



HAL
open science

**Prise en charge de l'état de mal épileptique focal en
réanimation pédiatrique, étude rétrospective,
descriptive, monocentrique**

Justine Miguel

► **To cite this version:**

Justine Miguel. Prise en charge de l'état de mal épileptique focal en réanimation pédiatrique, étude rétrospective, descriptive, monocentrique. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-04042832

HAL Id: hal-04042832

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042832>

Submitted on 23 Mar 2023

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du Troisième Cycle de Médecine Spécialisée

Par

Justine MIGUEL

Le lundi 26 octobre 2020

Prise en charge de l'état de mal épileptique focal en réanimation pédiatrique, étude rétrospective, descriptive, monocentrique

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur C. SCHWEITZER	Président du Jury
Monsieur le Professeur F. FEILLET	Juge
Madame le Professeur L. TYVAERT	Juge
Madame le Docteur H. VINCENT	Juge
Monsieur le Docteur A. WIEDEMANN	Directeur de Thèse



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Pr Antoine KIMMOUN
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESim : Pr Stéphane ZUILY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI
Etudiant : Mme Audrey MOUGEL

Chargés de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT

Présidente du Conseil de la Pédagogie : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Gilbert FAURE - Alain LE FAOU - Thierry MAY Patrick NETTER - Luc PICARD - François PLENAT - Paul VERT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –

Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY –

Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR –

Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT –

Professeur Guillaume VOGIN

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY –
Professeur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

5^e sous-section : (*Médecine d'urgence*)

Professeur Tahar CHOUIHED

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLÉ

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –
Professeur Yves JUILLIÈRE -

Professeur Batic POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWÈGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3° sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET -
Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU

2° sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

66° Section : PHYSIOLOGIE

Professeur Nguyen TRAN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53° Section, 3° sous-section : (Médecine générale)

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2° sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN –

Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

2° sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN (stagiaire)

2° sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : (*Immunologie*)

Docteure Alice AARNINK

4° sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD (stagiaire)

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI

3° sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : (*Neurochirurgie*)

Docteur Fabien RECH

3° sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Docteur Thomas SCHWITZER

4° sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Docteur Fabienne ROUYER-LIGIER (stagiaire)

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Anthony LOPEZ

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1° sous-section : (*Pédiatrie*)

Docteure Cécile POCHON (stagiaire)

4° sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

63^e Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE (stagiaire)

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Docteur Cédric BERBE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical
Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président du jury

Monsieur le Professeur Cyril SCHWEITZER

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier de Pédiatrie

Nous vous sommes très reconnaissantes d'avoir accepté de présider notre travail de thèse.

Nous vous remercions pour votre bienveillance, tout au long de notre internat.

Merci pour vos conseils et votre investissement dans l'établissement de nos projets futurs.

Nous vous exprimons ici notre reconnaissance et notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur François FEILLET

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier de Pédiatrie

Nous vous sommes très reconnaissantes d'avoir accepté de juger notre travail de thèse.

Nous vous remercions de nous faire l'honneur d'apporter vos connaissances à la critique de
notre travail.

Nous vous remercions pour l'enseignement apporté au cours de notre formation.

Nous vous exprimons ici notre reconnaissance et notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Madame le Professeur Louise TYVAERT

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier de Neurologie

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites de juger notre travail.

Nous vous remercions pour votre collaboration avec l'équipe de neuro-pédiatrie, et les précieux enseignements qui en découlent.

Nous avons eu la chance au cours de notre internat de travailler au sein de votre équipe, et nous vous remercions pour cette expérience si enrichissante.

Nous vous exprimons ici notre reconnaissance et notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Madame le Docteur Hélène Vincent

Docteur en Pédiatrie

Chère Hélène,

Un grand merci d'avoir accepté de m'épauler dans ce travail de thèse.

Merci pour ta disponibilité et tes précieux conseils.

Pour ta passion communicative de la neuropédiatrie.

C'est avec grand plaisir que je rejoindrai votre équipe prochainement !

A notre Maître et Directeur de Thèse

Monsieur le Docteur Arnaud WIEDEMANN

Docteur en Pédiatrie

Cher Arnaud,

Un immense merci pour avoir dirigé ce travail de thèse,
Ce fût un grand plaisir de travailler avec toi sur ce sujet tellement passionnant.
Merci pour ta patience, ta confiance, ta disponibilité et ton écoute, à chacune des étapes de ce
travail.

Un grand merci pour tout ce que tu m'as apporté au cours de mon semestre en réanimation
pédiatrique,
Pour tes précieux enseignements,
Pour ton humour,
Ton humilité,
Tes phrases cultes
Et pour ta bienveillance à mon égard.

Je te remercie très sincèrement et espère avoir l'occasion de continuer à dissenter sur tout un
tas de sujets de neuro-réanimation pédiatrique !

A mes collègues

A toute l'équipe de neurologie pédiatrique du CHU de Nancy,

A Calina, merci pour ta patience et ta gentillesse. Pour tout ce que tu m'as appris au cours de mon internat, pour ta passion de l'EEG néonatal. Un grand merci pour m'avoir permis de mener à bien mon mémoire de DES. Et pour le temps consacré à la relecture de cet article.

C'est un immense plaisir de rejoindre ton équipe !

A toutes les électro-girls, et Rajah, pour votre accueil, votre amour des EEG bien faits, et votre bonne humeur. Je me réjouis de revenir travailler à vos côtés.

A Barbara, pour ton enseignement au cours de l'internat. Et pour ton aide si précieuse dans l'élaboration de cet article.

A Catherine, pour ta gentillesse, et toutes les choses apprises au cours de mon internat.

A Dominique, pour votre bienveillance, et vos précieux enseignements.

Au Professeur Emmanuel Raffo, pour vos précieux enseignements au cours de mes premiers semestres.

A tous mes co-internes,

Sylvie F, nous n'étions encore qu'externes quand tout a commencé... merci pour tous ces stages ensemble ! Entre rigueur et éclat de rire, ce fût un réel plaisir de travailler avec toi.

Laura, probablement la plus belle rencontre de mon semestre en médecine infantile !

A tous mes co-internes de la maternité, Clémence, Marie E, Marie B, Marie-Cécile, Ghofrane, Laurélia, Claire.

A mes co-internes de réanimation, Léa, Sylvie, Constance, Sofia, pour leurs éclats de rire et de pleurs qui me manquent tellement.

A tous mes co-internes de neurologie, pour leur accueil dans ce monde d'adulte.

Anne-Charlotte, quel plaisir de devenir collègues prochainement!

Aux internes de pédiatrie, avec qui j'ai eu le plaisir d'échanger au cours de mon internat, **Marie-Sophie, Marie-Eve, Inès, Nathalie, Alizée...**

A toutes l'équipe médicale et paramédicale de la pédiatrie de Metz,

Pour votre accueil si chaleureux, et pour m'avoir épaulée dans mes tout premiers pas d'interne.

A toute l'équipe de médecine infantile,

A Émeline, pour ton enseignement et ta rigueur, mais également ta patience et ton écoute au cours de ces 6 mois.

A Anne-Charlotte, Claire, Chloé, pour toutes les choses apprises, et pour votre soutien.

Au Docteur Claire Bilbaut, pour ta passion tellement communicative de la neuropédiatrie.

Aux docteurs Lebon-Labich, Chardon, Houriez, Lemarié, Hennequin, pour votre accueil si chaleureux. Pour la découverte du monde de la pédiatrie libérale. Ce fût un immense plaisir d'apprendre à vos côtés.

A toutes l'équipe médicale et paramédicale du service d'onco-hématologie,

Pour votre accueil si familial, votre gentillesse, votre enseignement tant sur le plan médical que personnel, et pour votre folie.

A Ludo et Marie, pour votre enseignement, votre humilité et votre humanité... « vous êtes les docteurs dont chaque enfant rêve ».

A Emily, pour ton enseignement précieux dans ce monde si particulier de la néonatalogie. Pour ta gentillesse et ton humanité.

Au Professeur Marie Machouard, pour votre implication auprès des étudiants. Votre disponibilité et vos précieux conseils.

A toute l'équipe médicale et paramédicale des urgences pédiatriques,

Pour vos précieux enseignements au cours des gardes, toujours dans la joie et la bonne humeur.

A Mathilde, pour ta bienveillance, et pour toutes les soirées statistiques que tu as dû subir dans l'ombre de l'élaboration de ce travail.

A toute l'équipe médicale et paramédicale de la réanimation pédiatrique,

Pour toutes les choses que vous m'avez apprises, pour votre rigueur et votre bon sens, vos phrases mémorables et votre comique de répétition... Ce sera toujours un plaisir de recroiser votre chemin.

A Nathan, pour ta précieuse relecture de l'article, et ta faculté à soulever les questions « qui fâchent ».

A toute l'équipe de neurologie adulte,

A l'équipe médicale et paramédicale d'épileptologie, pour votre passion et votre rigueur, et votre enseignement si précieux.

A l'équipe médicale et paramédicale de neurovasculaire, pour votre accueil dans ce monde des grands, et votre enseignement si enrichissant.

Au plaisir futur d'échanger avec vous.

Aux docteurs Gebhard et Picard, pour m'avoir confiées les clés du cabinet qui m'a vue grandir à l'occasion de mes premiers remplacements...

A mes amis

Mélanie, Benoît, pour tous ces bons moments à vos côtés, votre soutien sans faille... is there a reason why you are so exceptional?

Anne et Paul, pour tous les supers moments en votre compagnie, et toutes les soirées vin.

Marie et Simon, pour votre bienveillance, les soirées jeux, et tous les bons moments à venir.

Anne-Catherine, Charly, Julie-Anne, Philippe, Mathieu, Anaïs, pour votre folie, les agréables soirées en votre compagnie...

Anaïs et Alexis, parcequ'on se sent juste bien quand on est avec vous.

Mathilde, JD, pour votre passion communicative pour le Bourgogne.

Pierre et Laura, pour votre folie, et les batailles de Nerf.

Ma femme, pour toutes ces années danse. Et les long-métrages de notre enfance.

Julie, parce que toi, tu comprends, pourquoi 2000kms de voiture pour partir en vacances, et pourquoi pas en avion.

Oriane, même si ces moments sont rares, c'est toujours un plaisir de te revoir.

A mes amis de voyage,

Marlène and Thomas, to all the good memories together, your unfailing friendship despite the distance: tack så mycket.

Hayley and Ian, for your perfect british accent and all the good times together: thank you really much.

Belle, por nos ter transmitido o amor da cultura Brasileira, todos esses momentos de intercâmbio internacional, e por viajar 8000 kilometros so para nosso casamento: muita obrigada.

A ma famille

A mes parents, pour votre soutien sans faille durant toutes ces années. Pour m’ avoir aidée à me construire, et à devenir celle que je suis aujourd’hui. Pour la fierté dans vos yeux, la plus belle des récompenses.

A mes grands-parents,

Mamie, Papi, pour votre soutien pendant toutes ces années. Votre patience. Et votre indispensable contribution dans la relecture de ce travail, à la chasse aux fautes d’ orthographe.

Avozinha, Avozinho, por me ter transmitido o valor do trabalho. Para o seu amor, sua generosidade e seu apoio indispensável.

A ma petite soeur Amélie, pour nos souvenirs d’ enfance. Ton mauvais caractère qui cache un coeur en or. Pour ton soutien malgré tout.

A Alex, pour avoir rejoint la famille, ta simplicité et ta bonne humeur.

Pour toujours vous inviter à la maison les soirs où il faut avancer la thèse.

A mon petit frère Léo, pour ta spontanéité, tes dessins trop mignons. Pour avoir été le premier enfant de 3 ans à aimer jouer “aux gestes de secours”.

A Olivier, Florence, Ninon, pour votre soutien, votre générosité, et les week-ends décompression luxembourgeois.

Au reste de la famille Munier: Francine, Roger, Cécile, Patrick, Loïc, Hugo, pour votre soutien, et ces précieux moments ressourçants en famille.

E toda a família do meu pai: Fatima, Jean-Paul, Muriel, Arsenio, Manuela, Gabriel, Ariadne, Sandra, João-Andre, Izabella, João, para o toque Português essencial para minha vida.

A toute ma belle-famille, pour votre accueil chaleureux au sein de votre famille depuis toutes ces années.

A tout ceux qui ne sont plus là, Mémère-Marie, Vovô, Marc, Françoise, Tia Arminda, Tio Arthur, Karim, pour veiller sur moi depuis là haut...

A mon mari, Valentin, l'amour de ma vie.

Pour ton amour et ton soutien,

Pour me faire rire au quotidien.

Pour ta patience, ta confiance,

Ton sourire qui illumine ma vie.

Pour ta tendresse, et ta folie...

Pour tous nos grands voyages... et tous les petits bonheurs du quotidien.

Parce que quoiqu'il arrive, à tes côtés, tout ira bien.

Parce que je ne pourrai jamais écrire à quel point je t'aime.

J'ai hâte d'écrire la suite de notre histoire...

A ceux que j'oublie...

Aux enfants.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABBREVIATIONS	23
INTRODUCTION	24
1. Généralité	24
2. Définitions.....	24
2.1. La crise d'épilepsie.....	24
2.2. L'état de mal épileptique.....	25
2.2.1. L'état de mal tonico-clonique généralisé	25
2.2.2. L'état de mal épileptique focal.....	25
2.2.3. L'état de mal absence.....	25
2.2.4. L'état de mal réfractaire	26
3. Étiologies.....	26
4. Physiopathologie	26
4.1. Le neurone.....	26
4.1.1. Le potentiel de repos	27
4.1.2. Le potentiel d'action.....	28
4.1.3. La conduction nerveuse et la transmission synaptique	28
4.2. Mécanismes conduisant à la crise d'épilepsie (et à sa prolongation).....	30
4.3. Mécanismes conduisant à l'apparition des séquelles	31
4.4. Variété des séquelles possibles	32
5. Diagnostic de l'EME focal.....	32
5.1. Présentations cliniques	32
5.2. Apport de l'électro-encéphalogramme (EEG)	33
5.2.1. Principe de l'EEG.....	33
5.2.2. L'EEG standard.....	34
5.2.3. Intérêt du monitoring continu.....	37
5.2.4. Spécificités concernant l'EEG en réanimation.....	38
5.3. Diagnostic étiologique.....	40
6. La prise en charge	40
6.1. Traitement étiologique	40
6.2. L'arsenal thérapeutique	40

6.2.1. Modulation des canaux ioniques	41
6.2.2. Renforcement des mécanismes inhibiteurs de la neurotransmission	42
6.2.3. Atténuation des mécanismes excitateurs de la neurotransmission.....	44
6.2.4. Nouveaux mécanismes	44
6.3. Les recommandations de prises en charge	45
6.3.1. L'EMETCG.....	45
6.3.2. L'état de mal focal.....	46
SITUATION DU PROBLEME ET BUT DE L'ETUDE	47
1. Objectif de l'étude	47
ARTICLE SOUMIS	48
Abstract	49
Introduction	50
Material and methods	51
Subjects	51
Focal status epilepticus data	51
Good outcomes.....	51
Statistical analysis	52
Results	53
Baseline characteristics (Table 1)	53
Status epilepticus characteristics (Table 1 and Table 3)	53
Outcomes at 6 months (Table 2)	54
Outcomes at one-year (Table 2).....	54
Status management in PICU (Table 3).....	54
Discussion	56
Conclusion.....	59
Bibliography.....	60
Tables	64
DISCUSSION ET PERSPECTIVES	67
CONCLUSION.....	73
BIBLIOGRPAHIE	74

LISTE DES ABBREVIATIONS

AMM : autorisation de mise sur le marché

AMPA : alpha-amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate

BAV : bloc atrio-ventriculaire

ECG : électrocardiogramme

EEG : électroencéphalogramme

EME : état de mal épileptique

EMETCG : état de mal épileptique tonico-clonique généralisé

EMG : électromyogramme

GABA : gamma-amino-butyrique acide

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

INTRODUCTION

1. Généralité

L'état de mal épileptique (EME) représente une urgence neurologique fréquente en pédiatrie dont l'incidence est estimée entre 6 et 40 cas pour 100 000 enfants par an, tout type d'EME confondu^{1 2}. C'est donc un motif d'entrée fréquent en réanimation pédiatrique. Parmi ces EME, l'incidence des épisodes focaux est plus difficile à estimer et représenterait 25 à 50% des cas^{1 3}.

