des spasmes, ne suffirait pas à mener à des délais durables, mais qu'ensembles, ils pourraient aboutir à des troubles neurodéveloppementaux considérables. Dans notre cohorte, deux patients avec étiologies identifiées mais traités rapidement ont obtenu des résultats supérieurs à long terme, tandis que trois patients sans étiologie connue mais avec la persistance de spasmes ont eu des résultats cognitifs inférieurs à la normale. Alors que ces patients représenteraient les deux premières catégories, la vaste majorité des patients feraient partie du troisième groupe mentionné.

Cette théorie pourrait conforter l'impression que l'étiologie symptomatique et la persistance de spasmes seraient les deux principaux marqueurs de risque identifiés dans notre étude et justifierait comment des patients ayant une même étiologie pourraient avoir un pronostic différent. Cette idée permet d'expliquer les nombreux résultats apparemment opposés retrouvés dans des études précédentes à l'égard de l'identification des facteurs de risque liés aux SI. Les risques à long terme associés aux spasmes infantiles dépendraient à la fois du profil étiologique et de la sévérité des spasmes subis par le patient.

À ce propos, des traitements ciblant des voies biologiques spécifiques, telles que la voie mTOR sont très prometteurs car ils ont non seulement démontré un arrêt de spasmes mais aussi une amélioration des résultats cognitifs dans des études animales (Galanopoulou et al., 2012; Raffo et al., 2011). Cependant, il est possible que ces inhibiteurs mTOR se révèlent bénéfiques seulement chez des patients avec des étiologies liées à des troubles de la voie mTOR spécifiquement, et que d'autres sous-types de SI nécessitent des traitements ciblant d'autres voies. Quel que soit le cas, des traitements pointant vers des mécanismes biologiques sous-jacents de SI semblent être les plus prometteurs à date et pourraient offrir une opportunité de traitement sans précédent, surtout dans le sous-groupe symptomatique, face aux effets cognitifs désastreux associés à ce syndrome.

3. Conclusion

Le syndrome de West est un désordre épileptique sévère, complexe et combiné à des troubles de développement cognitifs et autistiques. A l'opposé de la dernière partie du XXe siècle axée sur le traitement des spasmes et des anomalies électrophysiologiques associées, le présent défi est de parvenir à améliorer les résultats cognitifs à long terme liés à ce désordre.

Notre étude longitudinale et multicentrique de 68 patients atteints du syndrome de West est la première à avoir prospectivement tenter d'améliorer les résultats neurodéveloppementaux à long terme avec une thérapie adjuvante. Bien que notre traitement complémentaire n'ait pas fait bénéficier davantage notre bassin de patients, notre protocole de traitement a été en mesure d'obtenir des résultats cliniques et cognitives supérieures, en particulier chez les patients présentant des étiologies inconnues. En outre, notre étude a aussi révélé des facteurs de risque potentiels tangibles qui pourraient être utilisés dans un contexte clinique pour aider à guider les professionnels de la santé à améliorer le pronostic chez les enfants atteints de SI. Notre étude est aussi la première à avoir comme but prospectif de déceler des facteurs de risques de TSA spécifiquement dans la population SI. Ces marqueurs de risques pourraient être utilisés cliniquement pour initier promptement des méthodes d'intervention psychosociales et parentales appropriées. Finalement, nos résultats ont probablement permis d'améliorer notre compréhension du lien entre les spasmes

infantiles et le neurodéveloppement de l'enfant. Il semblerait que les spasmes infantiles ne soient pas la conséquence d'une neurotoxicité calcique mais plutôt d'une dérégulation de mécanismes biologiques sous-jacents tels que la voie mTOR.

Cent soixante-quinze ans se sont écoulés depuis que Dr. West a officiellement introduit le syndrome de West au monde médical. Son appel passionné à la communauté scientifique, évoquant le désespoir d'un père couplé à la curiosité d'un médecin raisonne encore aujourd'hui et a stimulé plusieurs chercheurs à travers les siècles à découvrir les mystères de ce désordre. Une énorme quantité de connaissances sur ce syndrome a été acquise, confirmée par l'amélioration des mesures diagnostiques et thérapeutiques. En parallèle à ces réalisations, on a aussi pris conscience que le syndrome de West représente une forme très complexe d'épilepsie qui doit encore être précisément comprise afin d'améliorer le pronostic de nos jeunes patients qui en souffrent. Notre étude est un pas supplémentaire vers cet objectif.

Références

- Aicardi, J., Mumford, J. P., Dumas, C., & Wood, S. (1996). Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: a European retrospective survey. Sabril IS Investigator and Peer Review Groups. *Epilepsia*, *37*(7), 638-642.
- Anderson, J., & Moor, C. C. (2010). Anti-epileptic drugs: a guide for the non-neurologist. *Clin Med (Lond)*, *10*(1), 54-58.
- Appleton, R. E. (1996). The treatment of infantile spasms by paediatric neurologists in the UK and Ireland. *Dev Med Child Neurol*, *38*(3), 278-279.
- Appleton, R. E., Peters, A. C., Mumford, J. P., & Shaw, D. E. (1999). Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia*, *40*(11), 1627-1633.
- Ascher, P., & Nowak, L. (1988). The role of divalent cations in the N-methyl-D-aspartate responses of mouse central neurones in culture. *J Physiol*, *399*, 247-266.
- Askalan, R., Mackay, M., Brian, J., Otsubo, H., McDermott, C., Bryson, S., . . . Weiss, S. (2003). Prospective preliminary analysis of the development of autism and epilepsy in children with infantile spasms. *J Child Neurol*, *18*(3), 165-170.
- Baram, T. Z. (2007). Models for infantile spasms: an arduous journey to the Holy Grail. *Ann Neurol*, *61*(2), 89-91. doi: 10.1002/ana.21075
- Baram, T. Z., Hirsch, E., Snead, O. C., 3rd, & Schultz, L. (1992). Corticotropin-releasing hormone-induced seizures in infant rats originate in the amygdala. *Ann Neurol*, *31*(5), 488-494. doi: 10.1002/ana.410310505
- Baram, T. Z., Mitchell, W. G., Tournay, A., Snead, O. C., Hanson, R. A., & Horton, E. J. (1996). High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomized, blinded study. *Pediatrics*, *97*(3), 375-379.
- Baram, T. Z., & Schultz, L. (1991). Corticotropin-releasing hormone is a rapid and potent convulsant in the infant rat. *Brain Res Dev Brain Res*, *61*(1), 97-101.
- Bayley, N. (1969). *Bayley scales of infant development* (2nd Ed ed.). San Antonio, TX: Harcourt, Brace and Co.
- Becerra, T. A., von Ehrenstein, O. S., Heck, J. E., Olsen, J., Arah, O. A., Jeste, S. S., . . . Ritz, B. (2014). Autism spectrum disorders and race, ethnicity, and nativity: a population-based study. *Pediatrics*, *134*(1), e63-71. doi: 10.1542/peds.2013-3928
- Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., van Emde Boas, W., . . . Scheffer, I. E. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, *51*(4), 676-685. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x
- Best, T. K., Siarey, R. J., & Galdzicki, Z. (2007). Ts65Dn, a mouse model of Down syndrome, exhibits increased GABAB-induced potassium current. *J Neurophysiol*, *97*(1), 892-900. doi: 10.1152/jn.00626.2006
- Bigler, E. D., Mortensen, S., Neeley, E. S., Ozonoff, S., Krasny, L., Johnson, M., . . . Lainhart, J. E. (2007). Superior temporal gyrus, language function, and autism. *Dev Neuropsychol*, *31*(2), 217-238. doi: 10.1080/87565640701190841
- Binnie, C. D., de Beukelaar, F., Meijer, J. W., Meinardi, H., Overweg, J., Wauquier, A., & van Wieringen, A. (1985). Open dose-ranging trial of flunarizine as add-on therapy in epilepsy. *Epilepsia*, *26*(5), 424-428.
- Bobele, G. B., & Bodensteiner, J. B. (1994). The treatment of infantile spasms by child neurologists. *J Child Neurol*, *9*(4), 432-435.

- Branch, C. E., & Dyken, P. R. (1979). Choroid plexus papilloma and infantile spasms. *Ann Neurol*, 5(3), 302-304. doi: 10.1002/ana.410050315
- Briggs, S. W., Mowrey, W., Hall, C. B., & Galanopoulou, A. S. (2014). CPP-115, a vigabatrin analogue, decreases spasms in the multiple-hit rat model of infantile spasms. *Epilepsia*, 55(1), 94-102. doi: 10.1111/epi.12424
- Brodie, M. J. (2010). Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure*, 19(10), 650-655. doi: 10.1016/j.seizure.2010.10.027
- Brunson, K. L., Avishai-Eliner, S., & Baram, T. Z. (2002). ACTH treatment of infantile spasms: mechanisms of its effects in modulation of neuronal excitability. *Int Rev Neurobiol*, 49, 185-197.
- Brunson, K. L., Khan, N., Eghbal-Ahmadi, M., & Baram, T. Z. (2001). Corticotropin (ACTH) acts directly on amygdala neurons to down-regulate corticotropin-releasing hormone gene expression. *Ann Neurol*, 49(3), 304-312.
- Buckley, A. W., & Holmes, G. L. (2016). Epilepsy and Autism. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 6(4). doi: 10.1101/cshperspect.a022749
- Caraballo, R. H., Ruggieri, V., Gonzalez, G., Cersosimo, R., Gamboni, B., Rey, A., . . . Dalla Bernardina, B. (2011). Infantile spasms without hypsarrhythmia: a study of 16 cases. *Seizure*, 20(3), 197-202. doi: 10.1016/j.seizure.2010.11.018
- Carmant, L., Woodhall, G., Ouardouz, M., Robitaille, R., & Lacaille, J. C. (1997). Interneuron-specific Ca²⁺ responses linked to metabotropic and ionotropic glutamate receptors in rat hippocampal slices. *Eur J Neurosci*, 9(8), 1625-1635.
- Chachua, T., Yum, M. S., Veliskova, J., & Velisek, L. (2011). Validation of the rat model of cryptogenic infantile spasms. *Epilepsia*, 52(9), 1666-1677. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03220.x
- Chen, J. A., Penagarikano, O., Belgard, T. G., Swarup, V., & Geschwind, D. H. (2015). The emerging picture of autism spectrum disorder: genetics and pathology. *Annu Rev Pathol*, 10, 111-144. doi: 10.1146/annurev-pathol-012414-040405
- Chiron, C., Dulac, O., Beaumont, D., Palacios, L., Pajot, N., & Mumford, J. (1991). Therapeutic trial of vigabatrin in refractory infantile spasms. *J Child Neurol, Suppl 2*, S52-59.
- Christensen, D. L., Baio, J., Braun, K. V., Bilder, D., Charles, J., Constantino, J. N., . . . Yeargin-Allsopp, M. (2016). Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ*, 65(3), 1-23. doi: 10.15585/mmwr.ss6503a1
- Chugani, H. T., Da Silva, E., & Chugani, D. C. (1996). Infantile spasms: III. Prognostic implications of bitemporal hypometabolism on positron emission tomography. *Ann Neurol*, 39(5), 643-649. doi: 10.1002/ana.410390514
- Chugani, H. T., Shewmon, D. A., Shields, W. D., Sankar, R., Comair, Y., Vinters, H. V., & Peacock, W. J. (1993). Surgery for intractable infantile spasms: neuroimaging perspectives. *Epilepsia*, 34(4), 764-771.
- Chugani, H. T., Shields, W. D., Shewmon, D. A., Olson, D. M., Phelps, M. E., & Peacock, W. J. (1990). Infantile spasms: I. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment. *Ann Neurol*, 27(4), 406-413. doi: 10.1002/ana.410270408
- Clarke, D. F., Roberts, W., Daraksan, M., Dupuis, A., McCabe, J., Wood, H., . . . Weiss, S. K. (2005). The prevalence of autistic spectrum disorder in children surveyed in a tertiary care epilepsy clinic. *Epilepsia*, 46(12), 1970-1977. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00343.x