L'EME représente une urgence diagnostique et thérapeutique dans la mesure où il engage le pronostic vital et/ou fonctionnel du patient. En effet, la persistance de la décharge épileptique au sein du cortex provoque rapidement des modifications à la fois systémiques et cérébrales susceptibles d'induire des lésions neuronales pouvant être irréversibles. Dans l'EME généralisé la mortalité est estimée entre 3 et 7.5% des cas chez l'enfant^{4 5}.

Le pronostic des EME focaux est plus difficile à estimer et est plus variable. Il dépend à la fois de son étiologie, de la zone corticale impliquée, du type de crise et de sa durée, ainsi que de l'âge de l'enfant. En fonction de ces différents critères, les séquelles peuvent être diverses et plus ou moins lourdes : déficit neurologique focal (moteur, sensitif, sensoriel...), détérioration cognitive, apparition ou aggravation d'une maladie épileptique pré-existante...⁶⁻⁹

Le pronostic fonctionnel est de ce fait difficile à évaluer en raison de la difficulté à faire la part des choses entre les lésions induites par l'EME lui-même, et celles liées à sa cause.

2. Définitions

2.1. La crise d'épilepsie

Une crise d'épilepsie est définie comme un ensemble de manifestations cliniques paroxystiques imprévisibles et transitoires résultant de l'hyperactivité paroxystique d'un réseau de neurones corticaux (ou cortico-sous-corticaux) et de son éventuelle propagation. Elle peut être dite « généralisée » lorsque la décharge intéresse d'emblée des réseaux corticaux bilatéraux, ou « focale » lorsque la décharge intéresse une partie limitée du cortex¹⁰.

2.2. L'état de mal épileptique

L'EME se définit comme une crise épileptique qui persiste pendant un temps donné, ou qui se répète à des intervalles suffisamment brefs, pour créer une condition épileptique stable et durable. On en distingue plusieurs types, définis ci-dessous.

2.2.1. L'état de mal tonico-clonique généralisé

L'état de mal épileptique tonico-clonique généralisé (EMETCG), décrit comme le plus « spectaculaire », mais aussi le mieux connu, est défini par une crise généralisée dont les manifestations motrices se prolongent au-delà de cinq minutes, ou par des crises qui se répètent à des intervalles brefs sans reprise de conscience intercritique. La notion de crise généralisée implique que la décharge intéresse des réseaux corticaux bilatéraux étendus.⁹

2.2.2. L'état de mal épileptique focal

Quand la décharge intéresse une partie limitée du cortex, l'état de mal peut avoir une présentation moins bruyante. Les symptômes moteurs peuvent par exemple concerner une seule partie du corps. Mais on note également des manifestations plus frustes selon la zone impliquée, par exemple des troubles du comportement, une confusion, une aphasie, des hallucinations.... A son extrême, on peut voir une absence de manifestations cliniques, on parle alors de crise infra-clinique.

On distingue deux types d'état de mal focaux selon qu'il y ait un trouble de la conscience associé ou non :

- L'état de mal épileptique focal (moteur ou non) avec troubles de la conscience, qui est défini par une crise qui se prolonge au-delà de 10 minutes, ou par des crises qui se répètent à des intervalles brefs sans reprise de conscience intercritique.
- L'état de mal épileptique focal (moteur ou non) sans altération de conscience, qui se définit comme une crise se prolongeant au-delà de 10 à 15 minutes.⁹

2.2.3. L'état de mal absence

L'état de mal absence est défini comme une crise à type d'altération de la conscience isolée, sans manifestation motrice, et se prolongeant plus de 10 à 15 minutes.⁹

2.2.4. L'état de mal réfractaire

L'état de mal réfractaire est défini comme la persistance de l'état de mal, clinique ou électrique malgré deux lignes thérapeutiques différentes et bien conduites de médicaments antiépileptiques recommandés.

3. Étiologies

Les étiologies des états de mal sont variées. Ils peuvent survenir chez un enfant sans antécédents médicaux et être liés à une condition transitoire comme un désordre hydro-électrolytique, une prise de toxique, une fièvre ou une infection du système nerveux central. Ces étiologies représenteraient environ de 20% à 50% des cas.

L'état de mal, en particulier focal, peut également être lié à l'existence d'une lésion cérébrale, qu'elle soit de nature tumorale, traumatique, vasculaire, malformative, auto-immune ou infectieuse, ce qui représenterait environ 15% des cas. Il peut aussi s'inscrire dans l'évolution d'une maladie épileptique sous-jacente, quelle qu'en soit l'étiologie, en présence ou non d'un facteur déclenchant (50 à 60% des cas). Enfin, dans 10 à 20% des cas, la cause peut rester inconnue.^{4 9}

4. Physiopathologie

4.1. Le neurone

Le neurone constitue l'unité fonctionnelle du système nerveux central, dont le rôle est d'acheminer et de traiter les informations en provenance de l'environnement ou d'autres cellules de l'organisme. Un neurone a deux principales propriétés physiologiques :

_ l'excitabilité qui représente sa capacité à convertir une stimulation en influx nerveux, sous forme de potentiel d'action

_ et la conduction nerveuse ou capacité à transmettre cet influx nerveux.

Pour se faire, chaque neurone est constitué d'un corps cellulaire, ou soma et de deux types de prolongements : un axone, unique, qui conduit le potentiel d'action de manière centrifuge, et les dendrites qui le conduisent de manière centripète.¹¹

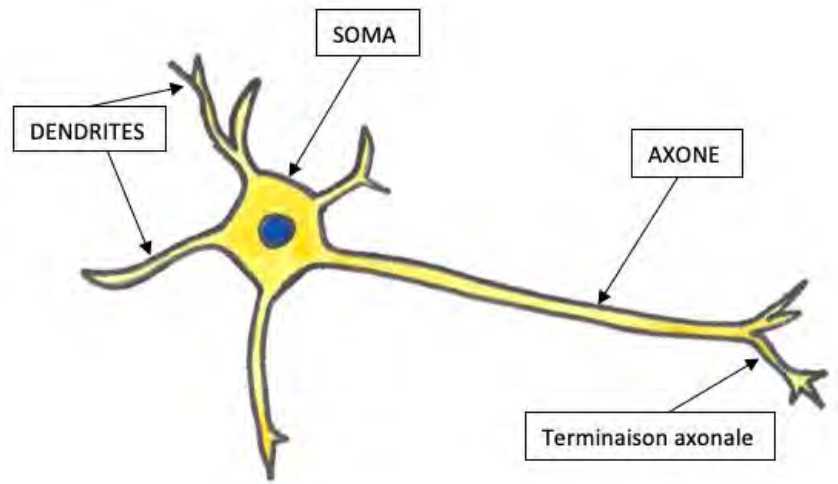


Schéma n°1 : Le neurone, (J. Miguel ©)

4.1.1. Le potentiel de repos

Au repos, il existe une différence de potentiel négative entre la face intracellulaire de la membrane du neurone et sa face extracellulaire, appelée potentiel de repos. Ce potentiel est lié à une différence de concentration en ions entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule.

Divers mécanismes concourent au maintien de ce potentiel de repos grâce à la présence de canaux et de pompes ioniques, qui permettent la modulation des gradients électriques et chimiques générés par les ions autour de la membrane¹¹.

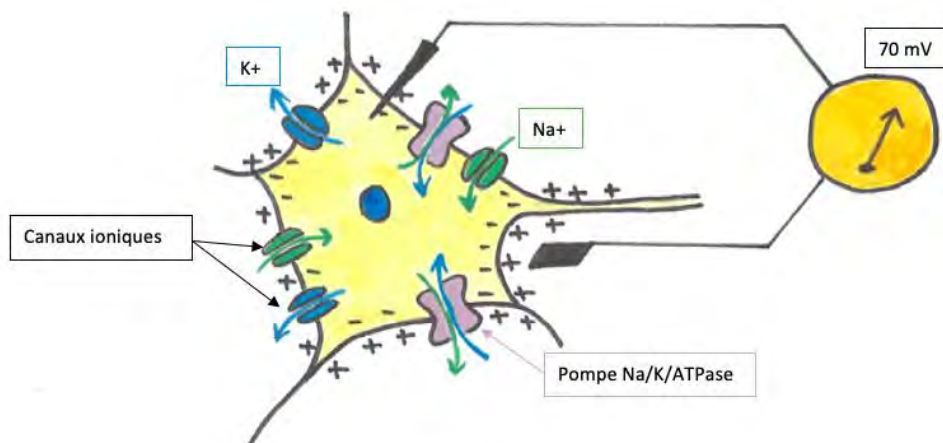


Schéma n°2 : Maintien du potentiel d'action grâce aux canaux ioniques et aux pompes Na/K/ATPase, (J Miguel©, d'après « de la physiologie à l'exploration fonctionnelle, 3ème édition 11)

4.1.2. Le potentiel d'action

Les différents messages en provenance de l'extérieur, ou des cellules environnantes vont venir stimuler le neurone. Si la stimulation est d'intensité suffisante, le potentiel membranaire peut s'inverser et générer un potentiel d'action. Cette variation de potentiel membranaire est liée à l'ouverture des canaux ioniques (sodiques et potassiques). Les canaux sodiques, après leur ouverture, vont rapidement se refermer et s'inactiver transitoirement.

Ceci explique que la génération du potentiel d'action soit suivie d'une période réfractaire brève pendant laquelle le neurone est « inactivable »¹¹.

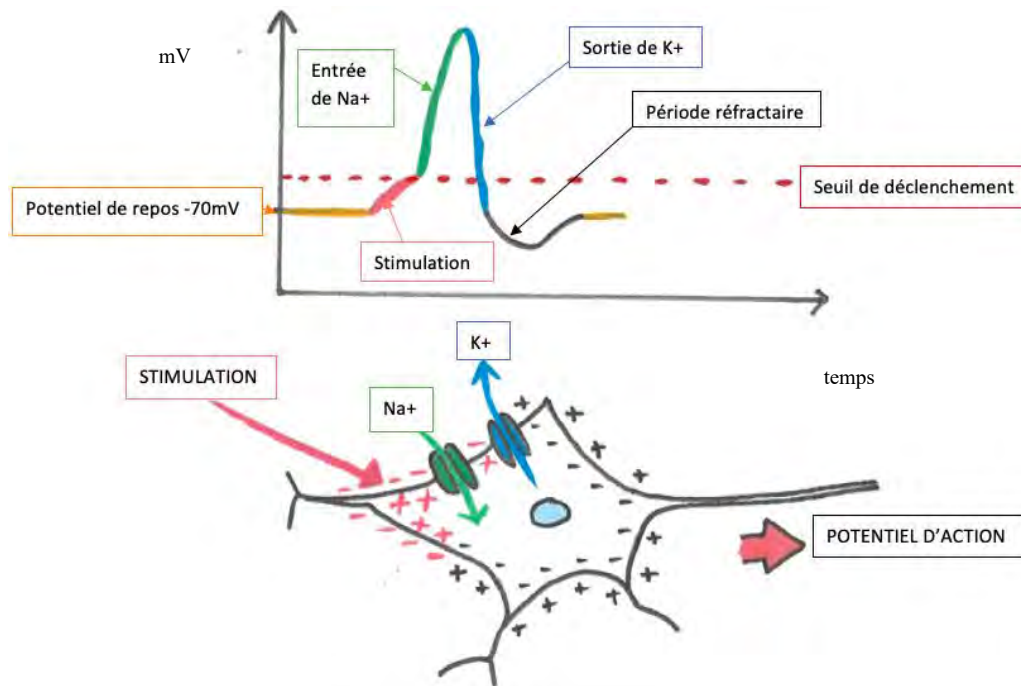


Schéma n°3 : Génération du potentiel d'action, (J Miguel©)

Stimulation d'intensité suffisante pour dépasser le seuil de déclenchement, ouverture des canaux ioniques, entrée de sodium, sortie de potassium et inversion du potentiel membranaire générant le potentiel d'action

4.1.3. La conduction nerveuse et la transmission synaptique

Le potentiel d'action est ensuite conduit le long de l'axone, puis transmis à un deuxième neurone par l'intermédiaire de la synapse. La transmission du signal à ce niveau n'est plus électrique mais chimique, par l'intermédiaire des neurotransmetteurs.