- Cohen-Sadan, S., Kramer, U., Ben-Zeev, B., Lahat, E., Sahar, E., Nevo, Y., . . . Goldberg-Stern, H. (2009). Multicenter long-term follow-up of children with idiopathic West syndrome: ACTH versus vigabatrin. *Eur J Neurol*, *16*(4), 482-487. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02498.x
- Cortez, M. A., Shen, L., Wu, Y., Aleem, I. S., Trepanier, C. H., Sadeghnia, H. R., . . . Snead, O. C., 3rd. (2009). Infantile spasms and Down syndrome: a new animal model. *Pediatr Res*, *65*(5), 499-503. doi: 10.1203/PDR.0b013e31819d9076
- Cossette, P., Riviello, J. J., & Carmant, L. (1999). ACTH versus vigabatrin therapy in infantile spasms: a retrospective study. *Neurology*, *52*(8), 1691-1694.
- Covanis, A., Theodorou, V., Lada, C., Skiadas, K., & Loli, N. (1998). The first-line use of vigabatrin to achieve complete control of infantile spasms. *Journal of Epilepsy*, *11*(5), 265-269. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6974\(98\)00030-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6974(98)00030-9)
- Cowan, L. D., Bodensteiner, J. B., Leviton, A., & Doherty, L. (1989). Prevalence of the epilepsies in children and adolescents. *Epilepsia*, *30*(1), 94-106.
- Cowan, L. D., & Hudson, L. S. (1991). The epidemiology and natural history of infantile spasms. *J Child Neurol*, *6*(4), 355-364.
- Cross, J. H., Jayakar, P., Nordli, D., Delalande, O., Duchowny, M., Wieser, H. G., . . . Paediatrics. (2006). Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia*, *47*(6), 952-959. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00569.x
- Daily, D. K., Ardinger, H. H., & Holmes, G. E. (2000). Identification and evaluation of mental retardation. *Am Fam Physician*, *61*(4), 1059-1067, 1070.
- Darke, K., Edwards, S. W., Hancock, E., Johnson, A. L., Kennedy, C. R., Lux, A. L., . . . trial steering committee on behalf of participating, i. (2010). Developmental and epilepsy outcomes at age 4 years in the UKISS trial comparing hormonal treatments to vigabatrin for infantile spasms: a multi-centre randomised trial. *Arch Dis Child*, *95*(5), 382-386. doi: 10.1136/adc.2009.160606
- de Falco, F. A., Bartiromo, U., Majello, L., Di Geronimo, G., & Mundo, P. (1992). Calcium antagonist nimodipine in intractable epilepsy. *Epilepsia*, *33*(2), 343-345.
- Debus, O. M., Kurlemann, G., & Study, g. (2004). Sulthiame in the primary therapy of West syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled add-on trial on baseline pyridoxine medication. *Epilepsia*, *45*(2), 103-108.
- Dilber, C., Caliskan, M., Sonmezoglu, K., Nisli, S., Mukaddes, N. M., Tatli, B., . . . Ozmen, M. (2013). Positron emission tomography findings in children with infantile spasms and autism. *J Clin Neurosci*, *20*(3), 373-376. doi: 10.1016/j.jocn.2012.03.034
- Djuric, M., Kravljanc, R., Tadic, B., Mrljes-Popovic, N., & Appleton, R. E. (2014). Long-term outcome in children with infantile spasms treated with vigabatrin: A cohort of 180 patients. *Epilepsia*, *55*(12), 1918-1925. doi: 10.1111/epi.12847
- Donat, J. F., & Wright, F. S. (1991). Seizures in series: similarities between seizures of the west and Lennox-Gastaut syndromes. *Epilepsia*, *32*(4), 504-509.
- Dulac, O. (2001). What is West syndrome? *Brain Dev*, *23*(7), 447-452.
- Dulac O, C. H., Dalla Bernardina BD. (1994). Overview. In C. H. Dulac O, Dalla Bernardina BD (Ed.), *Infantile spasms and West Syndrome* (pp. 1-5). London: WB Saunders.
- Duncan, R. (2001). Infantile spasms: the original description of Dr West. 1841. *Epileptic Disord*, *3*(1), 47-48.
- During, M. J., & Spencer, D. D. (1993). Extracellular hippocampal glutamate and spontaneous seizure in the conscious human brain. *Lancet*, *341*(8861), 1607-1610.

- Elterman, R. D., Shields, W. D., Mansfield, K. A., Nakagawa, J., & Group, U. S. I. S. V. S. (2001). Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology*, *57*(8), 1416-1421.
- Fejerman, N., Cersosimo, R., Caraballo, R., Grippo, J., Corral, S., Martino, R. H., . . . Adi, J. (2000). Vigabatrin as a first-choice drug in the treatment of West syndrome. *J Child Neurol*, *15*(3), 161-165.
- Friedman, E., & Pampiglione, G. (1971). Prognostic implications of electroencephalographic findings of hypsarrhythmia in first year of life. *Br Med J*, *4*(5783), 323-325.
- Frost, J. D., Jr., & Hrachovy, R. A. (2005). Pathogenesis of infantile spasms: a model based on developmental desynchronization. *J Clin Neurophysiol*, *22*(1), 25-36.
- Frost, J. D., Jr., Hrachovy, R. A., Kellaway, P., & Zion, T. (1978). Quantitative analysis and characterization of infantile spasms. *Epilepsia*, *19*(3), 273-282.
- Fusco, L., & Vigeveno, F. (1993). Ictal clinical electroencephalographic findings of spasms in West syndrome. *Epilepsia*, *34*(4), 671-678.
- Gaily, E., Appelqvist, K., Kantola-Sorsa, E., Liukkonen, E., Kyyronen, P., Sarpola, M., . . . Granstrom, M. L. (1999). Cognitive deficits after cryptogenic infantile spasms with benign seizure evolution. *Dev Med Child Neurol*, *41*(10), 660-664.
- Galanopoulou, A. S., Gorter, J. A., & Cepeda, C. (2012). Finding a better drug for epilepsy: the mTOR pathway as an antiepileptogenic target. *Epilepsia*, *53*(7), 1119-1130. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03506.x
- Galdzicki, Z., & Siarey, R. J. (2003). Understanding mental retardation in Down's syndrome using trisomy 16 mouse models. *Genes Brain Behav*, *2*(3), 167-178.
- Gastaut, H., & Poirier, F. (1964). Historique. In H. Gastaut, R. Soulayrol, J. Roger, & N. Pinsard (Eds.), *Encephalopathie myoclonique infantile avec hypsarythmie (syndrome de West)* (pp. 5-14). Paris: Masson & Cie.
- Gastaut, H., Roger, J., Soulayrol, R., & Pinsard, N. (1964). L'encéphalopathie myoclonique infantile avec hypsarythmie (syndrome de West): compte rendu de la réunion européenne d'information électroencéphalographique. Paris.
- Gibbs, E. L., Fleming, M. M., & Gibbs, F. A. (1954). Diagnosis and prognosis of hypsarrhythmia and infantile spasms. *Pediatrics*, *13*(1), 66-73.
- Gibbs, F. A., & Gibbs, E. L. (1952). *Atlas of electroencephalography*, (Vol. 2). Cambridge, Mass: Addison-Wesley.
- Glauser, T. A., Clark, P. O., & McGee, K. (2000). Long-term response to topiramate in patients with West syndrome. *Epilepsia*, *41 Suppl 1*, S91-94.
- Glauser, T. A., Clark, P. O., & Strawsburg, R. (1998). A pilot study of topiramate in the treatment of infantile spasms. *Epilepsia*, *39*(12), 1324-1328.
- Glaze, D. G., Hrachovy, R. A., Frost, J. D., Jr., Kellaway, P., & Zion, T. E. (1988). Prospective study of outcome of infants with infantile spasms treated during controlled studies of ACTH and prednisone. *J Pediatr*, *112*(3), 389-396.
- Go, C. Y., Mackay, M. T., Weiss, S. K., Stephens, D., Adams-Webber, T., Ashwal, S., . . . American Academy of, N. (2012). Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*, *78*(24), 1974-1980. doi: 10.1212/WNL.0b013e318259e2cf
- Granstrom, M. L., Gaily, E., & Liukkonen, E. (1999). Treatment of infantile spasms: results of a population-based study with vigabatrin as the first drug for spasms. *Epilepsia*, *40*(7), 950-957.