Il existe plusieurs neurotransmetteurs qui peuvent être soit inhibiteurs, soit excitateurs, ou les deux. Parmi les neurotransmetteurs inhibiteurs, on peut citer l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et la glycine. Le glutamate et l'aspartate constituent eux les principaux

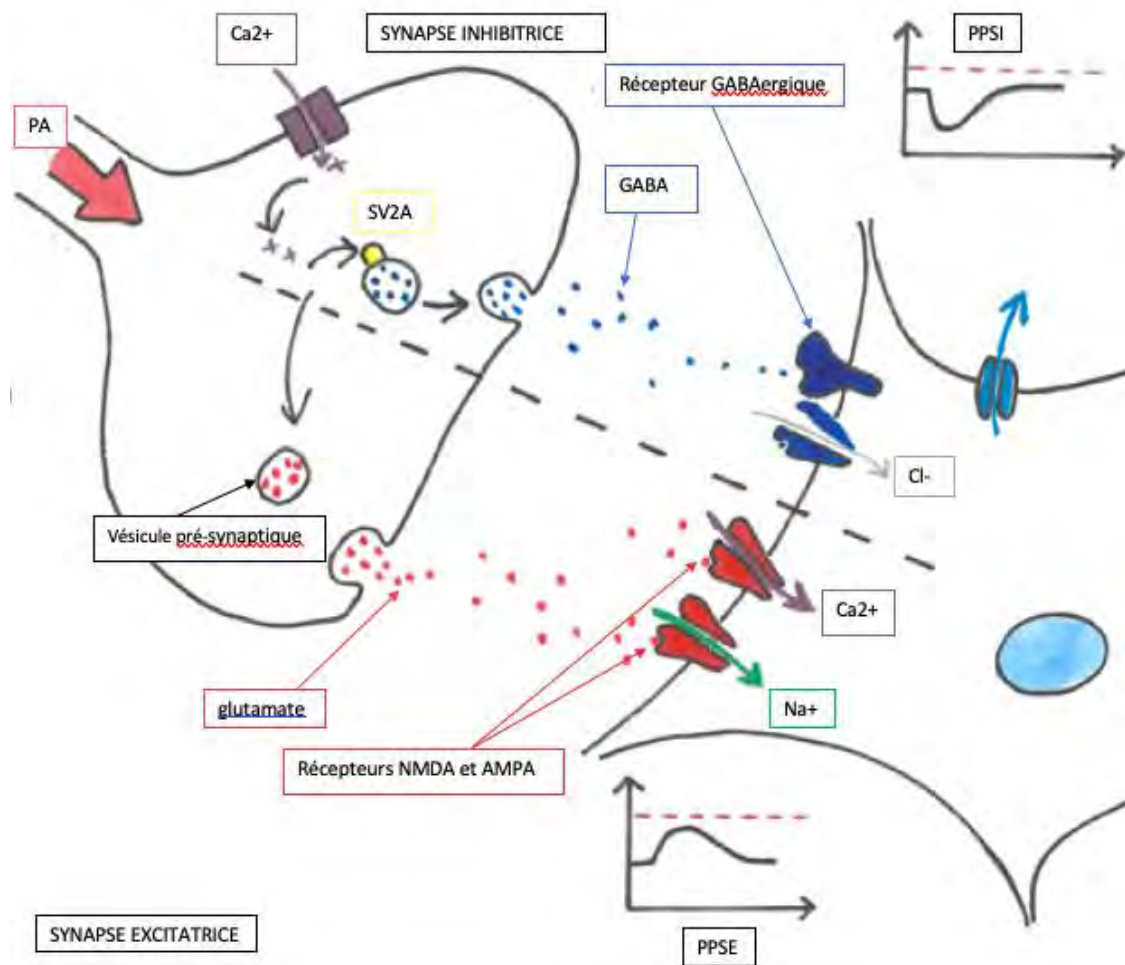
neurotransmetteurs excitateurs, avec l'acétylcholine. Les amines comme l'adrénaline, la dopamine ou la noradrénaline peuvent quant à elles être inhibitrices ou excitatrices, tout comme la sérotonine¹¹.

Schématiquement, la transmission synaptique peut se décomposer en plusieurs étapes :

- Dans un premier temps, l'arrivée du potentiel d'action au niveau de la terminaison pré-synaptique entraîne l'ouverture de canaux ioniques et l'entrée de calcium dans la cellule.
- L'augmentation de la concentration de calcium intracellulaire va ensuite activer une cascade de réactions ayant pour résultat la libération du neurotransmetteur dans la fente synaptique.
- Le neurotransmetteur se fixe ensuite sur un récepteur au niveau de la membrane post-synaptique. Ceci entraîne alors l'ouverture des canaux ioniques et la modification du potentiel membranaire du deuxième neurone. Il existe plusieurs types de récepteurs. Nous citerons les récepteurs GABAergiques, inhibiteurs, et les récepteurs NMDA et AMPA, excitateurs.
- Le neurotransmetteur doit ensuite être éliminé de la fente synaptique. Il est soit dégradé par des enzymes, soit recapté au niveau présynaptique pour être réutilisé (schéma n°4).

On distingue deux types de synapses :

- Les synapses excitatrices, médiées par des canaux sodiques ou calciques (activés par des récepteurs de type NMDA ou AMPA), qui génèrent un potentiel post-synaptique excitateur.
- Les synapse inhibitrices, médiées par les canaux potassiques ou chlorures (activés notamment par des récepteurs au GABA), qui génèrent un potentiel post-synaptique inhibiteur. 11



Schéman⁴ : Arrivée du potentiel d'action au niveau de la terminaison pré-synaptique, entrée du calcium, cascade d'activation, libération des neurotransmetteurs : (J. Miguel)

- GABA pour la synapse inhibitrice, génération d'un PPSI (potentiel post-synaptique inhibiteur)
- glutamate se fixant sur les récepteurs NMDA et AMPA, génération d'un PPSE (potentiel post-synaptique exciteur) pour la synapse excitatrice

4.2. Mécanismes conduisant à la crise d'épilepsie (et à sa prolongation)

Une crise d'épilepsie correspond à une activité électrique anormalement élevée d'un ensemble de neurones du cortex cérébral. Les neurones deviennent alors hypersynchrones et hyperexcitables. Une stimulation n'entraîne plus un potentiel d'action mais une succession de potentiels d'action, sans période de repos.

Cette hyperexcitabilité peut être liée à des conséquences multiples isolées ou associées : à des modifications des concentrations ioniques extra ou intracellulaires, à une activation des canaux ioniques, des neurotransmetteurs, des modifications des enzymes les dégradant ou de leurs récepteurs, de la membrane elle-même ou des différentes molécules impliquées dans les cascades de réactions.

La décharge peut être généralisée (intéresser d'emblée des réseaux corticaux bilatéraux) ou être focale (délimitée à une zone du cortex). Quand elle est focale, la décharge peut se propager de proche en proche et atteindre progressivement d'autres zones, voir se généraliser à l'ensemble du cortex.

La mise en place de la crise d'épilepsie provoque elle-même des modifications biochimiques au niveau cérébral, responsable d'un déséquilibre entre les mécanismes inhibiteurs et excitateurs. Au fur et à mesure que la crise se prolonge, on voit apparaître des modifications dans le fonctionnement des différentes étapes de la neurotransmission. Ce qui explique notamment la sensibilité aux différents médicaments en fonction de la durée de l'état de mal, et la difficulté croissante à contrôler l'état de mal à mesure que sa durée augmente. On note par exemple une diminution de la densité des récepteurs GABA au niveau de la synapse, du fait de leur internalisation progressive dans les neurones. On note au contraire une accumulation des récepteurs NMDA et AMPA. Certaines études estiment qu'après 1 heure d'évolution de l'EME, la densité des récepteurs GABA serait réduite d'environ 50% et celle des récepteurs NMDA augmentée de 38%¹². C'est l'un des mécanismes qui expliquerait la réduction de la réponse aux benzodiazépines avec le temps et la nécessité de recourir à d'autres lignes thérapeutiques.

4.3. Mécanismes conduisant à l'apparition des séquelles

Dans un premier temps on note donc une augmentation majeure du métabolisme cérébral du fait de l'intensité de la décharge neuronale qui se prolonge. L'homéostasie cérébrale est initialement maintenue grâce à des mécanismes compensateurs permettant de faire face à cette demande énergétique considérable en augmentant l'oxygénation et le débit sanguin cérébral et en activant le système adrénérgique. On note donc une augmentation de la ventilation minute, une élévation de la pression artérielle associée à une tachycardie, une vasoconstriction périphérique et une vasodilatation cérébrale. S'y associent une hyperglycémie, une élévation de la température corporelle, une hypersalivation et des sueurs. Pour l'état de mal généralisé, cette phase serait de l'ordre de 30 minutes avant que les mécanismes compensateurs ne soient dépassés¹². On comprend bien que cette durée est plus difficile à estimer pour un état de mal focal, où la surface corticale impliquée, et donc la demande énergétique, est variable.

La deuxième phase correspond au dépassement de ces mécanismes compensateurs. On note alors un dysfonctionnement de l'autorégulation cérébrale, le débit sanguin cérébral

diminue et la pression intracrânienne augmente. En parallèle la pression artérielle diminue et la ventilation minute également. Il y a donc une inadéquation entre les besoins et les apports en oxygène, responsable d'une souffrance cérébrale pouvant aller vers l'ischémie. La mise en jeu du métabolisme anaérobie pour faire face à cette demande énergétique va également induire la production de lactate et aboutir à l'instauration d'une acidose lactique. En cas de manifestations motrices, l'apparition d'une rhabdomyolyse induit également des troubles métaboliques et l'apparition d'une fièvre.

Si l'hypoxie cérébrale induite par la convulsion en elle-même semble insuffisante pour expliquer l'apparition de lésions cérébrales, la présence d'autres facteurs comme l'hypotension, les troubles glycémiques, l'acidémie et la fièvre y contribuent également.¹²

Enfin, la cause de l'EME et les effets secondaires des thérapeutiques mises en place sont aussi à considérer parmi les mécanismes qui concourent à l'apparition des séquelles⁷.

4.4. Variété des séquelles possibles

A la phase aiguë, l'instabilité hémodynamique et les défaillances d'organes (engendrés à la fois par l'EME, sa cause et les effets secondaires des thérapeutiques) peuvent donc être source de séquelles variées : complications cardiaques, respiratoires, rénales etc...

L'installation de lésions cérébrales peut être à l'origine de déficits neurologiques focaux divers : moteurs, sensitifs, langagiers, sensoriels. On peut également noter des troubles du comportement, des troubles cognitifs, des troubles du neuro-développement, ou l'entrée dans une maladie épileptique. Ces séquelles peuvent évidemment s'associer à des degrés variés, jusqu'à être responsables d'un polyhandicap.^{6 7 13 14}.

5. Diagnostic de l'EME focal

5.1. Présentations cliniques

La difficulté diagnostic de l'état de mal épileptique focal résulte de la diversité des présentations cliniques possibles, selon la zone corticale impliquée.

Il peut se présenter sous la forme de manifestations motrices focales, limitées à une partie du corps plus ou moins étendue selon la zone corticale impliquée. On peut observer des manifestations cloniques, toniques, ou simplement un déficit moteur focal. Les diagnostics différentiels évoqués vont alors de l'accident vasculaire cérébral, aux mouvements anormaux de nature non épileptique.

Un état de mal focal pourra également être évoqué devant des troubles du comportement, une fluctuation de la conscience, des manifestations auditives, visuelles, sensitives, olfactives, gustatives ou phasiques prolongées (après avoir éliminé une cause vasculaire).

5.2. Apport de l'électro-encéphalogramme (EEG)

Devant ces manifestations cliniques variées, l'EEG constitue l'outil diagnostic essentiel. Il est d'ailleurs indiqué devant tout syndrome confusionnel d'étiologie non évidente, ou persistant après une crise d'épilepsie, à la recherche d'un EME généralisé ou focal non convulsif. Il est aussi indiqué devant toute manifestation neurologique centrale dont l'origine n'apparaît pas clairement identifiée, ou dont l'étiologie est susceptible de se compliquer d'un EME.⁹

5.2.1. Principe de l'EEG

L'EEG permet d'enregistrer l'activité électrique cérébrale à l'aide d'électrodes placées sur le cuir chevelu. Les différences des potentiels s'exerçant sur les dendrites des neurones au niveau du cortex se comportent comme des dipôles électriques, qui lorsqu'ils se synchronisent génèrent un champ électrique. C'est ce champ électrique qui est recueilli lors de l'enregistrement EEG. Plusieurs paramètres sont nécessaires à un enregistrement de bonne qualité (schéma n°6).

L'intensité de ce signal étant très faible, de l'ordre du microvolt, il doit être amplifié. Afin de ne recueillir que le signal en provenance de l'activité cérébrale et de le différencier du signal du bruit environnement, il doit également être filtré. La qualité de l'amplificateur et des différents types de filtre constitue donc un élément essentiel.

Pour qu'une activité puisse être recueillie à la surface du scalp, il faut ensuite qu'elle concerne suffisamment de dipôles synchronisés (de l'ordre de 6 à 10cm²), orientés perpendiculairement à l'électrode de recueil et suffisamment proches. Des activités intéressant un trop petit nombre de neurones ou en profondeur ne seront donc pas enregistrées.

Enfin le signal est également filtré par les tissus qui s'interposent entre le neurone et l'électrode (peau, tissu sous cutané, os, méninges) et le choix des électrodes et la qualité de leur mise en place est essentielle.¹¹

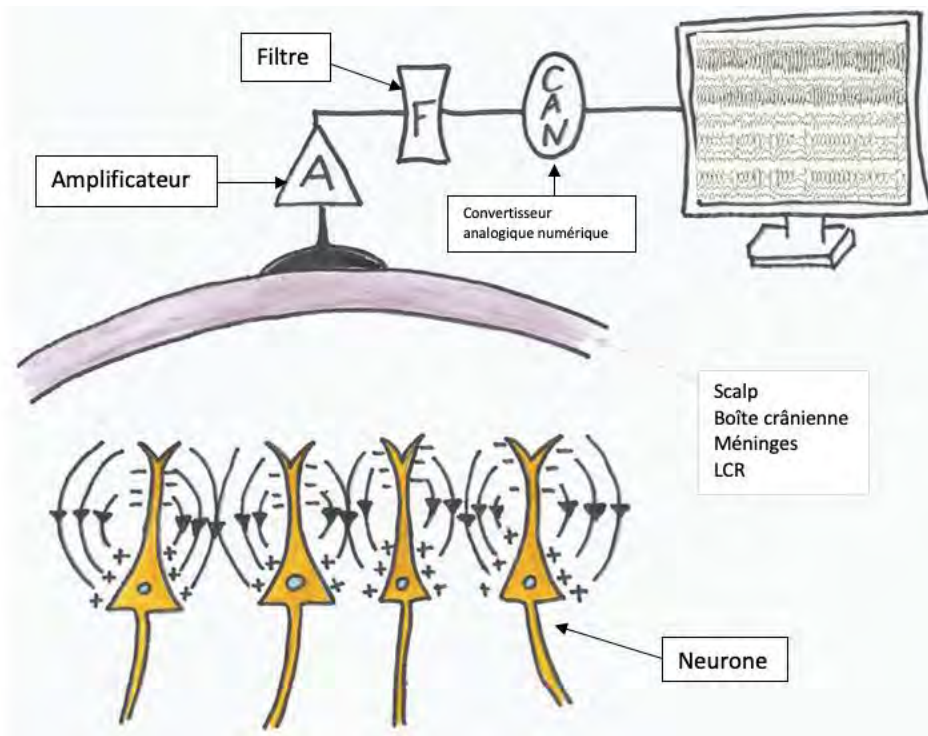


Schéma n°6 : recueil du signal électrique par une électrode placée sur le scalp, amplification, filtrage, conversion numérique
(J. Miguel, d'après « de la physiologie à l'exploration fonctionnelle, 3^{ème} édition

5.2.2. L'EEG standard

Pour la réalisation d'un EEG standard un certain nombre d'électrodes (en général 21) sont positionnées sur le scalp, selon une position bien définie (schéma n°7), ainsi que des électrodes de recueil du signal ECG, EMG et de la respiration.