- Gross-Tsur, V., Banin, E., Shahar, E., Shalev, R. S., & Lahat, E. (2000). Visual impairment in children with epilepsy treated with vigabatrin. *Ann Neurol*, *48*(1), 60-64.
- Hallmayer, J., Cleveland, S., Torres, A., Phillips, J., Cohen, B., Torigoe, T., . . . Risch, N. (2011). Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry*, *68*(11), 1095-1102. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.76
- Hancock, E. C., Osborne, J. P., & Edwards, S. W. (2013). Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev*, *6*, CD001770. doi: 10.1002/14651858.CD001770.pub3
- Hippocrates. (1962). *Opera Omnia. De la maladie sacrée* (Vol. 6). Amsterdam, Netherlands: Adolf M. Hakkert.
- Hirose, S., & Mitsudome, A. (2003). X-linked mental retardation and epilepsy: pathogenetic significance of ARX mutations. *Brain Dev*, *25*(3), 161-165.
- Holden, K. R., Clarke, S. L., & Griesemer, D. A. (1997). Long-term outcomes of conventional therapy for infantile spasms. *Seizure*, *6*(3), 201-205.
- Horita, H. (2001). Epileptic seizures and sleep-wake rhythm. *Psychiatry Clin Neurosci*, *55*(3), 171-172. doi: 10.1046/j.1440-1819.2001.00812.x
- Hosain, S. A., Merchant, S., Solomon, G. E., & Chutorian, A. (2006). Topiramate for the treatment of infantile spasms. *J Child Neurol*, *21*(1), 17-19.
- Hrachovy, R. A., & Frost, J. D., Jr. (2003). Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms/West syndrome). *J Clin Neurophysiol*, *20*(6), 408-425.
- Hrachovy, R. A., Frost, J. D., Jr., & Glaze, D. G. (1994). High-dose, long-duration versus low-dose, short-duration corticotropin therapy for infantile spasms. *J Pediatr*, *124*(5 Pt 1), 803-806.
- Hrachovy, R. A., Frost, J. D., Jr., & Kellaway, P. (1984). Hypsarrhythmia: variations on the theme. *Epilepsia*, *25*(3), 317-325.
- Hrachovy, R. A., Frost, J. D., Jr., Kellaway, P., & Zion, T. (1980). A controlled study of ACTH therapy in infantile spasms. *Epilepsia*, *21*(6), 631-636.
- Hrachovy, R. A., Frost, J. D., Jr., Kellaway, P., & Zion, T. E. (1983). Double-blind study of ACTH vs prednisone therapy in infantile spasms. *J Pediatr*, *103*(4), 641-645.
- Hrachovy, R. A., Glaze, D. G., & Frost, J. D., Jr. (1991). A retrospective study of spontaneous remission and long-term outcome in patients with infantile spasms. *Epilepsia*, *32*(2), 212-214.
- Hunt, A., & Dennis, J. (1987). Psychiatric disorder among children with tuberous sclerosis. *Dev Med Child Neurol*, *29*(2), 190-198.
- Iannetti, P., Spalice, A., Perla, F. M., Conicella, E., Raucci, U., & Bizzarri, B. (2000). Visual field constriction in children with epilepsy on vigabatrin treatment. *Pediatrics*, *106*(4), 838-842.
- ILAE. (1992). Workshop on infantile spasms. Commission on Pediatric Epilepsy of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, *33*, 195.
- ILAE. (2005). Atlas: Epilepsy care in the world. In W. H. Organisation (Ed.), (pp. 92). Geneva, Switzerland.
- Ito, M., Seki, T., & Takuma, Y. (2000). Current therapy for West syndrome in Japan. *J Child Neurol*, *15*(6), 424-428.
- Ivanov, H. Y., Stoyanova, V. K., Popov, N. T., & Vachev, T. I. (2015). Autism Spectrum Disorder - A Complex Genetic Disorder. *Folia Med (Plovdiv)*, *57*(1), 19-28. doi: 10.1515/folmed-2015-0015
- Jarquín, V. G., Wiggins, L. D., Schieve, L. A., & Van Naarden-Braun, K. (2011). Racial disparities in community identification of autism spectrum disorders over time; Metropolitan Atlanta,

- Georgia, 2000-2006. *J Dev Behav Pediatr*, 32(3), 179-187. doi: 10.1097/DBP.0b013e31820b4260
- Jeavons, P. M., Bower, B. D., & Dimitrakoudi, M. (1973). Long-term prognosis of 150 cases of "West syndrome". *Epilepsia*, 14(2), 153-164.
- Jia, F., Jiang, H., Du, L., Li, N., Sun, J., & Niu, C. (2013). An effective initial polytherapy for children with West syndrome. *Neural Regen Res*, 8(17), 1623-1630. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.17.011
- Kabova, R., Liptakova, S., Slamberova, R., Pometlova, M., & Velisek, L. (1999). Age-specific N-methyl-D-aspartate-induced seizures: perspectives for the West syndrome model. *Epilepsia*, 40(10), 1357-1369.
- Kalviainen, R., Nousiainen, I., & Mantyjarvi, M. (1998). Initial vigabatrin monotherapy is associated with increased risk of visual field constriction: a comparative follow up study with patients on initial carbamazepine therapy and healthy controls (suppl 6:D06). *Epilepsia*, 39, 1-254. doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01676.x
- Kanner, L. (1968). Autistic disturbances of affective contact. *Acta Paedopsychiatr*, 35(4), 100-136.
- Karvelas, G., Lortie, A., Scantlebury, M. H., Duy, P. T., Cossette, P., & Carmant, L. (2009). A retrospective study on aetiology based outcome of infantile spasms. *Seizure*, 18(3), 197-201. doi: 10.1016/j.seizure.2008.09.006
- Kellaway, P., Hrachovy, R. A., Frost, J. D., Jr., & Zion, T. (1979). Precise characterization and quantification of infantile spasms. *Ann Neurol*, 6(3), 214-218. doi: 10.1002/ana.410060306
- Kivity, S., Lerman, P., Ariel, R., Danziger, Y., Mimouni, M., & Shinnar, S. (2004). Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with high-dose adrenocorticotrophic hormone. *Epilepsia*, 45(3), 255-262.
- Koo, B., Hwang, P. A., & Logan, W. J. (1993). Infantile spasms: outcome and prognostic factors of cryptogenic and symptomatic groups. *Neurology*, 43(11), 2322-2327.
- Kossoff, E. H. (2010). Infantile spasms. *Neurologist*, 16(2), 69-75. doi: 10.1097/NRL.0b013e3181d1416c
- Kossoff, E. H., Pyzik, P. L., McGrogan, J. R., Vining, E. P., & Freeman, J. M. (2002). Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms. *Pediatrics*, 109(5), 780-783.
- Kramer, U., Sue, W. C., & Mikati, M. A. (1997). Hypsarhythmia: frequency of variant patterns and correlation with etiology and outcome. *Neurology*, 48(1), 197-203.
- Krauss, G. L., Johnson, M. A., & Miller, N. R. (1998). Vigabatrin-associated retinal cone system dysfunction: electroretinogram and ophthalmologic findings. *Neurology*, 50(3), 614-618.
- Kurokawa, T., Goya, N., Fukuyama, Y., Suzuki, M., Seki, T., & Ohtahara, S. (1980). West syndrome and Lennox-Gastaut syndrome: a survey of natural history. *Pediatrics*, 65(1), 81-88.
- Kusse, M. C., van Nieuwenhuizen, O., van Huffelen, A. C., van der Mey, W., Thijssen, J. H., & van Ree, J. M. (1993). The effect of non-depot ACTH(1-24) on infantile spasms. *Dev Med Child Neurol*, 35(12), 1067-1073.
- Kwon, Y. S., Jun, Y. H., Hong, Y. J., & Son, B. K. (2006). Topiramate monotherapy in infantile spasm. *Yonsei Med J*, 47(4), 498-504.
- Lado, F. A., & Moshe, S. L. (2002). Role of subcortical structures in the pathogenesis of infantile spasms: what are possible subcortical mediators? *Int Rev Neurobiol*, 49, 115-140.
- Laplante, M., & Sabatini, D. M. (2012). mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*, 149(2), 274-293. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.017

- Lee, C. L., Frost, J. D., Jr., Swann, J. W., & Hrachovy, R. A. (2008). A new animal model of infantile spasms with unprovoked persistent seizures. *Epilepsia*, *49*(2), 298-307. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01377.x
- Lee, J., Lee, J. H., Yu, H. J., & Lee, M. (2013). Prognostic factors of infantile spasms: role of treatment options including a ketogenic diet. *Brain Dev*, *35*(8), 821-826. doi: 10.1016/j.braindev.2013.06.014
- Lombroso, C. T. (1983). A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia*, *24*(2), 135-158.
- Luthvigsson, P., Olafsson, E., Sigurthardottir, S., & Hauser, W. A. (1994). Epidemiologic features of infantile spasms in Iceland. *Epilepsia*, *35*(4), 802-805.
- Lux, A. L. (2001). West & son: the origins of West syndrome. *Brain Dev*, *23*(7), 443-446.
- Lux, A. L., Edwards, S. W., Hancock, E., Johnson, A. L., Kennedy, C. R., Newton, R. W., . . . Osborne, J. P. (2004). The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, *364*(9447), 1773-1778. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17400-X
- Lux, A. L., Edwards, S. W., Hancock, E., Johnson, A. L., Kennedy, C. R., Newton, R. W., . . . United Kingdom Infantile Spasms, S. (2005). The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol*, *4*(11), 712-717. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70199-X
- Lux, A. L., & Osborne, J. P. (2004). A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. *Epilepsia*, *45*(11), 1416-1428. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.02404.x
- Mackay, M. T., Weiss, S. K., Adams-Webber, T., Ashwal, S., Stephens, D., Ballaban-Gill, K., . . . Child Neurology, S. (2004). Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*, *62*(10), 1668-1681.
- Magiorkinis, E., Sidiropoulou, K., & Diamantis, A. (2010). Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity. *Epilepsy Behav*, *17*(1), 103-108. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.10.023
- Mares, P., & Velisek, L. (1992). N-methyl-D-aspartate (NMDA)-induced seizures in developing rats. *Brain Res Dev Brain Res*, *65*(2), 185-189.
- Marsh, E., Fulp, C., Gomez, E., Nasrallah, I., Minarcik, J., Sudi, J., . . . Golden, J. A. (2009). Targeted loss of Arx results in a developmental epilepsy mouse model and recapitulates the human phenotype in heterozygous females. *Brain*, *132*(Pt 6), 1563-1576. doi: 10.1093/brain/awp107
- Matsumoto, A., Watanabe, K., Negoro, T., Sugiura, M., Iwase, K., Hara, K., & Miyazaki, S. (1981). Long-term prognosis after infantile spasms: a statistical study of prognostic factors in 200 cases. *Dev Med Child Neurol*, *23*(1), 51-65.
- Meyer, F. B., Anderson, R. E., Sundt, T. M., Jr., Yaksh, T. L., & Sharbrough, F. W. (1987). Suppression of pentylentetrazole seizures by oral administration of a dihydropyridine Ca²⁺ antagonist. *Epilepsia*, *28*(4), 409-414.
- Michaud, J. L., Lachance, M., Hamdan, F. F., Carmant, L., Lortie, A., Diadori, P., . . . Rossignol, E. (2014). The genetic landscape of infantile spasms. *Hum Mol Genet*. doi: 10.1093/hmg/ddu199
- Mikati, M. A., Holmes, G. L., Werner, S., Bakkar, N., Carmant, L., Liu, Z., & Stafstrom, C. E. (2004). Effects of nimodipine on the behavioral sequelae of experimental status epilepticus in prepubescent rats. *Epilepsy Behav*, *5*(2), 168-174. doi: 10.1016/j.yebeh.2003.12.002

- Mimaki, T., Ono, J., & Yabuuchi, H. (1983). Temporal lobe astrocytoma with infantile spasms. *Ann Neurol*, *14*(6), 695-696. doi: 10.1002/ana.410140621
- Napuri, S., E, L. E. G., Dulac, O., Chaperon, J., & Riou, F. (2010). Factors associated with treatment lag in infantile spasms. *Dev Med Child Neurol*, *52*(12), 1164-1166. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03811.x
- Nelson, G. R. (2015). Management of infantile spasms. *Transl Pediatr*, *4*(4), 260-270. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.09.01
- Newnham, W. (1849). History of four cases of eclampsia nutans or the "salaam" convulsions of infancy with suggestions as to its origin and future treatment.
- Nordli, D. R., Jr., Kuroda, M. M., Carroll, J., Koenigsberger, D. Y., Hirsch, L. J., Bruner, H. J., . . . De Vivo, D. C. (2001). Experience with the ketogenic diet in infants. *Pediatrics*, *108*(1), 129-133.
- O'Callaghan, F. J., Lux, A. L., Darke, K., Edwards, S. W., Hancock, E., Johnson, A. L., . . . Osborne, J. P. (2011). The effect of lead time to treatment and of age of onset on developmental outcome at 4 years in infantile spasms: evidence from the United Kingdom Infantile Spasms Study. *Epilepsia*, *52*(7), 1359-1364. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03127.x
- Obladen, M. (2014). Possessed by evil spirits: a history of seizures in infancy. *J Child Neurol*, *29*(7), 990-1001. doi: 10.1177/0883073813488660
- Ohtahara, S., Yamatogi, Y., Ohtsukd, Y., Oka, E., & Ishida, T. (1980). Prognosis of West syndrome with special reference to Lennox syndrome: a developmental study. In J. A. Wada & J. K. Penry (Eds.), *Advances in epileptology: The Xth Epilepsy International Symposium* (pp. 149-154). New York: Raven Press.
- Ohtsuka, Y., Matsuda, M., Ogino, T., Kobayashi, K., & Ohtahara, S. (1987). Treatment of the West syndrome with high-dose pyridoxal phosphate. *Brain Dev*, *9*(4), 418-421.
- Ohtsuka, Y., Murashima, I., Oka, E., & Ohtahara, S. (1994). Treatment and prognosis of West syndrome. *Journal of Epilepsy*, *7*(4), 279-284. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0896-6974\(94\)90057-4](http://dx.doi.org/10.1016/0896-6974(94)90057-4)
- Olney, J. W., Collins, R. C., & Sloviter, R. S. (1986). Excitotoxic mechanisms of epileptic brain damage. *Adv Neurol*, *44*, 857-877.
- Ono, T., Moshe, S. L., & Galanopoulou, A. S. (2011). Carisbamate acutely suppresses spasms in a rat model of symptomatic infantile spasms. *Epilepsia*, *52*(9), 1678-1684. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03173.x
- Osterling, J. A., Dawson, G., & Munson, J. A. (2002). Early recognition of 1-year-old infants with autism spectrum disorder versus mental retardation. *Dev Psychopathol*, *14*(2), 239-251.
- Overweg, J., Binnie, C. D., Meijer, J. W., Meinardi, H., Nuijten, S. T., Schmaltz, S., & Wauquier, A. (1984). Double-blind placebo-controlled trial of flunarizine as add-on therapy in epilepsy. *Epilepsia*, *25*(2), 217-222.
- Paciorkowski, A. R., Thio, L. L., & Dobyns, W. B. (2011). Genetic and biologic classification of infantile spasms. *Pediatr Neurol*, *45*(6), 355-367. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.08.010
- Paciorkowski, A. R., Thio, L. L., Rosenfeld, J. A., GajECKa, M., Gurnett, C. A., Kulkarni, S., . . . Dobyns, W. B. (2011). Copy number variants and infantile spasms: evidence for abnormalities in ventral forebrain development and pathways of synaptic function. *Eur J Hum Genet*, *19*(12), 1238-1245. doi: 10.1038/ejhg.2011.121
- Paczynski, R. P., Meyer, F. B., & Anderson, R. E. (1990). Effects of the dihydropyridine Ca²⁺ channel antagonist nimodipine on kainic acid-induced limbic seizures. *Epilepsy Res*, *6*(1), 33-38.

- Partikian, A., & Mitchell, W. G. (2010). Neurodevelopmental and epilepsy outcomes in a North American cohort of patients with infantile spasms. *J Child Neurol*, *25*(4), 423-428. doi: 10.1177/0883073809341664
- Pauwels, P. J., Leysen, J. E., & Janssen, P. A. (1991). Ca⁺⁺ and Na⁺ channels involved in neuronal cell death. Protection by flunarizine. *Life Sci*, *48*(20), 1881-1893.
- Pavone, P., Striano, P., Falsaperla, R., Pavone, L., & Ruggieri, M. (2014). Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013. *Brain Dev*, *36*(9), 739-751. doi: 10.1016/j.braindev.2013.10.008
- Pellock, J. M., Hrachovy, R., Shinnar, S., Baram, T. Z., Bettis, D., Dlugos, D. J., . . . Wheless, J. W. (2010). Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia*, *51*(10), 2175-2189. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02657.x
- Peltzer, B., Alonso, W. D., & Porter, B. E. (2009). Topiramate and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) as initial treatment for infantile spasms. *J Child Neurol*, *24*(4), 400-405. doi: 10.1177/0883073808324538
- Pies, N. J., & Beardsmore, C. (1990). Dr West of Tonbridge: some biographical notes on William James West (1794-1848) and James Edwin West (1840-1860). *Kent Family History Soc J*(6), 130-132.
- Pietz, J., Benninger, C., Schafer, H., Sontheimer, D., Mittermaier, G., & Rating, D. (1993). Treatment of infantile spasms with high-dosage vitamin B6. *Epilepsia*, *34*(4), 757-763.
- Pinard, J. M., Delalande, O., Chiron, C., Soufflet, C., Plouin, P., Kim, Y., & Dulac, O. (1999). Callosotomy for epilepsy after West syndrome. *Epilepsia*, *40*(12), 1727-1734.
- Pledger, G. W., Sackellares, J. C., Treiman, D. M., Pellock, J. M., Wright, F. S., Mikati, M., . . . et al. (1994). Flunarizine for treatment of partial seizures: results of a concentration-controlled trial. *Neurology*, *44*(10), 1830-1836.
- Posar, A., Resca, F., & Visconti, P. (2015). Autism according to diagnostic and statistical manual of mental disorders 5(th) edition: The need for further improvements. *J Pediatr Neurosci*, *10*(2), 146-148. doi: 10.4103/1817-1745.159195
- Price, M. G., Yoo, J. W., Burgess, D. L., Deng, F., Hrachovy, R. A., Frost, J. D., Jr., & Noebels, J. L. (2009). A triplet repeat expansion genetic mouse model of infantile spasms syndrome, Arx(GCG)₁₀₊₇, with interneuronopathy, spasms in infancy, persistent seizures, and adult cognitive and behavioral impairment. *J Neurosci*, *29*(27), 8752-8763. doi: 10.1523/jneurosci.0915-09.2009
- Primec, Z. R., Stare, J., & Neubauer, D. (2006). The risk of lower mental outcome in infantile spasms increases after three weeks of hypsarrhythmia duration. *Epilepsia*, *47*(12), 2202-2205. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00888.x
- Raffo, E., Coppola, A., Ono, T., Briggs, S. W., & Galanopoulou, A. S. (2011). A pulse rapamycin therapy for infantile spasms and associated cognitive decline. *Neurobiol Dis*, *43*(2), 322-329. doi: 10.1016/j.nbd.2011.03.021
- Rantala, H., & Putkonen, T. (1999). Occurrence, outcome, and prognostic factors of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, *40*(3), 286-289.
- Rapin, I., & Tuchman, R. F. (2008). Autism: definition, neurobiology, screening, diagnosis. *Pediatr Clin North Am*, *55*(5), 1129-1146, viii. doi: 10.1016/j.pcl.2008.07.005
- Reilly, C., Atkinson, P., Das, K. B., Chin, R. F., Aylett, S. E., Burch, V., . . . Neville, B. G. (2014). Screening for mental health disorders in active childhood epilepsy: population-based data. *Epilepsy Res*, *108*(10), 1917-1926. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.09.028
- Riikonen, R. (1982). A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics*, *13*(1), 14-23. doi: 10.1055/s-2008-1059590

- Riikonen, R. (1983). Infantile spasms: some new theoretical aspects. *Epilepsia*, *24*(2), 159-168.
- Riikonen, R. (1996). Long-term outcome of West syndrome: a study of adults with a history of infantile spasms. *Epilepsia*, *37*(4), 367-372.
- Riikonen, R., & Amnell, G. (1981). Psychiatric disorders in children with earlier infantile spasms. *Dev Med Child Neurol*, *23*(6), 747-760.
- Riikonen, R., & Donner, M. (1979). Incidence and aetiology of infantile spasms from 1960 to 1976: a population study in Finland. *Dev Med Child Neurol*, *21*(3), 333-343.
- Riikonen, R., & Simell, O. (1990). Tuberous sclerosis and infantile spasms. *Dev Med Child Neurol*, *32*(3), 203-209.
- Riikonen, R. S. (2010). Favourable prognostic factors with infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol*, *14*(1), 13-18. doi: 10.1016/j.ejpn.2009.03.004
- Roid, G. H. (2003). *Stanford-Binet Intelligence Scales, Fifth Edition (SB5)* (Fifth Edition ed.). Itasca, IL: Riverside.
- Rosenthal, M., & Bellman, M. (1991). Infantile spasms: a price for ignoring parental anxiety? *Lancet*, *338*(8781), 1532-1533.
- Rosner, F. (1975). Neurology in the Bible and Talmud. *Isr J Med Sci*, *11*(4), 385-397.
- Saemundsen, E., Ludvigsson, P., & Rafnsson, V. (2007). Autism spectrum disorders in children with a history of infantile spasms: a population-based study. *J Child Neurol*, *22*(9), 1102-1107. doi: 10.1177/0883073807306251
- Saemundsen, E., Ludvigsson, P., & Rafnsson, V. (2008). Risk of autism spectrum disorders after infantile spasms: a population-based study nested in a cohort with seizures in the first year of life. *Epilepsia*, *49*(11), 1865-1870. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01688.x
- Sanders, S. J. (2015). First glimpses of the neurobiology of autism spectrum disorder. *Curr Opin Genet Dev*, *33*, 80-92. doi: 10.1016/j.gde.2015.10.002
- Scantlebury, M. H., Galanopoulou, A. S., Chudomelova, L., Raffo, E., Betancourth, D., & Moshe, S. L. (2010). A model of symptomatic infantile spasms syndrome. *Neurobiol Dis*, *37*(3), 604-612. doi: 10.1016/j.nbd.2009.11.011
- Schlumberger, E., & Dulac, O. (1994). A simple, effective and well-tolerated treatment regime for West syndrome. *Dev Med Child Neurol*, *36*(10), 863-872.
- Sharma, N. L., & Vishwanthan, V. (2008). Outcome in West syndrome. *Indian Pediatr*, *45*(7), 559-563.
- Sher, P. K., & Sheikh, M. R. (1993). Therapeutic efficacy of ACTH in symptomatic infantile spasms with hypsarrhythmia. *Pediatr Neurol*, *9*(6), 451-456.
- Sherr, E. H. (2003). The ARX story (epilepsy, mental retardation, autism, and cerebral malformations): one gene leads to many phenotypes. *Curr Opin Pediatr*, *15*(6), 567-571.
- Shi, X. Y., Zou, L. P., Yang, G., & Ding, Y. X. (2012). Prenatal stress exposure hypothesis for infantile spasms. *Med Hypotheses*, *78*(6), 735-737. doi: 10.1016/j.mehy.2012.02.020
- Shields, W. D. (2006). Infantile spasms: little seizures, BIG consequences. *Epilepsy Curr*, *6*(3), 63-69. doi: 10.1111/j.1535-7511.2006.00100.x
- Shields, W. D., Nielsen, C., Buch, D., Jacobsen, V., Christenson, P., Zachau-Christiansen, B., & Cherry, J. D. (1988). Relationship of pertussis immunization to the onset of neurologic disorders: a retrospective epidemiologic study. *J Pediatr*, *113*(5), 801-805.
- Sidenvall, R., & Eeg-Olofsson, O. (1995). Epidemiology of infantile spasms in Sweden. *Epilepsia*, *36*(6), 572-574.
- Siemes, H., Brandl, U., Spohr, H. L., Volger, S., & Weschke, B. (1998). Long-term follow-up study of vigabatrin in pretreated children with West syndrome. *Seizure*, *7*(4), 293-297.