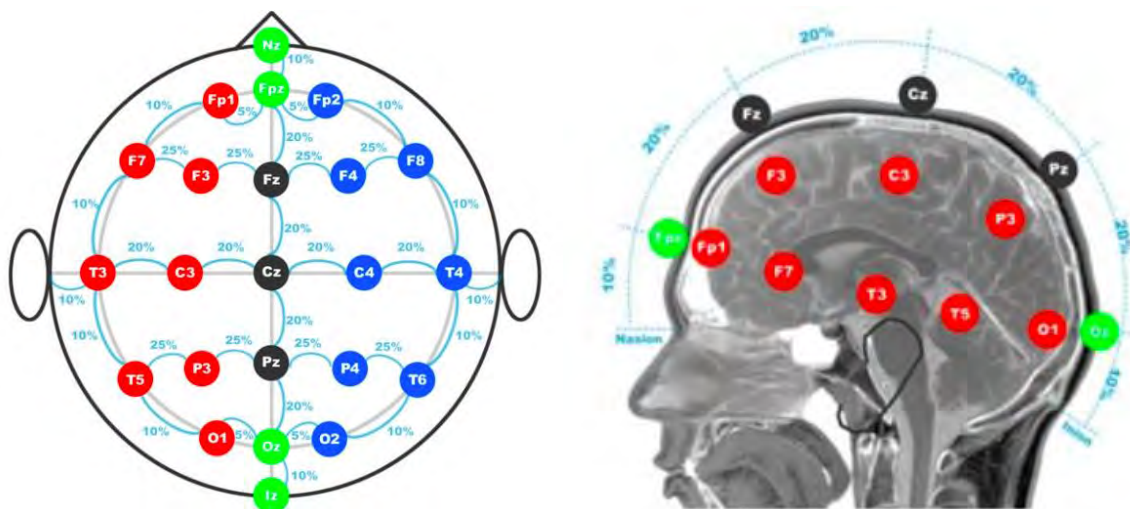


Schéma n°7: Positionnement des 21 électrodes sur le scalp selon le système 10/20

D'après 10/20 system positioning manual, Trans Cranial Technologies Ltd, 2410 Fortis Tower, 77-79 Gloucester Road, Wanchai, Hong Kon

On analyse premièrement le rythme de fond : sa continuité, son amplitude, sa fréquence, sa répartition dans l'espace, sa modulation dans le temps selon les différents stades de vigilance et la présence des éléments physiologiques attendus pour l'âge.

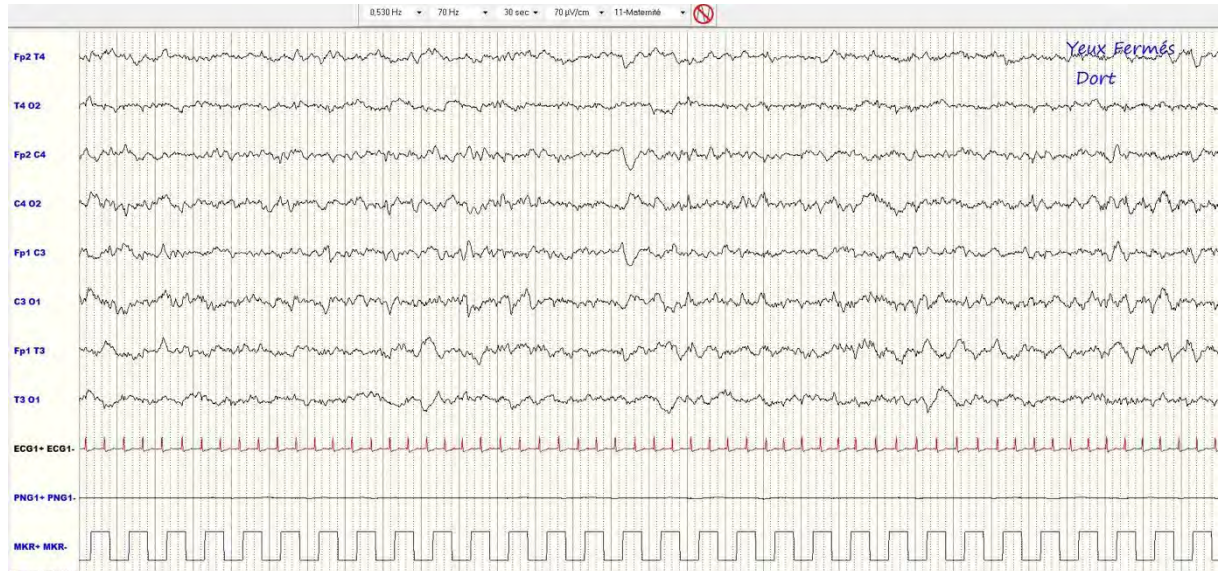


Figure n°8 : Activité de fond de sommeil calme chez un nourrisson de 1 mois né à terme, tracé continue avec présence des figures physiologiques : encoches frontales et dysrythmies lentes antérieures, d'après archives CHRU Nancy

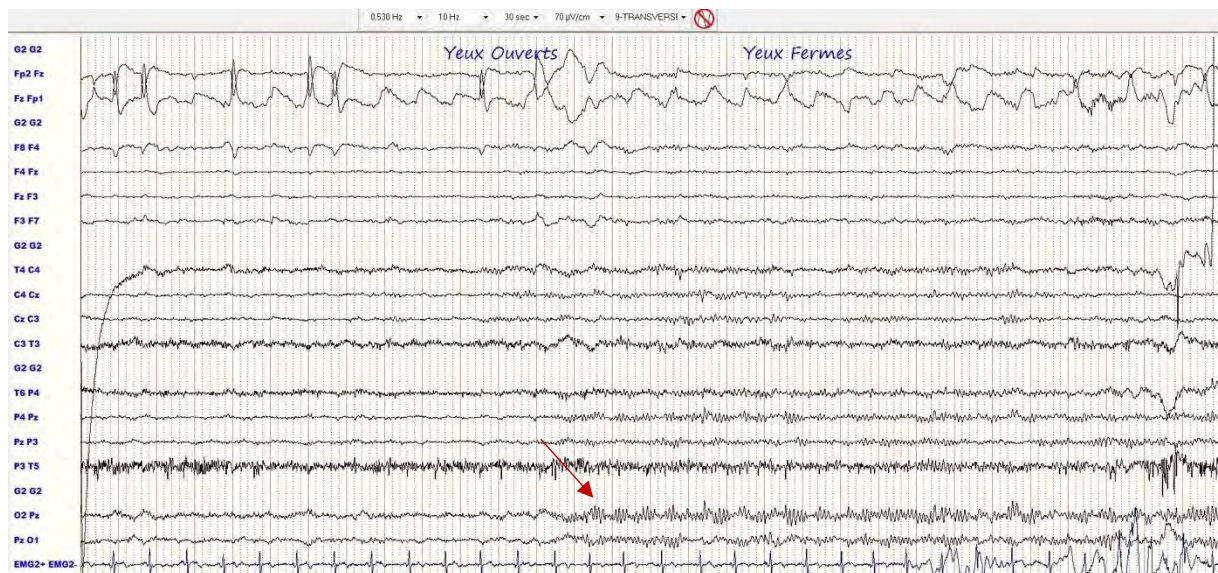


Figure n°9 : Activité de fond chez un adolescent de 12 ans : rythme de fond alpha physiologique postérieur, symétrique, modulé et réactif à l'ouverture des yeux, D'après archives CHRU Nancy

On analyse ensuite les éléments surajoutés : les paroxysmes témoignant de l’hyperexcitabilité neuronale et la présence ou non de crise. Chez l’enfant, un enregistrement vidéo concomitant est systématique, permettant une analyse sémiologique plus fine en cas de crises ou de mouvements anormaux.

L’enregistrement est réalisé sur 30 à 60 minutes et constitue donc une photographie à un instant donné permettant de répondre à un certain nombre de questions. Il permet notamment de confirmer l’état de mal focal quand la présentation clinique n’est pas évidente, d’en préciser la topographie, d’apporter éventuellement des éléments pouvant en orienter le diagnostic étiologique et de suivre son évolution à l’aide d’examen successifs.

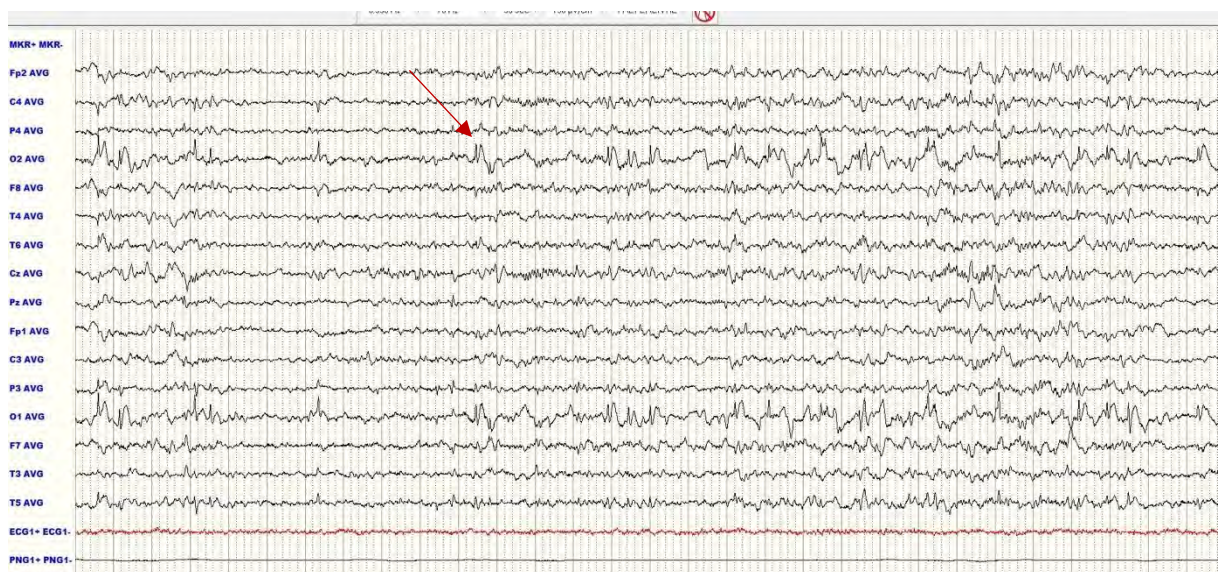


Figure n°10 : Exemple de paroxysmes : pointes ondes bi-occipitales, D’après archives CHRU de Nancy



Figure n°11 : Exemple de crise focale : décharge de pointe rythmique centrales droites, D’après CHRU de Nancy

5.2.3. Intérêt du monitoring continu

Lorsqu'un enregistrement prolongé est nécessaire, un EEG continu peut être mis en place. Du fait du plus petit nombre d'électrodes (en général 9) l'analyse spatiale est moins précise pour ce type d'enregistrement, mais permet néanmoins d'analyser l'organisation de l'activité de fond. Ce type d'enregistrement est extrêmement utile en réanimation car il permet de monitorer les crises en continu, et notamment les crises infra-cliniques ou paucisymptomatiques, fréquentes dans les états de mal focaux. Il permet également d'évaluer en temps réel l'efficacité des thérapeutiques utilisées et de monitorer la profondeur de la sédation.^{15 16} La plupart des machines permettent l'analyse standard du tracé, mais permettent également un tracé dit compressé, permettant une analyse rapide et non experte (figure n°12).

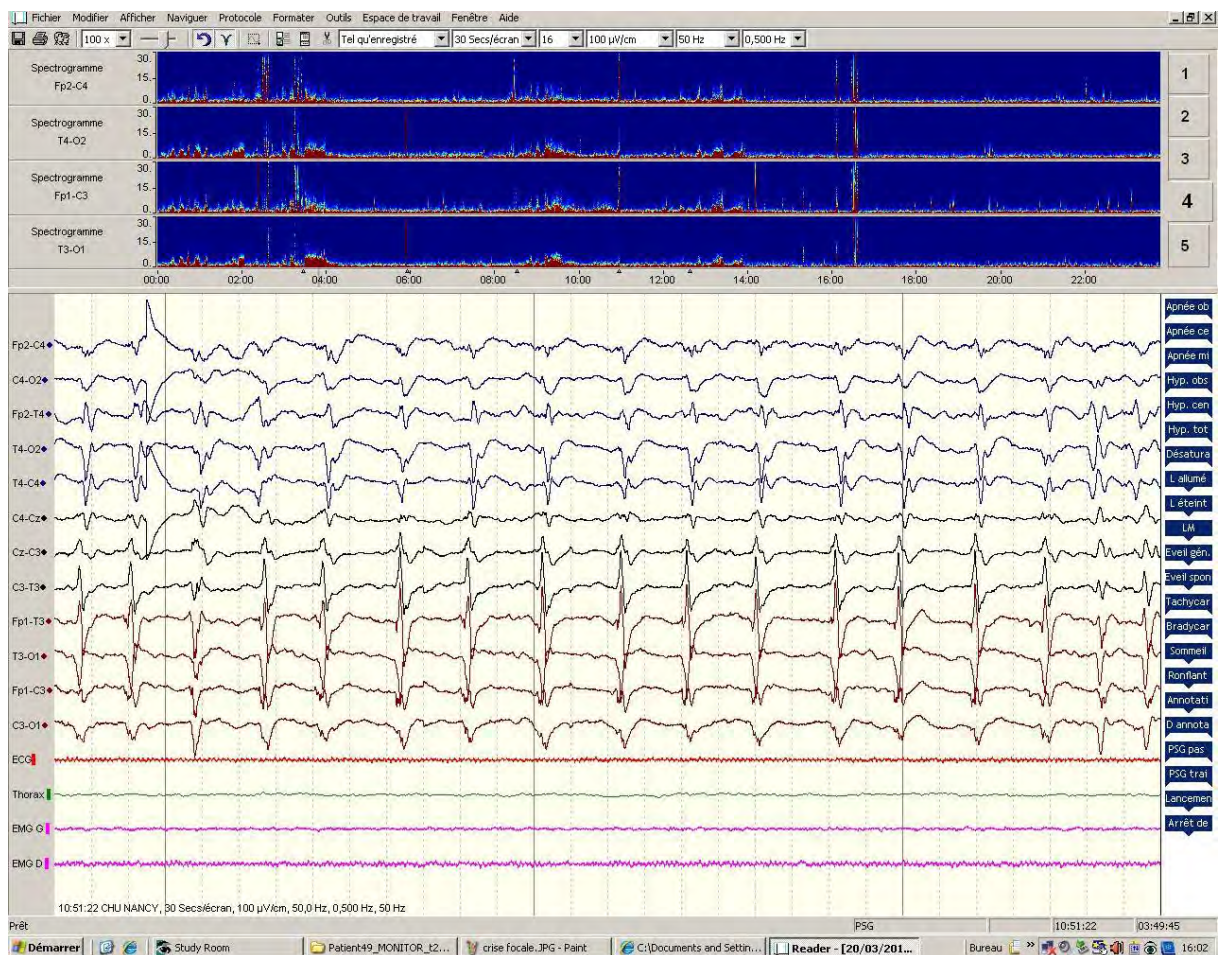


Figure n°12 : EEG continu, en haut analyse spectrale condensée du tracé, en bas tracé électroencéphalographique brut, D'après archives CHRU de Nancy

5.2.4. Spécificités concernant l'EEG en réanimation

L'EME nécessite souvent une prise en charge dans un service de soins critiques, et certaines précautions sont donc nécessaires quant à la réalisation et à l'interprétation de l'EEG.

Si les appareils d'enregistrement sont de nos jours dotés d'amplificateurs et de filtres de bonne qualité, un soin tout particulier doit être apporté au sein de ces services où le signal peut facilement être parasité par le bruit électrique environnant particulièrement abondant (respirateur, seringues, lit...).



Figure n°13 : D'après J.L Bouriez, DIU de Neurophysiologie clinique, Université de Lille 2019, enregistrement EEG au sein d'un service de réanimation.

La fréquence des lésions du cuir chevelu (intervention neurochirurgicale générant de l'œdème, des cicatrices, escarres...) peut également compliquer la bonne mise en place des électrodes et diminuer la qualité du signal recueilli.

Par ailleurs il est important de noter que de nombreuses thérapeutiques utilisées en réanimation (sédation ou traitement de l'état de mal) ont pour propriété de modifier l'excitabilité neuronale et donc l'activité observée. Il sera important d'en tenir compte lors de l'interprétation du tracé.

Enfin si l'utilisation de l'EEG continu est de nos jours largement répandue dans ce type de service, son interprétation dans l'état de mal focal est plus délicate que dans l'état de mal généralisé et nécessite que le personnel soit formé à l'interprétation de ce type de tracés. Néanmoins, si ces conditions sont respectées, l'EEG reste un examen informatif, facile d'accès, non invasif et pouvant être répété puisqu'il est réalisable au lit du malade.^{16 17 18}

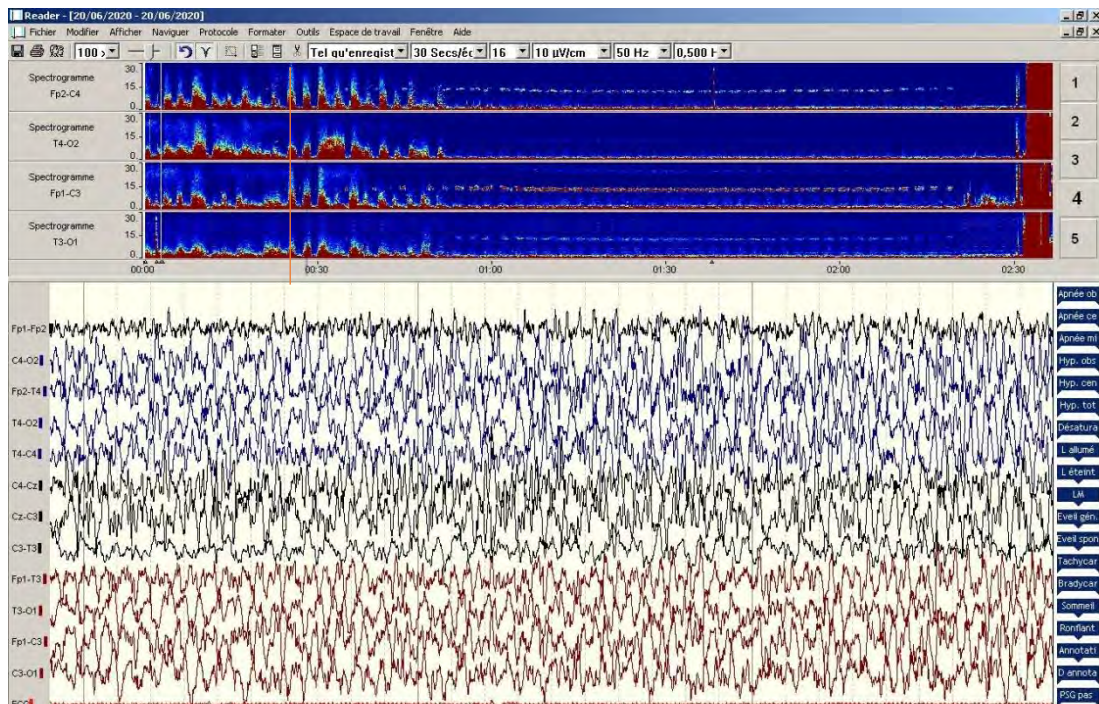


Figure n°14 : Exemple d'une crise généralisée. L'activité électrique sur le tracé électro-encéphalographique brut montre une décharge rythmique généralisée, permettant de poser le diagnostic de crise généralisée. Le logiciel va retranscrire cette décharge sur le tracé spectral par un « pic », permettant une lecture plus facile et sensible des manifestations critiques généralisées dans le temps. D'après archives CHRU de Nancy

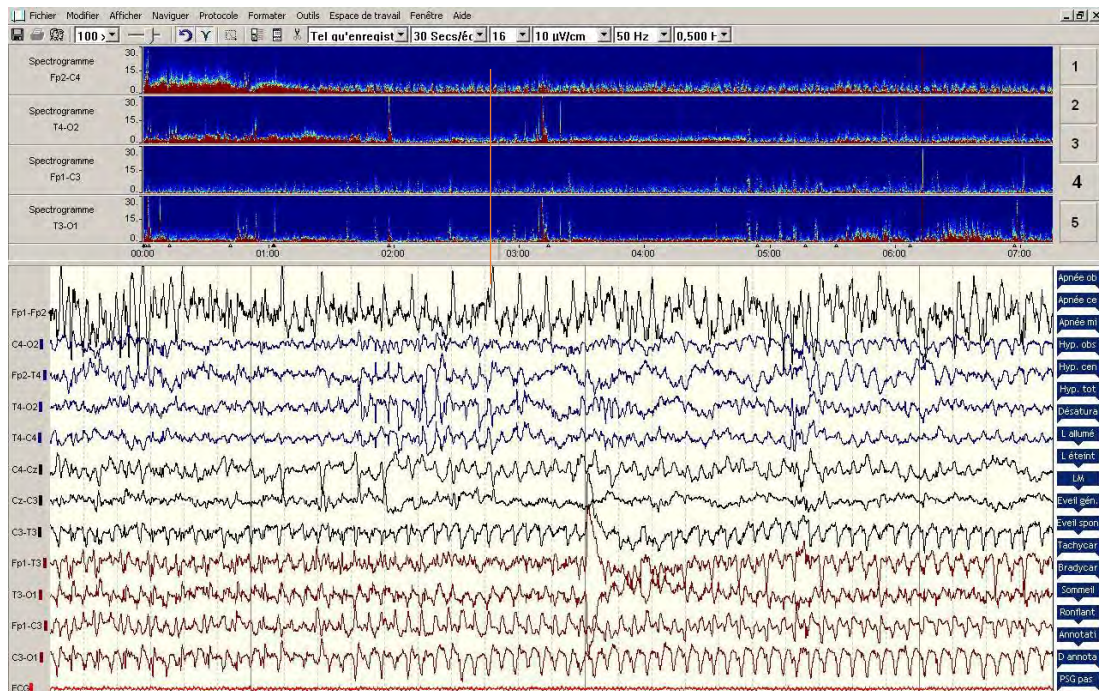


Figure n°15 : Exemple d'une crise focale.

La lecture de l'électro-encéphalogramme montre une activité rythmique focale au niveau de l'hémisphère gauche, traduisant la crise focale. Néanmoins cette activité électrique étant focale et brève, elle ne sera pas traduite par un « pic » sur le tracé condensé. Ceci rend plus complexe la lecture de l'EEG continu et rend indispensable l'apport d'un neuro-pédiatre en réanimation. D'après archives CHRU de Nancy

5.3. Diagnostic étiologique

La reconnaissance de l'état de mal et la mise en place du traitement représentent donc une urgence, mais ne doivent pas faire oublier la démarche étiologique qui doit être conduite dans le même temps.⁹

Différents examens seront réalisés en fonction du contexte clinique. L'imagerie cérébrale est indispensable dans un grand nombre de cas et peut mettre en évidence des lésions de différentes natures : vasculaires, traumatiques, infectieuses, tumorales, malformatives, inflammatoires... Elle permet également d'éliminer une contre-indication à une éventuelle ponction lombaire devant la présence de signes neurologiques focaux. Un trouble métabolique doit également être recherché, ou une intoxication. Une infection peut aussi être à l'origine de l'état de mal. Différents examens peuvent être réalisés selon l'orientation clinique, dont la ponction lombaire.

Si l'état de mal survient chez un enfant épileptique connu, il faut rechercher un facteur déclenchant : infection, douleur, mauvaise observance, en gardant à l'esprit que toutes les autres causes restent possibles chez ces patients. L'état de mal peut aussi être inaugural de l'entrée dans la maladie épileptique, en particulier chez l'enfant, et lorsqu'il se prolonge différents examens peuvent être proposés selon la clinique, notamment sur le plan métabolique, voir génétique.

6. La prise en charge

6.1. Traitement étiologique

Le traitement de la cause doit être mis en place le plus rapidement possible selon le contexte : correction d'un trouble métabolique, antibiothérapie probabiliste, antiviraux, traitement neurochirurgical.

6.2. L'arsenal thérapeutique

Un grand nombre de molécules antiépileptiques sont actuellement disponibles. Leurs modes d'action sont divers, agissant sur chacune des étapes décrites précédemment. Bien que certains médicaments puissent avoir plusieurs modes d'action, il est possible de les regrouper en les classant en 4 catégories¹⁹⁻²¹ :

- les modulateurs des canaux ioniques
- les médicaments renforçant l'inhibition de la neurotransmission

- Les médicaments atténuant l'excitation de la neurotransmission
- Les médicaments intervenant au niveau des protéines des cascades d'activation (« nouveaux mécanismes »).

6.2.1. Modulation des canaux ioniques

L'un des modes d'action possibles des médicaments antiépileptiques est donc l'action directe sur les canaux ioniques voltage-dépendant dont le rôle dans la genèse et le maintien de la crise a été décrit précédemment.

Phénytoïne

La phénytoïne agit principalement comme bloqueur des canaux sodiques. Son délai d'action est de l'ordre de 10 à 30 minutes et sa demi-vie variable chez l'enfant, de l'ordre de 6 à 24h. Son taux plasmatique doit être monitoré afin d'adapter les posologies. Elle est utilisée en intraveineuse dans la prise en charge de l'état de mal. Un relais oral en entretien est possible.

Ses principaux effets secondaires sont les troubles hémodynamiques et de la conduction cardiaque, d'où sa contre-indication en cas de bradycardie ou bloc de conduction sévère. Elle a aussi un effet inducteur enzymatique.¹⁹⁻²¹

Lacosamide

Le lacosamide est un antiépileptique de découverte récente et agissant également par inactivation des canaux sodiques. Son délai d'action est d'environ 1 heure et sa demi-vie 13 heures. Il est disponible par voie intraveineuse ou per-os. Son effet indésirable le plus fréquent est l'apparition de vertiges, céphalées, diplopie. Il peut également engendrer des troubles de la conduction et est contre-indiqué en cas de BAV sévère. Son taux plasmatique n'est habituellement pas surveillé.²¹⁻²³

Carbamazépine

La carbamazépine agit également principalement comme bloqueur des canaux sodiques. Son délai d'action est long de l'ordre de 24h à une semaine et sa demi-vie plasmatique de 12 à 24h. Elle est disponible uniquement per os. Ses principaux effets secondaires sont l'hyponatrémie, l'allergie, les troubles de la conduction et l'atteinte hématologique (leucopénie, thrombopénie). Un BAV ou un antécédent d'hypoplasie

médullaire constitue donc les principales contre-indications et une attention particulière doit être portée aux traitements associés du fait d'un effet inducteur enzymatique. Son taux plasmatique peut également être monitoré.^{19 24}

Oxcarbazépine

L'oxcarbazépine agit également comme bloqueur des canaux sodiques. La demi-vie de son métabolite actif est de 9 heures et son délai d'action long, comme pour la carbamazépine. Elle est disponible uniquement per os. Ses effets secondaires et ses contre-indications sont semblables à celles de la carbamazépine. Son utilisation ne nécessite généralement pas de monitoring du taux plasmatique.^{19 20}

Zonisamide

Le zonisamide agit principalement sur les canaux calciques et sodiques. Sa demi-vie est de 60h. Il est disponible uniquement per os. Ses effets secondaires concernant principalement les réactions allergiques et la formation de lithiases rénales. En dehors de l'allergie, il n'y a pas de contre-indication formelle. Il n'y a pas de monitoring des concentrations plasmatiques.²⁰

6.2.2. Renforcement des mécanismes inhibiteurs de la neurotransmission

Un autre mécanisme d'action classique des médicaments antiépileptiques repose sur le renforcement des mécanismes inhibant la neurotransmission, notamment par l'intermédiaire des récepteurs GABA.¹⁹

Benzodiazépines

Les benzodiazépines agissent principalement comme des agonistes aux récepteurs du GABA. Leur effet est rapide, dans les premières minutes suivant une injection intraveineuse et leur demi-vie variable selon les molécules. Plusieurs molécules sont couramment utilisées dans la prise en charge de l'état de mal : clonazepam, midazolam, diazepam, clobazam, et pouvant être utilisées par voie intraveineuse, per os, intra-rectale et même intra-buccale chez l'enfant. Leurs principaux effets secondaires sont les troubles hémodynamiques, respiratoires et de la conscience ce qui justifie leurs précautions d'emplois.^{19 20}

Phenobarbital

Le phenobarbital est un antiépileptique de 1^{ère} génération de la famille des barbituriques. Il potentialise l'effet inhibiteur du GABA en agissant comme agoniste de ses récepteurs. Sa durée d'action est brève, de l'ordre de 5min et sa demi-vie variable autour de 60h pour une durée d'action d'environ 12h. On l'utilise intraveineux dans l'EME, puis per os en entretien. Le dosage plasmatique doit être monitoré pour en adapter la posologie. Ses effets secondaires sont principalement sédatifs, et hépatiques en cas de terrain sous-jacent. Il faut également tenir compte de son effet inducteur enzymatique sur les médicaments associés¹⁹⁻²¹