- Singer, W. D., Rabe, E. F., & Haller, J. S. (1980). The effect of ACTH therapy upon infantile spasms. *J Pediatr*, *96*(3 Pt 1), 485-489.
- Sinha, S. R., & Kossoff, E. H. (2005). The ketogenic diet. *Neurologist*, *11*(3), 161-170. doi: 10.1097/01.nrl.0000160818.58821.d2
- Snead, O. C., 3rd, Benton, J. W., Jr., Hosey, L. C., Swann, J. W., Spink, D., Martin, D., & Rej, R. (1989). Treatment of infantile spasms with high-dose ACTH: efficacy and plasma levels of ACTH and cortisol. *Neurology*, *39*(8), 1027-1031.
- Snead, O. C., 3rd, Benton, J. W., & Myers, G. J. (1983). ACTH and prednisone in childhood seizure disorders. *Neurology*, *33*(8), 966-970.
- Sorel, L., & Dusaucy-Bauloye, A. (1958). A propos de 21 cas d'hypsarhythmie de Gibbs: son traitement spectaculaire par l' ACTH. *Acta Neurol Psychiatr Belg*, *58*(2), 130-141.
- Sparrow, S. S., Balla, D. A., & Cicchetti, D. V. (1984). *Vineland Adaptive Behavior Scales*. Circle Pine, MN: American Guidance Service.
- Sreenivasan, P., & Kunju, P. A. (2011). Efficacy of Topiramate as an add-on drug in seizures in Indian children--an observational study. *Indian J Pediatr*, *78*(10), 1221-1224. doi: 10.1007/s12098-011-0395-z
- Stafstrom, C. E. (2009). Infantile spasms: a critical review of emerging animal models. *Epilepsy Curr*, *9*(3), 75-81. doi: 10.1111/j.1535-7511.2009.01299.x
- Stafstrom, C. E., & Konkol, R. J. (1994). Infantile spasms in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol*, *36*(7), 576-585.
- Stafstrom, C. E., Moshe, S. L., Swann, J. W., Nehlig, A., Jacobs, M. P., & Schwartzkroin, P. A. (2006). Models of pediatric epilepsies: strategies and opportunities. *Epilepsia*, *47*(8), 1407-1414. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00674_1.x
- Stafstrom, C. E., & Sasaki-Adams, D. M. (2003). NMDA-induced seizures in developing rats cause long-term learning impairment and increased seizure susceptibility. *Epilepsy Res*, *53*(1-2), 129-137.
- Steffenburg, S., Gillberg, C., & Steffenburg, U. (1996). Psychiatric disorders in children and adolescents with mental retardation and active epilepsy. *Arch Neurol*, *53*(9), 904-912.
- Steffenburg, S., Steffenburg, U., & Gillberg, C. (2003). Autism spectrum disorders in children with active epilepsy and learning disability: comorbidity, pre- and perinatal background, and seizure characteristics. *Dev Med Child Neurol*, *45*(11), 724-730.
- Stuss, D. T., Gow, C. A., & Hetherington, C. R. (1992). "No longer Gage": frontal lobe dysfunction and emotional changes. *J Consult Clin Psychol*, *60*(3), 349-359.
- Thomas, J. (1990). The effect of nimodipine on picrotoxin-induced seizures. *Brain Res Bull*, *24*(1), 11-15.
- Trasmonte, J. V., & Barron, T. F. (1998). Infantile spasms: a proposal for a staged evaluation. *Pediatr Neurol*, *19*(5), 368-371.
- Trevathan, E., Murphy, C. C., & Yeargin-Allsopp, M. (1999). The descriptive epidemiology of infantile spasms among Atlanta children. *Epilepsia*, *40*(6), 748-751.
- Tsien, R. W., Lipscombe, D., Madison, D. V., Bley, K. R., & Fox, A. P. (1988). Multiple types of neuronal calcium channels and their selective modulation. *Trends Neurosci*, *11*(10), 431-438.
- Tuchman, R., & Rapin, I. (2002). Epilepsy in autism. *Lancet Neurol*, *1*(6), 352-358.
- Uhlhaas, P. J., & Singer, W. (2012). Neuronal dynamics and neuropsychiatric disorders: toward a translational paradigm for dysfunctional large-scale networks. *Neuron*, *75*(6), 963-980. doi: 10.1016/j.neuron.2012.09.004

- Uthman, B. M., Reid, S. A., Wilder, B. J., Andriola, M. R., & Beydoun, A. A. (1991). Outcome for West syndrome following surgical treatment. *Epilepsia*, *32*(5), 668-671.
- Velisek, L., Chachua, T., Yum, M. S., Poon, K. L., & Veliskova, J. (2010). Model of cryptogenic infantile spasms after prenatal corticosteroid priming. *Epilepsia*, *51 Suppl 3*, 145-149. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02630.x
- Velisek, L., Jehle, K., Asche, S., & Veliskova, J. (2007). Model of infantile spasms induced by N-methyl-D-aspartic acid in prenatally impaired brain. *Ann Neurol*, *61*(2), 109-119. doi: 10.1002/ana.21082
- Vigevano, F., Arzimanoglou, A., Plouin, P., & Specchio, N. (2013). Therapeutic approach to epileptic encephalopathies. *Epilepsia*, *54 Suppl 8*, 45-50. doi: 10.1111/epi.12423
- Vigevano, F., & Cilio, M. R. (1997). Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia*, *38*(12), 1270-1274.
- Viscidi, E. W., Triche, E. W., Pescosolido, M. F., McLean, R. L., Joseph, R. M., Spence, S. J., & Morrow, E. M. (2013). Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy. *PLoS One*, *8*(7), e67797. doi: 10.1371/journal.pone.0067797
- Vles, J. S., van der Heyden, A. M., Ghijs, A., & Troost, J. (1993). Vigabatrin in the treatment of infantile spasms. *Neuropediatrics*, *24*(4), 230-231. doi: 10.1055/s-2008-1071546
- Watanabe, K., Negoro, T., Aso, K., & Matsumoto, A. (1993). Reappraisal of interictal electroencephalograms in infantile spasms. *Epilepsia*, *34*(4), 679-685.
- West, W. J. (1841). On a peculiar form of infantile convulsions. *Lancet*, *1*, 724-725.
- Wheless, J. W., Gibson, P. A., Rosbeck, K. L., Hardin, M., O'Dell, C., Whittemore, V., & Pellock, J. M. (2012). Infantile spasms (West syndrome): update and resources for pediatricians and providers to share with parents. *BMC Pediatr*, *12*, 108. doi: 10.1186/1471-2431-12-108
- Widjaja, E., Go, C., McCoy, B., & Snead, O. C. (2015). Neurodevelopmental outcome of infantile spasms: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res*, *109*, 155-162. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.11.012
- Willmore, L. J., Abelson, M. B., Ben-Menachem, E., Pellock, J. M., & Shields, W. D. (2009). Vigabatrin: 2008 update. *Epilepsia*, *50*(2), 163-173.
- Wilmshurst, J. M., Gaillard, W. D., Vinayan, K. P., Tsuchida, T. N., Plouin, P., Van Bogaert, P., . . . Cross, J. H. (2015). Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*, *56*(8), 1185-1197. doi: 10.1111/epi.13057
- Wohlrab, G., Boltshauser, E., & Schmitt, B. (1998). Vigabatrin as a first-line drug in West syndrome: clinical and electroencephalographic outcome. *Neuropediatrics*, *29*(3), 133-136. doi: 10.1055/s-2007-973549
- Wong, M. (2012). mTOR as a potential treatment target for epilepsy. *Future Neurol*, *7*(5), 537-545. doi: 10.2217/fnl.12.45
- Wong, M., & Trevathan, E. (2001). Infantile spasms. *Pediatr Neurol*, *24*(2), 89-98.
- Yanagaki, S., Oguni, H., Hayashi, K., Imai, K., Funatuka, M., Tanaka, T., . . . Osawa, M. (1999). A comparative study of high-dose and low-dose ACTH therapy for West syndrome. *Brain Dev*, *21*(7), 461-467.
- Yum, M. S., Chachua, T., Veliskova, J., & Velisek, L. (2012). Prenatal stress promotes development of spasms in infant rats. *Epilepsia*, *53*(3), e46-49. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03357.x

- Yum, M. S., Lee, M., Ko, T. S., & Velisek, L. (2014). A potential effect of ganaxolone in an animal model of infantile spasms. *Epilepsy Res*, *108*(9), 1492-1500. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.08.015
- Yum, M. S., Lee, M., Woo, D. C., Kim, D. W., Ko, T. S., & Velisek, L. (2015). beta-Hydroxybutyrate attenuates NMDA-induced spasms in rats with evidence of neuronal stabilization on MR spectroscopy. *Epilepsy Res*, *117*, 125-132. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.08.005
- Zafeiriou, D. I., Kontopoulos, E. E., & Tsikoulas, I. G. (1996). Adrenocorticotrophic hormone and vigabatrin treatment of children with infantile spasms underlying cerebral palsy. *Brain Dev*, *18*(6), 450-452.
- Ziats, M. N., & Rennert, O. M. (2016). The Evolving Diagnostic and Genetic Landscapes of Autism Spectrum Disorder. *Front Genet*, *7*, 65. doi: 10.3389/fgene.2016.00065
- Zilbovicius, M., Meresse, I., Chabane, N., Brunelle, F., Samson, Y., & Boddaert, N. (2006). Autism, the superior temporal sulcus and social perception. *Trends Neurosci*, *29*(7), 359-366. doi: 10.1016/j.tins.2006.06.004
- Zou, L. P., Lin, Q., Qin, J., Cai, F. C., Liu, Z. S., & Mix, E. (2008). Evaluation of open-label topiramate as primary or adjunctive therapy in infantile spasms. *Clin Neuropharmacol*, *31*(2), 86-92. doi: 10.1097/WNF.0b013e3180986d43

Annexe A. Lettre originale du Dr. West au *Lancet*

West, W. J.