Thiopental

Le thiopental est un agent anesthésique de la famille des barbituriques agissant sur les récepteurs GABA. Sa durée d'action est très brève (30sec) pour une durée d'action de 10 à 20 minutes et une demi-vie d'environ 10 heures. Il est indiqué dans l'état de mal réfractaire dans la mesure où son utilisation implique la mise en place d'une ventilation mécanique car c'est un puissant dépresseur respiratoire. Ses principaux effets indésirables sont hémodynamiques et il s'utilise exclusivement par voie intraveineuse.²⁵

Propofol

Le propofol est également un agent anesthésique anticonvulsivant agissant au niveau des récepteurs au GABA. Son délai d'action et sa durée d'action sont similaires à celles du thiopental et sa demi-vie estimée entre 6 et 30h. Il implique également la mise en place d'une ventilation mécanique et la surveillance de ses effets hémodynamiques. Son utilisation prolongée n'est pas recommandée chez l'enfant du fait du risque de syndrome de perfusion au propofol.^{25,26}

Valproate de sodium

Le valproate de sodium est un antiépileptique agissant principalement par renforcement de la transmission GABAergique, bien qu'il ait également une action au niveau des canaux ioniques. Son délai d'action est de l'ordre de l'heure et sa demi-vie de 8 à 16 heures. Il est utilisable per os ou intraveineux et nécessite un monitoring de sa concentration plasmatique. Ses principaux effets secondaires sont principalement digestifs, hépatiques, hématologiques (et tératogènes). Il est donc contre indiqué en cas de pathologie hépatique sous-jacente, de grossesse, ou dans certaines maladies métaboliques mitochondriales et du

cycle de l'urée. Son utilisation nécessite donc quelques précautions lorsque la cause de l'état de mal est inconnue chez l'enfant. ^{19,20}

6.2.3. Atténuation des mécanismes excitateurs de la neurotransmission

Un autre mode d'action des thérapeutiques antiépileptiques est la modulation des mécanismes excitateurs de la neurotransmission, par l'intermédiaire notamment de la voie du glutamate. ¹⁹

Topiramate

Bien que le topiramate possède en réalité plusieurs modes d'action, on peut le ranger dans cette catégorie du fait de son action antagoniste des récepteurs au glutamate. Son délai d'action est long, de plusieurs heures, et sa demi-vie d'environ 24h. Il est disponible uniquement per os et ne nécessite pas de contrôle du taux plasmatique. Les principaux effets secondaires sont psychiatriques et rénaux (lithiases). ^{19,27}

Régime cétogène

Le régime cétogène repose sur la réduction massive des apports en glucides et un apport important de lipides dans le but d'induire la production de corps cétoniques. Là encore ses mécanismes d'action sont multiples. Il agit notamment comme modulateur de la neurotransmission en diminuant l'action du glutamate. Mais il faut aussi prendre en compte l'action anticonvulsivante directe des corps cétoniques, l'augmentation de l'effet GABA, et d'autres mécanismes plus complexes que nous ne détaillerons pas ici. ^{28,29}

6.2.4. Nouveaux mécanismes

Certains nouveaux antiépileptiques agissent sur les protéines pré-synaptiques impliquées dans la libération des neurotransmetteurs, comme la protéine SV2A.

Levetiracetam

Le levetiracetam est un antiépileptique récent dont le mécanisme principal est la liaison à une protéine vésiculaire synaptique impliquée dans les cascades d'action nécessaire à la libération des neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Il est disponible par voie intraveineuse ou per-os et son délai d'action est court lorsqu'il est utilisé par voie intraveineuse (30 min) et sa demi-vie d'environ 6h chez l'enfant.

Ses effets indésirables les plus fréquents sont la somnolence et les troubles du comportement, aucune contre-indication formelle n'est à noter en dehors de l'allergie.^{19,21,30}

6.3. Les recommandations de prises en charge

6.3.1. L'EMETCG

L'état de mal épileptique généralisé est une entité bien connue ayant fait l'objet de nombreuses études. Un algorithme de prise en charge a pu être défini chez l'adulte (figure n°16), dans le but de standardiser sa prise en charge et donc d'en améliorer le pronostic. Des recommandations existent également chez l'enfant, extrapolées des données adultes.

Dans un premier temps ces recommandations nous rappellent que la cause de l'état de mal est à rechercher et à traiter le plus rapidement possible, dans le but d'améliorer le contrôle de l'EME, et d'en réduire les séquelles. Il est également important dès le début de la prise en charge de lutter contre les facteurs d'agression cérébrale (instabilité hémodynamique, troubles ioniques ou glycémiques, hypoxie, hypercapnie...)

Concernant la prise en charge spécifique, le traitement de première ligne fait intervenir une benzodiazépine. Cette molécule est préférentiellement administrée par voie intraveineuse (clonazepam). En l'absence de voie veineuse disponible rapidement, la voie intra-rectale (diazepam) ou la voie intra-buccale (midazolam) doit être utilisée chez l'enfant. En cas d'inefficacité après 5 minutes, il est conseillé de répéter l'administration de benzodiazépine.

Si l'état de mal persiste 5 minutes après la deuxième administration de benzodiazépine, un médicament de deuxième ligne doit être administré parmi phénytoïne, phenobarbital et levetiracetam. L'utilisation du valproate n'est pas recommandée chez l'enfant lorsque la cause de l'état de mal n'est pas connue devant le risque de décompensation d'une maladie du métabolisme sous-jacente. Les posologies sont clairement définies pour chacune de ces molécules. Si les convulsions persistent trente minutes après cette administration, l'état de mal est donc dit réfractaire. A ce stade, chez l'enfant, un autre antiépileptique de deuxième ligne peut être utilisé avant le recours aux anesthésiques généraux en cas d'inefficacité. En cas d'échec il est conseillé de recourir à une anesthésie générale, puis à la kétamine couplée à une benzodiazépine ou au thiopental en cas d'état de mal super-réfractaire.⁹

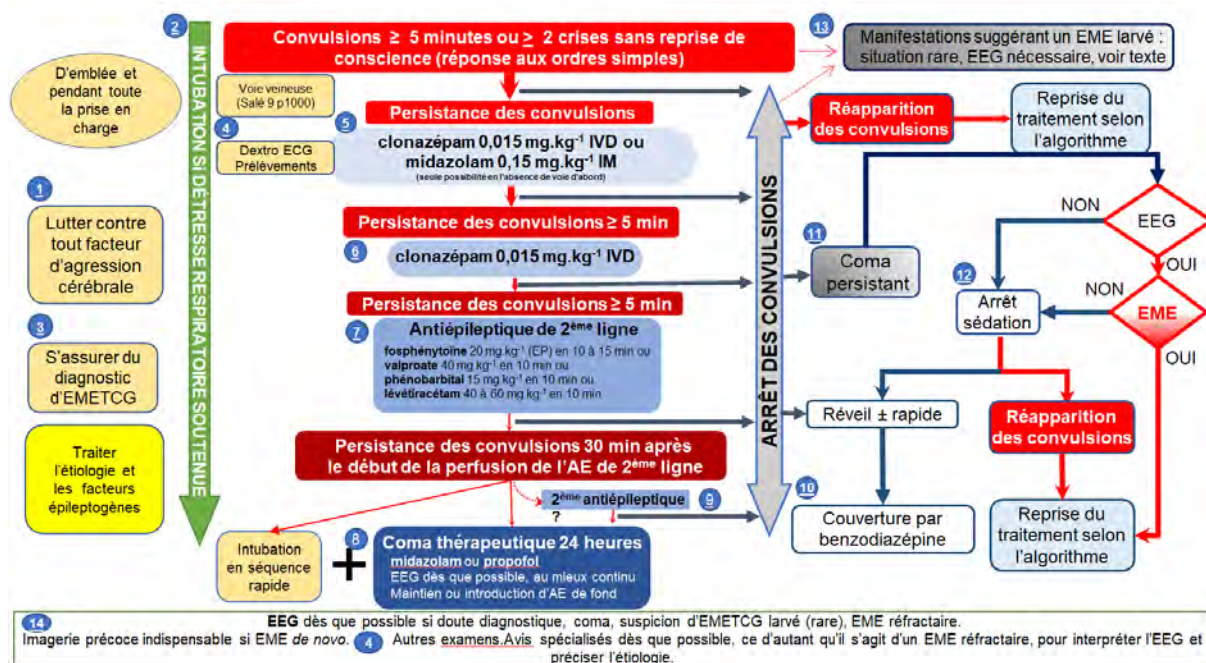


Figure n° 16 : Algorithme de prise en charge d'un patient ayant un EME tonico-clonique généralisé, adulte, non obèse d'après SRLF⁹

6.3.2. L'état de mal focal

Les recommandations actuelles concernant l'état de mal épileptique focal sont mal définies chez l'adulte, comme chez l'enfant. Par analogie avec l'EMETCG, une benzodiazépine est utilisée en première ligne, bien qu'aucune étude randomisée n'ait été réalisée dans ce contexte.

Concernant le traitement de deuxième ligne, la Société de Réanimation de Langue Française recommandait en 2018 chez l'enfant l'utilisation de la phénytoïne, du levetiracetam, du lacosamide, du phenobarbital ou du valproate de sodium – sans supériorité de l'un par rapport aux autres. Ce traitement est à mettre en place « dès que possible, avec le conseil du neurologue » et le délai entre les différentes lignes de traitement n'est pas clairement établi⁹. Par ailleurs, les posologies ne sont pas non plus codifiées et peuvent être modulées en fonction du terrain et du type de crise.

SITUATION DU PROBLEME ET BUT DE L'ETUDE

A la différence de l'EMETCG, il n'existe donc pas de recommandations claires concernant la prise en charge de l'état de mal épileptique focal.

Il existe peu de données dans la littérature à ce sujet chez l'enfant et la plupart des études ne font pas la distinction entre EME généralisé ou focal. La majorité des stratégies proposées pour l'EME focal sont donc extrapolées de la prise en charge des EMETCG, souvent chez l'adulte. La mise en jeu du pronostic vital ou fonctionnel étant variable selon les situations, l'évaluation de la balance bénéfique risque est importante, notamment en cas de recours aux médicaments anesthésiants nécessitant de facto une assistance respiratoire par ventilation mécanique.

D'une manière générale, la diversité des présentations cliniques, des étiologies et du pronostic qui en découle rend difficile l'établissement d'algorithme de prise en charge comme il en existe dans l'EMTCG.

1. Objectif de l'étude

Le but de notre étude est de décrire la prise en charge et le devenir de patients de moins de 18 ans admis en réanimation pédiatrique pour un EME focal.

Nous étudierons les caractéristiques épidémiologiques de ces patients, la présentation clinique et électrique de l'état de mal, leur étiologie et leur prise en charge thérapeutique. Nous nous intéresserons également à leur devenir neurologique à moyen terme (6 et 12 mois) et à la recherche d'éléments concernant leur pronostic fonctionnel.

ARTICLE SOUMIS

Persistence of EEG Abnormalities 96 hours After Care of Focal Status Epilepticus is Associated with more Frequent Seizure 6 Months Later

Justine Miguel MD^{a,*}, Hélène Vincent MD^a, Nathan Giroux MD^b, Valentin Hess MD^a, Calina Todosi MD^a, Barbara Girard MD^c, Noel Boussard MD^b, Cyril Schweitzer MD PhD^{b,d}, Louise Tyvaert MD PhD^e, Arnaud Wiedemann MD MSc^{b,f}.

Affiliations:

- a. Pediatric Unit, University Children's Hospital, CHU Brabois, Vandoeuvre les Nancy, France
- b. Pediatric Intensive Care Unit, University Children's Hospital, CHU Brabois, Vandoeuvre les Nancy, France
- c. Children Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Institut R egional de R eadaptation, Flavigny sur Moselle, France
- d. Université de Lorraine, CNRS, LCPME, F-54000 Nancy, France
- e. Department of Neurology, CHU de Nancy, Centre de Recherche en Automatique de Nancy, CRAN-CNRS UMR 7039 University of Lorraine, Nancy, France.
- f. INSERM UMRS 1256 NGERE, National Center of Inborn Errors of Metabolism, University of Lorraine, Vandoeuvre-les-Nancy F-54000, France.

Corresponding author: Justine Miguel. Children's Hospital, Pediatric Unit, C.H.R.U. Nancy, 54500 Vandoeuvre-Les-Nancy, France, [j.miguel@chru-nancy.fr], +33 3 83 15 50 85

ABSTRACT

Background: Focal status epilepticus is a frequent reason of admission in Pediatric Intensive Care Unit (PICU). Its prognosis remains unclear. Diagnosis can be complicated due to the variety of clinical presentations. If treatments are the same as in generalized status epilepticus, optimal posology and timing of introduction remain undetermined. We aimed to describe the clinical and electrophysiological presentation of a cohort of children. We also considered their outcomes, to underline potential prognosis factors.

Methods: Retrospective data were collected from children admitted for a focal status epilepticus in our PICU from January 2015 to March 2020. We collected baseline characteristics, clinical and electrophysiological presentation of the status and its management. Data about the outcomes at 6 months and one year were also collected. We defined a good outcome as a seizure frequency less than monthly, 6 months after the initial hospitalization.

Results: Thirty-eight episodes of focal status epilepticus were evaluated. Sixteen patients were boys. Sixteen patients had pre-existing epilepsy. The median age was 16.5 months. Twenty-six patients had a continuous EEG monitoring of which 15 had subclinical seizures. After 6 months of follow-up, 59% of the patients underwent a seizure frequency greater than one per month, considered as a bad outcome. Fewer pattern of cerebral damage in the standard EEG performed in the first 96 hours of management was significantly associated with a better outcome ($p=0.024$). Trend to a lower number of treatment lines to control the status ($p=0.085$) and less treatment associations at PICU discharge ($p=0.001$) was in favor of a good prognosis at 6 months. Spasticity was more frequent at six months follow-up in the bad prognosis group ($p=0.028$) whereas food autonomy was more frequent in the good prognosis group ($p=0.005$).

Conclusion: A normal background activity in the EEG performed at 96 hours after the beginning of the management of a focal status epilepticus in children is associated with a better outcome. These data are in favor of being more aggressive in the management of a focal type of status epilepticus. EEG monitoring may help the intensive care medical doctors in its management, provided a good training of focal seizure identification. Nevertheless, further studies are needed to determine the best way to manage a focal epilepticus status in children.

INTRODUCTION

Status epilepticus is a frequent cause of hospitalization in Pediatric Intensive Care Unit (PICU), with 6 to 40 cases/100000 children per year^{1,2}. Focal status represent 25 to 50% of them³. Generalized status epilepticus is well known and easier to recognize. Its management is an emergency, as it is a life-threatening condition. Many studies have been conducted, and guidelines are now well documented, in adults and children⁴.

Focal status epilepticus is defined as focal seizure lasting more than 10 minutes when loss of awareness is associated, 10 to 15 minutes without loss of awareness, or by recurrent seizures without awareness recovery⁴. Clinical presentations are numerous due to the large variety of cortical areas engaged: focal motor symptoms, behavioral disorders, disturbances of consciousness, sensorial manifestations and much more. Various etiologies lead to several clinical presentations, which contribute to a difficult diagnosis. Because of all these parameters, the prognosis of these patients remains unclear. Very few data are available regarding the functional prognosis in children⁵⁻⁷.