Letter to the Editor: On a peculiar form of infantile convulsions.

Lancet, 1:724,

1841.

Sir: I beg, through your valuable and extensively circulating Journal, to call the attention of the medical profession to a very rare and singular species of convulsion peculiar to young children. As the only case I have witnessed is in my own child, I shall be very grateful to any member of the profession who can give me any information on the subject, either privately or through your excellent Publication.

The child is now near a year old; was a remarkably fine, healthy child when born, and continued to thrive till he was four months old. It was at this time that I first observed slight bobbings of the head forward, which I then regarded as a trick, but were, in fact, the first indications of disease; for these bobbings increased in frequency, and at length became so frequent and powerful, as to cause a complete heaving of the head forward towards his knees, and then immediately relaxing into the upright position, something similar to the attacks of emprostotonos: these bowings and relaxings would be repeated alternately at intervals of a few seconds, and repeated from ten to twenty or more times at each attack, which attack would not continue more than two or three minutes; he sometimes has two, three, or more attacks in the day; they come on whether sitting or lying; just before they come on he is all alive and in motion, making a strange noise, and then all of a sudden down goes his head and upwards his knees; he then appears frightened and screams out: at one time he lost flesh, looked pale and exhausted, but latterly he has regained his good looks, and, independent of this affection is a fine grown child, but he neither possesses the intellectual vivacity or the power of moving his limbs, of a child of his age; he never cries at the time of the attacks, or smiles or takes any notice, but looks placid and pitiful, yet his hearing, and vision are good; he has no power of holding himself upright or using his limbs, and his head falls without support.

Although I have had an extensive practice among women and children, and a large circle of medical friends, I have never heard or witnessed a similar complaint before. The view I took of it was that, most probably, it depended on some irritation of the nervous system from teething; and, as the child was strong and vigorous, I commenced an active treatment of leeches and cold applications to the head, repeated calomel purgatives,

and the usual antiphlogistic treatment; the gums were lanced, and the child frequently put into warm baths. Notwithstanding a steady perseverance in this plan for three or four weeks, he got worse, the attacks being more numerous, to the amount of fifty or sixty in the course of a day. I then had recourse to sedatives, syrup of poppies, conium, and opium, without any relief: at seven months old he cut four teeth nearly altogether without any abatement of the symptoms, and, up to this period, he was supported solely at the breast; but now, at the eighth month, I had him weaned, as he had lost flesh and appeared worse; I then only gave him alteratives, and occasionally castor-oil. Finding no benefit from all that had been done, I took the child to London, and had a consultation with Sir Charles Clarke and Dr. Locock, both of whom recognised the complaint; the former, in all his extensive practice, had only seen four cases, and, from the peculiar bowing of the head, called it the "salaam convulsion"; the latter gentleman had only seen two cases; one was the child of a widow lady, it came on while she was in Italy, and, in her anxiety, she consulted the most eminent professional gentlemen of Naples, Rome, Florence, Genoa, and Paris, one of whom alone seemed to recognise the complaint. In another case, mercury, corrosive sublimate, opium, zinc, and the preparations of iron, were tried without the slightest advantage; and, about six months from the commencement of the symptoms, a new one was added; there began a loss of motion, in the whole of the right side, and the child could scarcely use either arm, hand, or leg. Sir Astley Cooper saw the child in this state; he had never seen or heard of such a case, and gave it as his opinion, that "it either arose from disease of the brain and the child will not recover, or it proceeds merely from teething, and, when the child cuts all its teeth, may probably get well"; some time after, this child was suddenly seized with acute fever; the head became hot, and there were two remaining teeth pressing on the gums; the child was treated accordingly; leeches to the head, purged, and lowered; the gums were freely lanced; in a few days the teeth came through, and the child recovered, and from that time the convulsive movements never returned. Sir C. Clarke knows the result of only two of his cases: one perfectly recovered; the other became paralytic and idiotic; lived several years in that state, and died at the age of 17 years. I have heard of two other cases, which lived one to the age of 17, the other 19 years, idiotic, and then died. I wrote to Drs. Evanson and Maunsell, of Dublin; the former gentleman being in Italy, the latter very kindly replied, he had seen convulsive motions in one finger, arm, or leg, but had never witnessed it to the extent of my poor child. As there has been no opportunity of a post-mortem examination the pathology of this singular disease is totally unknown.

Although this may be a very rare and singular affection, and only noticed by two of our most eminent physicians, I am, from all I have learnt, convinced that it is a disease (sui generis) which, from its infrequency, has escaped the attention of the profession. I therefore hope you will give it the fullest publicity, as this paper might rather be extended than curtailed. I am, Sir, one of your subscribers from the commencement, your faithful and obedient servant,

W.J. West

Tunbridge, Jan. 26, 1841.

P.S. - In my own child's case, the bowing convulsions continued every day, without intermission, for seven months; he had then an interval of three days free; but, on the fourth day, the convulsions returned, with this difference, instead of bowing, he stretched out his arms, looked wild, seem to lose all animation, and appeared quite exhausted.

Annexe B. American Academy of Neurology evidence classification scheme for a therapeutic article

Class I: evidence provided by a prospective, randomized, controlled clinical trial with masked outcome assessment, in a representative population.

The following are required:

- (a) Primary outcome(s) is/are clearly defined;
- (b) exclusion/inclusion criteria are clearly defined;
- (c) adequate accounting for dropouts and crossovers with numbers sufficiently low to have minimal potential for bias; and
- (d) relevant baseline characteristics are presented and substantially equivalent among treatment groups or there is appropriate statistical adjustment for differences.

Class II: evidence provided by a prospective matched group cohort study in a representative population with masked outcome assessment that meets a–d above or a randomized control trial in a representative population that lacks one criteria of a–d.

Class III: all other controlled trials (including well-defined natural history controls or patients serving as own controls) in a representative population, where outcome assessment is independent of patient treatment.

Class IV: evidence from uncontrolled studies, case series, case reports, or expert opinion.

Annexe C. Article sur l'efficacité et la tolérabilité du vigabatrin

Relapse Rate Following Vigabatrin Discontinuation in Children with Infantile Spasms

Jonathan Y. Bitton¹, Shelly K. Weiss², Elizabeth J. Donner², Sharon Whiting^{2,3},
Joseph M. Dooley⁴, Mary B. Connolly⁵, Elaine C. Wirrell⁶, Luis Bello-Espinosa⁷,
David Wesche⁸, Vijay Prabhakaran⁸, Yekaterina Dribinsky⁸, Lionel Carmant¹.

¹Research Centre and Division of Neurology, Department of Pediatrics, Sainte-Justine Hospital (CHU Sainte-Justine), Montreal, Quebec, Canada

²Division of Neurology, Department of Pediatrics, The Hospital for Sick Children, Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

³Division of Neurology, Department of Pediatrics, Children's Hospital of Eastern Ontario, Faculty of Medicine, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

⁴Department of Pediatrics, Pediatric Neurology Division, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada

⁵Division of Neurology, Department of Pediatrics, British Columbia Children's Hospital, Faculty of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

⁶Division of Child and Adolescent Neurology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

⁷Division of Neurology, Department of Pediatrics, Alberta Children's Hospital, Faculty of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

⁸US Drug Development, Lundbeck LLC, Deerfield, IL, USA

Corresponding author:

Lionel Carmant, M.D.

Research Centre and Division of Neurology,

Department of Pediatrics

Sainte-Justine Hospital (CHU Sainte-Justine), Room 5421

3175 Côte Sainte-Catherine

Montreal, Quebec, Canada H3T 1C5

E-mail: lionel.carmant@umontreal.ca

Abstract word count (up to 200): 200 words

Text word count (up to 3,000): 2,229 words

Number of references (up to 40): 10

Number of tables/figures (up to 6): 3 (1 tables, 2 figure)

Trial registration: Registered RCT: International Standard Randomized Controlled Trials

Number 36757519.

Running title: Relapse Rate Upon Vigabatrin Discontinuation

ABSTRACT

Aim: To confirm the relapse rate following vigabatrin (VGB) discontinuation in children with infantile spasms (IS) successfully treated for 6 months.

Methods: This was a *post-hoc* interim analysis of the Canadian Pediatric Epilepsy Network study. Treatment-naïve children with *de novo*-onset IS received VGB for 2 weeks. Treatment responders, remained on VGB for 6 months, and were followed for an additional 6 months. VGB non-responders were switched to high-dosage intramuscular synthetic adrenocorticotrophic hormone (sACTH), topiramate, and possibly a fourth antiepileptic therapy, if spasms persisted.

Results: Thirty six of the 39 (92.3%) VGB-only treated patients were eligible for analysis. Of those, 29 (80.6%) were confirmed VGB responders, 2 (5.6%) were non responders and 5 (13.9%) were unclassified because of missing EEG and/or seizure-diary data at their visit 3 (1-month) follow up. None of the responders experienced a clinical relapse. One (3.4%) had an EEG relapse (Month 12), but no associated clinical relapse. Somnolence (15.4%), convulsion (10.3%), and ear infection (10.3%) were the most common treatment-emergent AEs for vigabatrin-responsive patients. Five vigabatrin patients experienced serious AEs.

Interpretation: These analyses provide substantial evidence that 6 months of vigabatrin is adequate to prevent IS relapse after treatment discontinuation.

INTRODUCTION

Vigabatrin (Sabril®) is an antiepileptic drug (AED) approved in the United States and Canada as monotherapy for pediatric patients with infantile spasms (IS) from 1 month to 2 years of age for whom the potential benefits outweigh the potential risk of vision loss.^{1,2} Vigabatrin exposure should be limited, but the optimal treatment duration necessary to produce a sustained response is unknown.