There are no guidelines about the appropriated management of focal status. Based on a “better prognosis” than generalized crisis and a debate about the benefit risk balance, especially in case of preserved consciousness, treatments are commonly less aggressive than in generalized status. Treatments used are the same, but timing of introduction and posology are provided to neurologist discretion, which lead to a huge heterogeneity in focal status management.

Electroencephalography (EEG), in particular a continuous monitoring, has a significant role in its management. In 2016, the American Clinical Neurophysiology Society edited some indications of continuous EEG monitoring in Intensive Care Unit. They include persistence of altered mental status following a clinical seizure, continuous intravenous antiepileptic drug administration, altered mental status or the presence of movements or autonomic disturbances that may represent seizures⁸. Quantitative EEG may be helpful, as it allows a fast evaluation of the brain electric activity. Although it requires a training to analyze raw EEG or the quantitative tracing in order to optimize patients’ management⁹.

In our study we describe the management of a cohort of children admitted in a regional multidisciplinary tertiary level PICU for focal status epilepticus and their outcomes. We described the clinical and electrical characteristics of the status, their etiologies and management, in order to underline associated prognosis factors.

MATERIAL AND METHODS

Subjects

We conducted a retrospective study in a regional multidisciplinary tertiary level PICU of 14 beds in France. All children, under 18 years old, who presented a focal status epilepticus between January 2015 and March 2020 were included. Focal status epilepticus was defined as a focal epileptic seizure for more than 10 minutes, or by recurrent seizures without awareness recovering. Patients with controlled focal status epilepticus before PICU admission and with generalized status epilepticus were excluded. Diagnosis of focal status epilepticus was based on clinical or electroencephalographic signs. Data were retrospectively collected using patient's medical care records. Baseline characteristics such as age, gender, medical history and treatment were collected. Approval from the institutional review board was obtained.

Focal status epilepticus data

Characteristics of the status such as potential trigger, etiology, type and duration were collected. We also collected EEGs data (iterative and continuous monitoring) and brain imagery. Timing of EEG realization was noted. Standard EEG were recorded using Micromed Quickbrain EEG amplifier and System Plus Evolution Software©. EEG continuous monitoring using NicoletOne monitor V5 and Healthcare software Study Room Crise©. All EEGs were reviewed and compared with the original reports. Treatment data (number of lines, type of molecule and timing of administration) were collected. Data about hospitalization were also collected.

Good outcomes

For the prognosis assessment, patients were classified as “good outcomes” or “bad outcomes”. We considered a “good outcome” in case of seizure frequency lower than one per month at 6 months of follow-up. More frequent seizure were considered as a “bad outcome”, as some studies in adults showed a worse quality of life in case of one seizure per month or more ^{10,11} We collected data about the outcomes at 6 months and one year after the focal epileptic event. Seizure frequency and antiepileptic treatments at PICU discharge, clinical and electrophysiologic evolution were recorded. Multiple disabilities, education and food autonomy (defined as no naso-gastric tube or gastrostomy) were also noticed according to medical records.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using XLSTAT© (v2020.3.1, Addinsoft, Paris, France). Descriptive statistics were used for numerical parametric data such as mean or median, quartiles to describe patients and seizures characteristics. Mann–Whitney U test and Chi2, with Yates correction in case of small numbers, were employed to compare these parameters according to the outcomes. Differences were considered as significant when p value was < 0.05.

RESULTS

Baseline characteristics (Table 1)

Thirty-seven patients (21 girls and 16 boys) were hospitalized for a focal status epilepticus in our PICU. One of them underwent 2 status epilepticus, for a total of 38 episodes. The median age was 16.5 months [4-72 months]. Twenty-two patients were not epileptic before the status. Among them 3 patients had psychomotor delay, 6 had comorbidities (oncologic or nephrological diseases) and 6 had a familial neurologic history (epilepsy). Sixteen patients had preexisting epilepsy of which 14 underwent focal seizures and 7 generalized seizures. Thirteen of them had psychomotor delay, 8 of them had comorbidities and 4 of them had a familial neurologic history. Seven patients had an history of status epilepticus and 15 were hospitalized for a seizure different than status epilepticus. Among them 12 patients had monthly seizure episodes or more, and 5 were considering as drug resistant.

Status epilepticus characteristics (Table 1 and Table 3)

A trigger was identified for 24 status epilepticus episodes (63%). Final etiology was genetic for 15 patients (41%), structural for 13 patients (35%) and infectious in only 2 cases (5%). In 7 children, etiology remained unknown (19%) (supplementary data). One patient with a structural etiology underwent 2 focal status epilepticus episodes. Age was not significantly different between the two groups. The characteristics of the status, including secondary generalization and duration were not found to be statistically significant. A continuous EEG monitoring was used in 26 patients. In 15 cases (58%) sub-clinical seizures were recorded, of which 387 (74%) were not observable in the spectral EEG.

For 33 patients (87%), an initial standard EEG was performed around 96 hours. Eleven patients had at least 2 patterns of brain damage on EEG, among asymmetric baseline activity, abnormally low background amplitude, abnormal spatio-temporal organization or focal slow activity in the bad outcome group (73% of the bad prognosis group). This result was statistically significant compared with the “good prognosis group” ($p=0.024$). There were no statistically significant differences between the two groups concerning the presence of paroxysms or the single spatio-temporal organization.

Thirty-three patients had a brain imaging: 3 of them had focal cortical injury, 11 had diffuse cerebral injury, 9 had hemorrhagic injury and one presented with a leukoencephalopathy.

According to imagery results, supposed etiology was structural for 18 patients. Focal abnormalities in imaging were more frequently observed in the “good prognosis group” ($p=0.019$).

Outcomes at 6 months (Table 2)

29 patients (76%) were followed during more than six months after the focal status (3 patients died, 2 were lost of follow-up and 4 discharged from PICU for less than 6 months). Seventeen (59%) had persistent seizures with a frequency of more than one per month for 14 of them (48%). Six patients (21%) had no epilepsy before the status episode, and 4 (14%) were epileptic with a seizure frequency lower than monthly. Ten patients (34%) had a refractory epilepsy preexisting before the status of which 4 were drug resistant yet.

At six months, 9 patients (31%) required at least three different treatments for a better control of the epilepsy. Eleven were considered as drug resistant (38%). Eighteen patients (62%) had psychomotor delay. Twenty-four achieved food autonomy (83%), 4 lost a pre-existent autonomy. Three patients died, including two in the first two weeks. In one patient the etiology was infectious, etiology stilled unknown for the second. A third patient died after care limitation.

Outcomes at one-year (Table 2)

22 patients were followed during more than one year (3 patients died, 2 were lost of follow-up and 11 discharged from PICU for less than 1 year). Sixteen patients (73%) had persistent seizures. Seven patients (32%) presented a seizure frequency less than one per month. Six patients (27%) required at least a triple therapy to control the epilepsy, 10 were considered as drug resistant (45%). Nine patients had multiple disabilities, of which five patients (23%) lived in medical institutions.

Status management in PICU (Table 3)

PICU hospitalization duration was not significantly different between the two groups. The average number of treatment lines to control the status was 3.4 in the good prognosis group versus 5.3 in the bad prognosis group ($p=0.085$). There were no differences concerning the timing of introduction of the second and the third line between these two groups. For 33

patients (86%) the first treatment line was a benzodiazepine and 17 of them (45%) had a second benzodiazepine. Three patients (8%) had 3 benzodiazepines among the four first line. The mean duration before switching for another type of molecule, when it was necessary, was around 7 hours. Ketogenic diet was used in 9 patients (24%) and was efficient for 3 of them. At PICU discharge, children in the “bad prognosis group” had more treatment lines (3.2 vs 1.5, $p=0.001$), with more frequent utilization of modulator of ion channels ($p=0.015$). About clinical evolution, spasticity was more frequently observed at PICU discharge for children with bad prognosis ($p=0.026$) whereas food autonomy was more frequent in case of good prognosis ($p=0.05$). At hospitalization discharge, more patients with bad prognosis required rehabilitation ($p=0.015$), had more motor deficit ($p=0.049$), and had poor interactions with the environment ($p=0.031$).

DISCUSSION

In our retrospective observational study of 38 focal status epilepticus, we observe that the presence of two or more pattern of brain damage on the EEG performed in the first 96 hours of the focal status epilepticus is associated with worst outcome (seizure frequency greater than one per month at 6 month of follow-up). We defined this anormal EEG pattern among asymmetric baseline activity, abnormally low background amplitude, abnormal spatio-temporal organization or focal slow activity.

Status prolongation, even focal, lead to an alteration in neural connectivity^{12,13}. It can affect the electrophysiologic activity, particularly in case of multifocal seizures, dissemination or generalization of these seizures. In our study, we observed that less pattern of brain damage on the EEG realized within the first 96 hours is associated with a better outcome. Even if we failed to observe a significant impact of treatment between our two groups, it may discuss the benefit of a more aggressive treatment of focal seizure. This point must be evaluate accord to the benefit-risk balance, especially in case of absence of disturbance of consciousness, with the target to improve the EEG pattern before 96 hours of management. Nevertheless, these timing of EEG realization were not protocolized in our study. The main advantage of 96 hours is to have a standard EEG pattern recorded in center without 24/24 hours EEG monitoring. Other studies are necessary to determine an optimal protocol with more precision in order to improve the management and the prognosis prediction, as it exists in neonatal anoxia^{14,15}.

In generalized status epilepticus, PICU management is well known and based on official guidelines⁴ in adult. Considering the risk of death or functional incapacity, an aggressive treatment is recommended in order to control the status as soon as possible. The use of anesthetic drugs is frequent in order to put neuroprotection as a priority, despite the necessity of mechanical ventilation. However, in children side effects are more frequent (especially hemodynamic one⁴) and required to be more carefully in case anesthetic drug administration. Propofol infusion syndrome is also more frequently observe in children, which limit its utilization in most PICU¹⁶. The neurodevelopmental impact of antiepileptic drugs in immature brain is not clearly established. Their impact should also be taken in consideration¹⁷⁻¹⁹ versus the persistence of focal seizures. The optimal management of a focal status epilepticus is still debated as no literature data providing a suitable algorithm of management⁴. Data are extrapolated from the generalized status epilepticus.

In our cohort, we have noticed long time before switching benzodiazepine for another type of molecule. Some of the patients had 3 different benzodiazepines within the first hours without any efficiency. Pathophysiology of the status epilepticus associate internalization of GABA receptors and the externalization of NMDA receptors¹². These elements are in favor of a quicker introduction of another type of molecule earlier for a better efficiency. Moreover, treatment is often introduced with gradual posology. It may reduce their efficiency and so lead to a multiplication of the number of lines to control the status. For example, levetiracetam, valproic acid or lacosamide were introduced progressively, without loading dose. In adults care, these treatments are often introduced with a loading dose⁴. Nevertheless, this data is extrapolated from adults and pharmacokinetics of antiepileptic drugs are different between adults and children, especially in neonates and infants. Indeed, the high total of body water percentage, the immature blood brain barrier, the large volume of central nervous system and a higher unbound protein fraction leads to different volume of distribution than in adults²⁰. It may result in lower or higher plasma levels, and so potential brain toxicity. Nevertheless, some studies showed the safety of a loading dose of levetiracetam in children²¹, even in neonates or preterm infants^{22,23}. Few studies showed the efficiency and safety of a loading dose of lacosamide between 1 month and 16 years old²⁴. The use of valproic acid is not usual, particularly when the etiology of the status epilepticus stills unknown, because of the risk of metabolic disease⁴. Some studies suggest that ketogenic diet may have an effective therapy, even if it required cautious²⁵. One study also report a successful emergent implantation of vagal nerve stimulator in a 16 months girl with refractory focal status epilepticus²⁶.

Concerning the clinical characteristics of the status, we didn't find any significant association (secondary bi-lateralization, type of seizure, trigger factor). This is probably due to the small number of patients and their heterogeneous etiologies. We probably lack statistical power to find any association between the duration of the status and the prognosis, as it can be described in other studies⁷. Many patients in our cohort (43%) had a pre-existing epilepsy. Few patients had an infectious etiology, whereas etiology was more frequent in other studies^{5,27}. Maybe due to the higher vaccination coverage against pathogenic agents involved in central nervous system infections. We found that a focal abnormality on the imaging, is significantly associated with less seizures at six months. That suggests a better outcome in case of structural and localized etiology. This is an argument for etiology as one of the most important prognosis factors⁵.

Few data concerning the outcomes of these patients are available ²⁸. Little is known about midterm outcome after a status epilepticus, and fewer about focal status epilepticus, especially in pediatrics. Most of the literature do not discriminate focal status from generalized, and adults from children ^{5-7,12}. In our study, the mortality rate of 8%, the persistent epilepsy in 59% of the cases and the status recurrence for 21% of children are similar to literature data ^{5,7}. This data is different than in adults, maybe due to the frequency of genetics etiology revealed within the two first years of life. Very few data concerned neurodevelopmental outcomes. In our study, 54% of school age children are solarized in normal classroom, which is a good indicator of the overall intellectual functioning. Poor interaction with the environment was more frequent in the “bad prognosis” group at the hospitalization exit, as motor deficit and needs of rehabilitation. Eighty-three percent of the children were able to eat without any medical support, which is a good marker of quality of life for the patient and his family. The etiology of the status is the most important factor in these outcomes.

Sixty-eight percent of our patients had a continuous EEG monitoring. 58% of them had sub-clinical seizures. The benefits of this type of monitoring had been proved in the management of status ^{8,29-31}, even if its interpretation may be more subtle in case of focal manifestation. The electric characteristics of the focal seizure combined with its brief duration make it difficult to observe for a non-expert so it could be not reported on the EEG quantified analysis system, as we showed for 74% of seizure in our cohort. Some studies demonstrated a positive impact of short trainings in EEG monitoring interpretation in PICU ³². A training of the intensivist to recognize this type of seizure, associated with the cooperation of pediatrics neurologists is an important point ^{30,32-34}. Continuous EEG monitoring during the first 96 hours may be a very helpful to evaluate EEG pattern of brain damage and so monitor treatment in order to improve clinical outcomes of these children.

This is to our knowledge the first description of a cohort with focal status epilepticus in children and the first-one to described medium-term outcomes in pediatrics. Limits of our study is the small number of patients and the numerous etiologies, underlying various and heterogeneous pathologies. It is still an interesting question, with very few data available and therapeutics implications at the key. Further prospective multicentric large cohort studies are needed, to find guidelines with high level of evidences.

CONCLUSION

Focal status epilepticus is a frequent reason of hospitalization in PICU. Very few data are available about the outcome, and there are no guidelines for the management of this condition.