The Canadian Pediatric Epilepsy Network (CPEN), a consortium of Canadian academic research centers,³ is conducting an ongoing, randomized controlled trial (RCT) to assess improvement in developmental outcome of children treated for IS.⁴ Patients received vigabatrin as first-line treatment. Responders, defined as those who had experienced an arrest of spasms and resolution of hypsarrhythmia on EEG, remained on vigabatrin therapy for 6 months, and then discontinued vigabatrin. Patients who did not respond to vigabatrin within 2 weeks were switched to intramuscular synthetic adrenocorticotrophic hormone (sACTH). Patients who did not respond to sACTH after an additional 2 weeks were switched to topiramate or, subsequently, other AED therapies, if needed. At the end of the 6-month vigabatrin treatment period, 39 of 68 patients (57.4%) had responded fully, and no relapses were observed by the end of the 18-month follow up.⁴ (This includes one patient who was initially misclassified as a non-responder in the RCT publication.⁴) The CPEN authors believe their data adequately demonstrated the minimum treatment duration (or, at the very least, sufficient treatment duration)

for IS with vigabatrin is 6 months, consistent with guidelines from the Infantile Spasms Working Group (ISWG).⁵

This *post-hoc* interim analysis of the CPEN data was conducted to confirm the reported relapse rate following vigabatrin discontinuation in patients successfully treated with vigabatrin for 6 months, and to provide interim adverse event data.

METHODS

Study methodology has been published⁴ and is summarized below.

Trial design

The CPEN study was a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial designed to assess improvement in developmental outcome of children treated for IS with add-on flunarizine or placebo.⁴ This *post-hoc* interim analysis focused on relapse rate following discontinuation of vigabatrin in patients who were successfully treated for 6 months.

Participants

Children 3–18 months of age with *de novo*–onset IS and EEG-recorded hypsarrhythmia or modified hypsarrhythmia who did not receive IS-specific treatment and had no

known degenerative neurologic disorder were eligible for participation in the CPEN trial.⁴ Clinical evaluations and EEG assessments were performed at baseline Visit 1 (Week 0), Visit 2 (Week 2), Visit 3 (Week 4), Visit 4 (Month 6), Visit 5 (Month 12), and Visit 6 (Month 24), as described by Bitton et al.⁴

Interventions

All patients enrolled in the CPEN study received vigabatrin 100 mg/kg/day for 3 days followed by 150 mg/kg/day. The maximum allowable dosage of vigabatrin was 150 mg/kg/day.⁴ Treating physicians could have decreased vigabatrin dosages at any time to manage patients' adverse events (AEs). Treatment responders, defined as those who had experienced an arrest of spasms clinically and disappearance of hypsarrhythmia on EEG, remained on vigabatrin for 6 months.

If spasms and hypsarrhythmia failed to stop after 2 weeks, patients were switched to high-dosage sACTH (equivalence of 150 IU of natural ACTH/m²/day every 2 days) for the 2 following weeks, while being transitioned off vigabatrin.⁴ This was followed by a 10-week sACTH taper. If clinical spasms and/or hypsarrhythmia persisted after sACTH treatment, Therapy was then changed to high-dosage topiramate.⁶ Subsequently, therapy could be changed to another AED if clinical spasms and/or hypsarrhythmia persisted after 2 weeks of high-dosage topiramate therapy. All patients were concomitantly treated with vitamin B₆ 200 mg/day from diagnosis to end of the 6-month treatment.⁷ For 6 months beginning at diagnosis, all patients were randomized to

receive flunarizine (10 mg/day) as adjunctive therapy or placebo in a 1:1 ratio. Patients who did not respond to all three treatments remained on subsequent medications after 6 months.

Outcomes

Primary efficacy endpoints for this *post-hoc* interim analysis were response and relapse rates of vigabatrin-treated patients following vigabatrin discontinuation. Confirmed vigabatrin responders, were defined as patients with spasm cessation and absence of hypsarrhythmic EEG pattern (confirmed by Visit-3/Week-4 spasm diary and EEG, respectively). Relapse evaluation was defined as a return of spasms or hypsarrhythmia in the 6 months following vigabatrin discontinuation (i.e., Months 6–12, as confirmed by the Visit-5/Month-12 EEG).

Additional secondary outcomes included relapse rate in vigabatrin non-responders following discontinuation of sACTH or other AED therapy, and AEs for all treatment groups. Treatment-emergent AEs (TEAEs) were defined as any AE whose onset occurred, intensity worsened, or frequency increased after the first dose of double-blind treatment and prior to last contact with patient. TEAEs were summarized based on treatments that patients were receiving at the end of the study.

Statistical methods

Safety analyses were based on all randomized patients who received at least one vigabatrin dose. Vigabatrin efficacy analyses were based on reported vigabatrin responders at Visit-3/Week-4. All statistical programs were developed and validated using SAS version 9.1.3 or later (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina).

RESULTS

Patient disposition

A total of 101 patients were screened for the CPEN study, and 69 met inclusion criteria and were enrolled (Figure 1).⁴ Of these 69 patients, 68 received at least one dose of vigabatrin, of which 44 were considered responders by the end of Week 2. Spasms recurred in 5 patients by Week 4, and, therefore, a total of 39 patients were deemed vigabatrin responders (this includes one patient misclassified as a non-responder in the initial RCT publication⁴). Twenty-four patients had either not responded to vigabatrin or had spasm recurrence by the end of Week 2 and were switched to sACTH. Including the 5 patients who had recurring spasms between Weeks 2 and 4, a total of 29 patients were receiving sACTH by the end of Week 4. Of these 29, 6 did not respond to sACTH and were switched to topiramate, and possibly another AED therapy subsequent to topiramate. (One patient received nitrazepam before topiramate.) Sixty eight patients

were included in the safety analyses and the 39 vigabatrin responders were included in the efficacy analyses.

Of the 39 patients treated with vigabatrin alone, 36 (92.3%) were considered eligible to proceed with the interim analysis; One patient (2.6%) died within two weeks after receiving one dose of vigabatrin, and two patients (5.1%) withdrew from the study after their Visit-3/Week-4 and Visit-4/6-month visits, respectively.

Baseline data

Mean (SD) age at baseline of patients treated only with vigabatrin was 6.9 (2.34) months, and mean duration from spasm onset to diagnosis was 1.34 months (1.747) (Table 1). Most vigabatrin-responders were children with IS and no identifiable etiology (48.7%).

Efficacy outcomes

Of the 36 vigabatrin-only treated patients who completed the interim analysis, efficacy results at Visit-3/4-week were as follows: 29 (80.1%) were confirmed responders (i.e., became spasm- and hypsarrhythmia-free), 2 (5.6%) were confirmed non-responders and 5 (13.9%) were unclassified because of missing EEG and/or seizure-diary data (Figure 2). By the Visit-5/Month-12 follow-up visit (6 months following vigabatrin discontinuation), 1 of the 29 (3.4%) confirmed vigabatrin responders had hypsarrhythmia on EEG. This

patient had no associated clinical spasms and his hypsarrhythmia had resolved or was no longer present at Month 24 (Figure 1).

Safety outcomes

The most common treatment-emergent AEs (TEAEs) reported by $\geq 5.0\%$ of patients in the vigabatrin treatment group included somnolence (15.4%), convulsion (10.3%), ear infection (10.3%) and constipation (7.7%). TEAEs for the other anti-epileptic drugs are summarized in Table 3.

Eleven (28.2%) patients in the vigabatrin-responsive group experienced ≥ 1 severe TEAE, and the terms reported were aspiration, asthma, cardio-respiratory arrest, constipation, convulsion, decreased appetite, ear infection, eczema, gastroenteritis, gastrointestinal disorder, irritability, kidney infection, respiratory tract infection, rash, retching, somnolence, status epilepticus, and vomiting. Nine (39.1%) and 2 (33.3%) patients in the sACTH- and topiramate/other AED treatment groups experienced ≥ 1 severe TEAE.

Five patients (12.8%) in the vigabatrin-responsive group experienced serious AEs (SAEs), which included cardio-respiratory arrest, convulsion, kidney infection, rash, and status epilepticus. A total of 11 (47.8%) patients in the sACTH group and 3 (50.0%) patients in the topiramate or other AED group experienced SAEs.

Four deaths occurred during the trial. One patient died as result of cardio-respiratory arrest that occurred between baseline and Week 2. This death was not recorded as an AE of “death,” but rather as “cardio-respiratory arrest” with the outcome being “fatal.” Three patients in the sACTH-treatment group died: 2 patients died between Week 4 and Month 6, and one patient died after Month 6. One additional patient in the sACTH group who had withdrawn from the study after Week 4 died because of bradycardia.

DISCUSSION

Goals for improving outcome in IS include early recognition and diagnosis, short-duration therapy with a first-line treatment, timely EEG evaluation of treatment effectiveness, and, if indicated, prompt treatment modification.⁵ At least 30 drugs have been employed to treat IS and reported in the literature, but treatment (and optimal treatment duration) remains problematic because of substantial adverse reactions, incomplete response rates, and poor long-term prognosis. Most IS studies have been either open-label prospective or retrospective trials. Most RCTs enrolled small numbers of participants, resulting in low statistical power.⁸ The results of the present CPEN study provide the best clinical evidence to date that 6 months of treatment with vigabatrin should be adequate to prevent recurrence of spasms after cessation of treatment.

The analysis method mirrored that of a prospective trial designed to define relapse rate. Treatment responders were defined as patients with spasm cessation and the absence of hypsarrhythmic EEG pattern (evaluated by the Week-4 spasm diary and EEG, respectively); relapse was defined as return of spasms or hypsarrhythmia within Month 12.

Bitton et al. reported that the 38 patients who responded to vigabatrin alone remained spasm-free until the end of the 6-month vigabatrin treatment period and had no recurrences of spasms during the 18 months following vigabatrin discontinuation.⁴ The results from this *post-hoc* interim analysis indicate that 39 patients were deemed responders by Visit-3/Week-4 (this includes one initially misclassified patient), of which 29 were confirmed vigabatrin responders, 2 non-responders (non confirmed responders?) and 5 unclassified patients. One (3.4%) of the confirmed responders had recurrence of hypsarrhythmia at 12 months (6 months following vigabatrin discontinuation). The relapsed patient had hypsarrhythmia on EEG at Month 12, but no clinical spasms. This patient's hypsarrhythmia had resolved or was no longer present at Month 24. This *post-hoc* analysis employed patients reaching freedom from spasms (based on seizure diaries) and hypsarrhythmia, while the flunarizine RCT⁴ employed spasm freedom at the time of the visit. This explains the presence of non-responders compared with the initial report.⁴ These 2 patients experienced a transient recurrence of spasms between week 2 and 4. They remained on VGB and never had spasms recurrence thereafter.

The responder status for 5 vigabatrin-treated patients are classified here as unknown. Key information was missing that may have definitively determined these patients as responders or non-responders. Therefore, the reported relapse rate, should be interpreted with some caution. Indeed, 4 of the 5 unclassified patients did not demonstrate any relapse both at their 12- and 24-month visits respectively (the other unclassified patient had no data for both the 12- and 24-month visits). Therefore, based on the initial report indicating these 4 patients as responders, the rate of relapse could very well be closer to 1/33 (3.0%) than 1/29 (3.4%).

The types and rates of AEs reported for the vigabatrin treatment group were consistent with those in the current U.S. product labeling.¹ However, in the CPEN trial, AE data were assessed for relatedness against double-blind treatment flunarizine. This *post-hoc* interim analysis, on the other hand, focused on vigabatrin treatment. Therefore, the AE data should be interpreted with this limitation in mind. Of the 4 deaths reported, 3 occurred during the trial (all in the sACTH-treatment group). Overall, 19 patients experienced treatment-emergent SAEs during the study, including gastrointestinal disorders, respiratory infections and nervous systems disorders. Given the age and poor prognosis of patients with IS, these SAEs were not unanticipated. Although it is notable that a lesser percentage of patients in the vigabatrin treatment group experienced SAEs than experienced in the sACTH- and topiramate or other AED-treatment groups (12.8%

vs. 47.8% and 50.0%, respectively), the limited number of patients in each treatment group prohibits statistical evaluation.

Before this report, limited data suggested that vigabatrin could be safely withdrawn from children who had been seizure-free for 6 months.⁹ Some evidence even suggested that children with tuberous sclerosis may relapse following withdrawal from vigabatrin and become refractory to further vigabatrin therapy.¹⁰ Five of the 39 patients (12.8%) in the vigabatrin treatment group had IS of tuberous sclerosis complex (TSC) etiology. None of our TSC patients had IS relapse at 12-months. In our study only one patient relapsed while having no associated clinical spasms in addition to being completely spasm free based on his 24-month EEG.

Overall, a poor understanding of the pathophysiology of IS, and a limited understanding of the diagnosis and evaluation of IS are some of the factors that make it challenging to decide on an optimal treatment and treatment duration for IS. Despite the many uncertain factors in IS, vigabatrin remains one of the best treatment options for IS. The Infantile Spasms Working Group (ISWG) mentions a 6-month vigabatrin treatment option, albeit with limited data confirming the efficacy. Results from this *post-hoc* interim analysis of the CPEN data add clarity and provide substantial evidence to clinical decision-making: 6 months of treatment with vigabatrin is adequate to prevent relapse of spasms after treatment discontinuation.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

All authors contributed to the development and revision of the manuscript. Additional author contributions: Jonathan Y. Bitton (study coordinator, research design, acquisition, analysis and interpretation of data), Shelly K. Weiss (study design, analysis, and interpretation), Elizabeth J. Donner (study analysis and interpretation), Sharon Whiting (study analysis and interpretation), Joseph M. Dooley (study analysis and interpretation), Mary Connolly (study analysis and interpretation), Elaine C. Wirrell (study analysis and interpretation), Luis Bello-Espinosa (study analysis and interpretation), David Wesche (study analysis and interpretation), Vijay Prabhakaran (study analysis and interpretation), Yekaterina Dribinsky (biostatistical analyses and interpretation) and Lionel Carmant (study design, analysis, and interpretation).

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Apurva H. Davé, PhD, of the Prescott Medical Communications Group (Chicago, IL), and Michael A. Nissen, ELS, of Lundbeck LLC (Deerfield, IL) for medical writing and editing assistance in the preparation and revision of this manuscript. The authors also thank Mahlaqa Patel, formerly of the Regulatory Development and Registration Group of Lundbeck LLC (Deerfield, IL), for her critical insights into the analysis and value of these data.

DISCLOSURE AND CONFLICTS OF INTEREST

Dr. Carmant is on the advisory board of UCB Canada, Eisai Limited, and Lundbeck. Dr. Wesche and Vijay Prabhakaran were Lundbeck employees at the time the analyses were conducted. Yekaterina Dribinsky is a Lundbeck employee. The remaining authors have no conflict of interest to disclose. This study was funded by the Canadian Institutes of Health Research grant #MCT/53573, the CURE Foundation, and the Savoy Foundation. The analyses and interim clinical study report for this manuscript were completed and funded by Lundbeck LLC. We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

REFERENCES

1. Sabril [prescribing information]. Deerfield, IL: Lundbeck LLC, October 2013.
2. Prescription Drug List, Health Canada. Available at: www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/pdl-ord/pdl_list_fin_ord-eng.php. Accessed Feb. 5, 2014.
3. Whiting S, Camfield P, Wiebe S, et al. Launching a research initiative: the Canadian Pediatric Epilepsy Network (CPEN). *Can J Neurol Sci* 2002; 29:364–371.
4. Bitton JY, Sauerwein HC, Weiss SK, et al. A randomized controlled trial of flunarizine as add-on therapy and effect on cognitive outcome in children with infantile spasms. *Epilepsia* 2012; 53:1570–1576.
5. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia* 2010; 51:2175–2189.
6. Hosain SA, Merchant S, Solomon GE, et al. Topiramate for the treatment of infantile spasms. *J Child Neurol* 2006; 21:17–19.
7. Toribe Y. High-dose vitamin B(6) treatment in West syndrome. *Brain Dev* 2001; 23:654–657.
8. Go CY, Mackay MT, Weiss SK, et al. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2012; 78:1974–1980.
9. Vigabatrin Paediatric Advisory Group. Guideline for prescribing vigabatrin in children has been revised. Vigabatrin Paediatric Advisory Group. *Br Med J* 2000; 320:1404–1405.
10. Kröll-Seger J, Kaminska A, Moutard ML, et al. Severe relapse of epilepsy after vigabatrin withdrawal: for how long should we treat symptomatic infantile spasms? *Epilepsia* 2007; 48:612–613.

TABLES

Table 1. Demographics and Visit-1 (Baseline) Characteristics

Parameter	Vigabatrin (n = 39)	sACTH (n = 23)	Topiramate and Other AEDs (n = 6)	Total (N = 68)
Mean age, months (SD)	6.9 (2.34) ^a	7.4 (3.76)	7.8 (2.14)	7.2 (2.87) ^b
Sex, n (%)				
Male	24 (61.5)	17 (73.9)	5 (83.3)	46 (67.6)
Ethnicity, n (%)				
European	21 (53.8)	14 (60.9)	5 (83.3)	40 (58.8)
Other	18 (46.2)	9 (39.1)	1 (16.7)	28 (41.2)
Mean weight, kg (SD)	8.27 (1.679)	7.98 (1.228) ^c	8.68 (1.095)	8.21 (1.494) ^b
Mean time since onset of IS, months (SD)	1.34 (1.747) ^a	1.68 (2.814)	1.21 (1.346)	1.44 (2.126) ^b
Presumed etiology, n (%)				
Symptomatic ^d	20 (51.3)	14 (60.9)	6 (100.0)	40 (58.8)
Cryptogenic	19 (48.7)	9 (39.1)	0	28 (41.2)
Types of hypsarrhythmia				
Hypsarrhythmia	9 (23.1)	7 (30.4)	2 (33.3)	18 (26.5)
Modified hypsarrhythmia	27 (69.2)	15 (65.2)	3 (50.0)	45 (66.2)
Not specified	3 (7.7)	1 (4.3)	1 (16.7)	5 (7.4)

Abbreviations: sACTH = synthetic adrenocorticotrophic hormone; AED = antiepileptic drug; SD = standard deviation;

^an = 38.

^bn = 67.

^cn = 22.

^dDetailed etiologies are included in the Bitton et al. 2012 paper.

FIGURE LEGENDS**FIGURE 1.**

Flow chart of patient response.

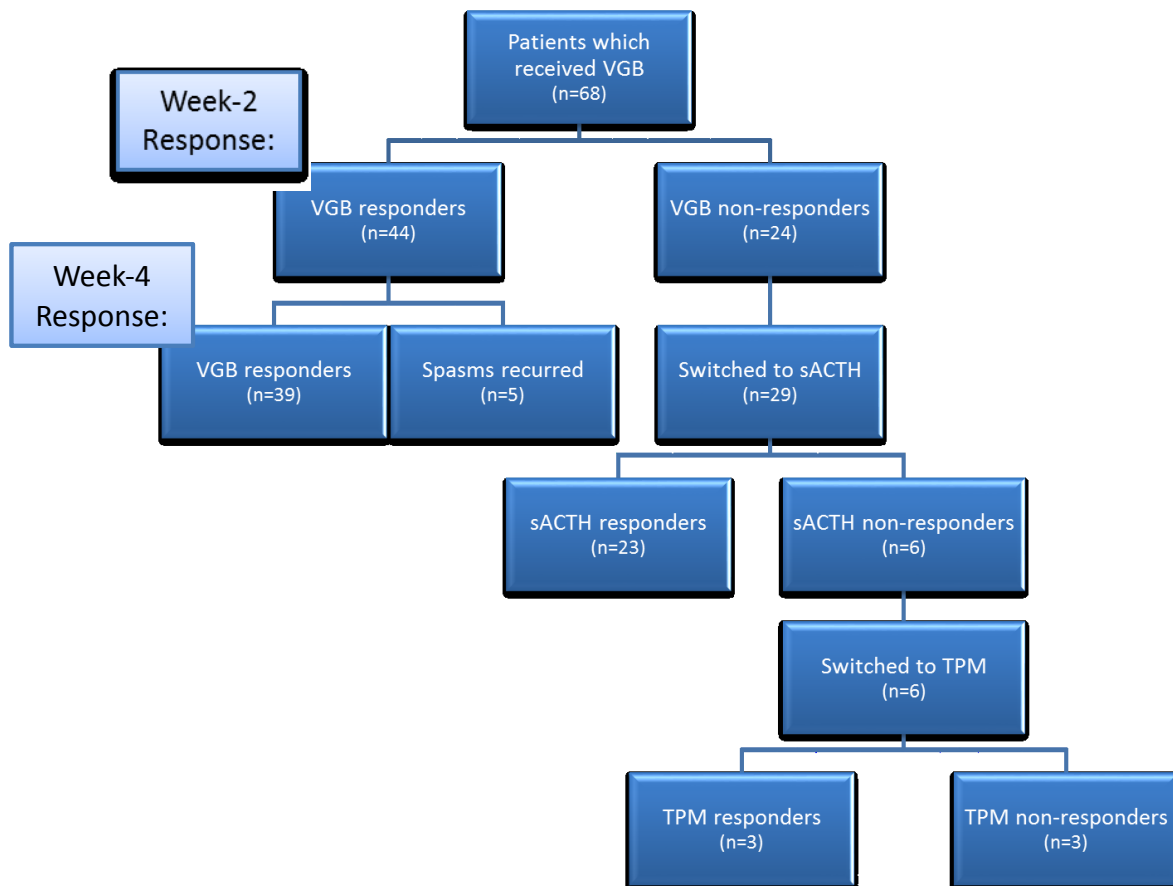


FIGURE 2.

Assessment and follow-up analysis of the 39 VGB-only treated patients; 36 were eligible for analysis. One patient had a hypsarrhythmia relapse at the visit 5 (1 year) follow up.