Even if the etiology of the status seems to be the most important prognosis factor, fewer pattern of brain damage in the first 96 hours EEG is associated with a better outcome. The EEG monitoring is also an important point and may help the intensivists in the management of the focal status, provided training for recognizing this type of seizures. Further studies are needed, with more patients included and homogeneous pathologies, in order to aim at some recommendations, as in generalized status.

BIBLIOGRAPHY

1. Estatus epiléptico focal: revisión del tratamiento farmacológico | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/j.nrl.2019.02.003
2. Furyk J, Ray R, Watt K, et al. Consensus research priorities for paediatric status epilepticus: A Delphi study of health consumers, researchers and clinicians. *Seizure - Eur J Epilepsy*. 2018;56:104-109. doi:10.1016/j.seizure.2018.01.025
3. Rosenow F, Hamer HM, Knake S. The epidemiology of convulsive and nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2007;48(s8):82-84. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01359.x
4. 22062018_RFE-Etat-de-mal-épileptique-SRLF-SFMU.pdf. Accessed January 18, 2020. https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2018/06/22062018_RFE-Etat-de-mal-%C3%A9pileptique-SRLF-SFMU.pdf
5. Neligan A, Shorvon SD. Frequency and Prognosis of Convulsive Status Epilepticus of Different Causes: A Systematic Review. *Arch Neurol*. 2010;67(8):931-940. doi:10.1001/archneurol.2010.169
6. S.L.U 2020 Viguera Editores. Estado epiléptico no convulsivo en el siglo XXI: clínica, diagnóstico, tratamiento y pronóstico : Neurología.com. Accessed June 27, 2020. <http://www.neurologia.com/articulo/2011250>
7. Sculier C, Gaínza-Lein M, Sánchez Fernández I, Loddenkemper T. Long-term outcomes of status epilepticus: A critical assessment. *Epilepsia*. 2018;59(Suppl Suppl 2):155-169. doi:10.1111/epi.14515
8. Herman ST, Abend NS, Bleck TP, et al. Consensus Statement on Continuous EEG in Critically Ill Adults and Children, Part I: Indications. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. 2015;32(2):87-95. doi:10.1097/WNP.000000000000166
9. Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17(1):3-23. doi:10.1007/s12028-012-9695-z
10. Viteva EI. Seizure frequency and severity: How really important are they for the quality of life of patients with refractory epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014;17(1):35-42. doi:10.4103/0972-2327.128544

11. Thomas SV, Koshy S, Nair CS, Sarma SP. Frequent seizures and polytherapy can impair quality of life in persons with epilepsy. *Neurol India*. 2005;53(1):46. doi:10.4103/0028-3886.15054
12. Fernández IS, Goodkin HP, Scott RC. Pathophysiology of convulsive status epilepticus. *Seizure*. 2019;68:16-21. doi:10.1016/j.seizure.2018.08.002
13. Vargas-Sánchez K, Mogilevskaya M, Rodríguez-Pérez J, Rubiano MG, Javela JJ, González-Reyes RE. Astroglial role in the pathophysiology of status epilepticus: an overview. *Oncotarget*. 2018;9(42):26954-26976. doi:10.18632/oncotarget.25485
14. Predictive value of early EEG for seizures in neonates with hypoxic–ischemic encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia | Pediatric Research. Accessed August 29, 2020. <https://www.nature.com/articles/s41390-018-0040-x>
15. Begou A. Évaluation du pronostic des nouveau-nés traités par hypothermie thérapeutique. :42.
16. Bray RJ. The propofol infusion syndrome in infants and children: can we predict the risk? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2002;15(3):339-342. doi:10.1097/00001503-200206000-00010
17. Xu J, Mathena RP, Singh S, et al. Early developmental exposure to repetitive long duration of midazolam sedation causes behavioral and synaptic alterations in a rodent model of neurodevelopment. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2019;31(1):151-162. doi:10.1097/ANA.0000000000000541
18. Maitre NL, Smolinsky C, Slaughter JC, Stark AR. Adverse neurodevelopmental outcomes after exposure to phenobarbital and levetiracetam for the treatment of neonatal seizures. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2013;33(11):841-846. doi:10.1038/jp.2013.116
19. Kim J-S, Kondratyev A, Tomita Y, Gale K. Neurodevelopmental Impact of Antiepileptic Drugs and Seizures in the Immature Brain. *Epilepsia*. 2007;48(s5):19-26. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01285.x
20. Fernandez E, Perez R, Hernandez A, Tejada P, Arteta M, Ramos JT. Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *Pharmaceutics*. 2011;3(1):53-72. doi:10.3390/pharmaceutics3010053

21. Lyttle MD, Rainford NEA, Gamble C, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (EcLiPSE): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2019;393(10186):2125-2134. doi:10.1016/S0140-6736(19)30724-X
22. Han JY, Moon CJ, Youn YA, Sung IK, Lee IG. Efficacy of levetiracetam for neonatal seizures in preterm infants. *BMC Pediatr.* 2018;18. doi:10.1186/s12887-018-1103-1
23. Khan O, Chang E, Cipriani C, Wright C, Crisp E, Kirmani B. Use of intravenous levetiracetam for management of acute seizures in neonates. *Pediatr Neurol.* 2011;44(4):265-269. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2010.11.005
24. Ortiz de la Rosa JS, Ladino LD, Rodríguez PJ, Rueda MC, Polanía JP, Castañeda AC. Efficacy of lacosamide in children and adolescents with drug-resistant epilepsy and refractory status epilepticus: A systematic review. *Seizure.* 2018;56:34-40. doi:10.1016/j.seizure.2018.01.014
25. Appavu B, Vanatta L, Condie J, Kerrigan JF, Jarrar R. Ketogenic diet treatment for pediatric super-refractory status epilepticus. *Seizure.* 2016;41:62-65. doi:10.1016/j.seizure.2016.07.006
26. Grioni D, Landi A, Fiori L, Sganzerla EP. Does emergent implantation of a vagal nerve stimulator stop refractory status epilepticus in children? *Seizure - Eur J Epilepsy.* 2018;61:94-97. doi:10.1016/j.seizure.2018.08.008
27. Chin RFM, Neville BGR, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. 2006;368:8.
28. Horváth L, Fekete I, Molnár M, Válóczy R, Márton S, Fekete K. The Outcome of Status Epilepticus and Long-Term Follow-Up. *Front Neurol.* 2019;10. doi:10.3389/fneur.2019.00427
29. Sansevere AJ, Hahn CD, Abend NS. Conventional and quantitative EEG in status epilepticus. *Seizure.* 2019;68:38-45. doi:10.1016/j.seizure.2018.09.011

30. Ghossein J, Alnaji F, Webster RJ, Bulusu S, Pohl D. Continuous EEG in a Pediatric Intensive Care Unit: Adherence to Monitoring Criteria and Barriers to Adequate Implementation. *Neurocrit Care*. Published online July 21, 2020. doi:10.1007/s12028-020-01053-8
31. André-Obadia N, Parain D, Szurhaj W. Continuous EEG monitoring in adults in the intensive care unit (ICU). *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol*. 2015;45(1):39-46. doi:10.1016/j.neucli.2014.11.003
32. Teaching Important Basic EEG Patterns of Bedside Electroencephalography to Critical Care Staffs: A Prospective Multicenter Study. Accessed August 2, 2020. [https://www.neurocriticalcare.org/blogs/currents-editor/2020/06/17/teaching-important-basic-ee-g-patterns-of-bedside-e,](https://www.neurocriticalcare.org/blogs/currents-editor/2020/06/17/teaching-important-basic-ee-g-patterns-of-bedside-e) <https://www.neurocriticalcare.org/blogs/currents-editor/2020/06/17/teaching-important-basic-ee-g-patterns-of-bedside-e>
33. Stewart CP, Otsubo H, Ochi A, Sharma R, Hutchison JS, Hahn CD. Seizure identification in the ICU using quantitative EEG displays(e-Pub ahead of print). *Neurology*. 2010;75(17):1501-1508. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f9619e
34. Guerit J, Debatisse D. Bases neurophysiologiques et principes d'interprétation de l'électroencéphalogramme en réanimation. *Réanimation*. 2007;16(6):546-552. doi:10.1016/j.reaurg.2007.09.012

Tables

Table 1. Population characteristics

BASELINES CHARACTERISTICS (N=37)	
Gender [male], n (%)	16 (43%)
Age, months, median [IQR]	16.5 [4 – 72]
Pre-existing epilepsy, n (%)	16 (43%)
Pre-existing refractory epilepsy, n (%)	5 (13%)
Neurological family history, n (%)	9 (24%)
Psychomotor delay, n (%)	16 (43%)
STATUS CHARACTERISTICS (n=38)	
Identified trigger, n (%)	24 (63%)
<ul style="list-style-type: none"> • Fever or infection 	12 (32%)
<ul style="list-style-type: none"> • Trauma 	6 (16%)
<ul style="list-style-type: none"> • High blood pressure 	3 (8%)
<ul style="list-style-type: none"> • Other 	
<i>including recent modification of a therapeutic, post- operative, pre-existent uncontrolled epilepsy, post-anoxic, coagulation disorder</i>	10 (26%)
CONTINUOUS EEG MONITORING (N=26)	
Subclinical seizures	15 (58%)
Focal unilateral seizures	18 (69%)
Focal bilateral alternating seizures	8 (31%)
Contralateral dissemination	11 (42%)

Table 2. Outcomes at 6 months

Clinical outcomes	
Persistence of seizure, n (%)	17 (59%)
Seizure frequency < 1 per month, n (%)	14 (48%)
3 anti-epileptic drugs or more, n (%)	9 (31%)
Drug resistance, n (%)	11 (38%)
Status recurrence, n (%)	6 (21%)
Multiple disabilities, n (%)	9 (31%)
Need of medical institution, n (%)	5 (17%)
Food autonomy, n (%)	24 (83%)
Global psychomotor delay, n (%)	18 (62%)
Education outcomes for school-age children (n=13)	
Normal classroom, n (%)	7 (54%)
Specialized class, n (%)	6 (46%)

* 18 patients are under 3 years-old, 1 is still hospitalized, 3 died and 3 are lost of follow-up

Table 3. Clinical and paraclinical data associated with good or bad outcomes, n=29

For the six-month prognosis evaluation, a good outcome is defined by a seizure frequency lower than monthly, and a bad outcome by seizures occurring monthly or more frequently

	Good prognosis n=14	Bad prognosis n=15	P-value
BASELINE CHARACTERISTICS			
Age, months, mean	41	16	0.959
Pre-existing epilepsy, n (%)	4 (29%)	10 (67%)	0.093
History of status, n, (%)	2 (14%)	5 (33%)	0.445
CHARACTERISTIC OF SEIZURE			
Secondary generalization, n, (%)	3 (21%)	8 (53%)	0.116
Duration of status, hours, median [Q1; Q3]	28 [12;54]	70 [21;205]	0.077
EEG DATA AT H96			
2 patterns of brain damage or more*, n (%)	4 (29%)	11 (73%)	0.024
Normal spatiotemporal organization, n (%)	8 (57%)	3 (20%)	0.112
Paroxysm at h96, n (%)	11 (79%)	8 (53%)	0.299
Focal alternating seizures	1 (7%)	8 (53%)	0.084
<i>*Abnormal EEG background activity was defined as 2 abnormalities among: asymmetric, abnormal low amplitude, abnormal spatiotemporal organization or localized slow activity</i>			
IMAGERY			
Focal or plurifocal abnormality, n (%)	10 (71%)	2 (13%)	0.019
TREATMENT MANAGEMENT			
Number of treatment line to control the status, mean	3.4	5.3	0.085
Timing 2 nd line, mean (hours)	3.6	5.2	0.405
Timing 3 rd line, mean (hours)	15.4	16	0.705
INTENSIVE CARE UNIT HOSPITALIZATION			
Duration, mean (days)	10	24.2	0.308
Number of treatment line at the exit, mean	1.5	3.2	0.001
Including modulation of ions channels type, mean	1.5	3.2	0.015
Including enhancement of inhibitory neurotransmission type, mean	3	11	0.094
Including attenuation of excitatory neurotransmission type, mean	2	8	0.069
Including novel mechanism, mean	11	8	0.299
No one aftereffect at exit, n (%)	7 (50%)	3 (20%)	0.191
Spasticity, n (%)	0 (0%)	6 (40%)	0.028
Food autonomy, n (%)	12 (86%)	4 (27%)	0.005
AT HOSPITALIZATION EXIT			
Required rehabilitation	5 (36%)	13 (86%)	0.015
Motor deficit	1 (3%)	7 (46%)	0.049
Poor interaction with environment	2 (7%)	9 (60%)	0.031
Food autonomy	13 (93%)	9 (60%)	0.103

SUPPLEMENTARY DATA

CHARACTERISTICS OF PRE-EXISTING EPILEPSY N=16

USUAL TYPE OF SEIZURE N,(%)	
<i>Generalized tonic clonic seizures</i>	7 (44%)
<i>Focal seizures</i>	14 (88%)
<i>Absence (typical or atypical)</i>	4 (16%)
OTHER (INCLUDING SPASMS, MYOCLONIA AND ATONIC SEIZURES)	6 (38%)
USUAL FREQUENCY OF SEIZURE, N(%)	
<i>Daily or weekly</i>	10 (63%)
<i>Monthly or less</i>	6 (37%)
Status epilepticus history, n(%)	
<i>Focal</i>	7 (44%)
<i>Generalized</i>	2 (13%)
HISTORY OF HOSPITALIZATION FOR EPILEPSY, N(%)	
<i>≤ 6 months</i>	13 (81%)
<i>> 6 months</i>	2 (13%)

FINAL ETIOLOGY OF THE STATUS, N(%)

n=37

Genetic	15 (41%)
Unknow	7 (19%)
Structural	13 (35%)
Infectious	2 (5%)

ONE-YEAR OUTCOMES, PATIENT WITH MORE THAN ONE YEAR FOLLOW-UP (N=22, 3 DEATHS, 2 LOST OF FOLLOW UP, 11 FOLLOW-UP < 1 YEAR) N= (%)

Persistence of seizure	16 (73%)
Seizure frequency < 1 per month	7 (32%)
3 AED or more	6 (27%)
Drug resistance	10 (45%)
Status recurrence	8 (36%)
Multiple disabilities	9 (41%)
Need of medical institution	5 (23%)
Food autonomy	16 (73%)
Global psychomotor delay	12 (55%)

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

L'état de mal épileptique focal représente donc un motif fréquent d'admission en réanimation pédiatrique. Aucune étude à ce jour n'a permis d'établir un algorithme de prise en charge comme il en existe pour l'état de mal épileptique tonico-clonique généralisé. De plus, le pronostic à moyen et long terme reste incertain.

Notre étude rétrospective observationnelle incluant 38 épisodes d'EME focal a permis l'identification d'un facteur de mauvais pronostic : la présence d'au moins deux patterns de souffrance cérébrale sur l'EEG réalisé dans les 96 premières heures. Les patterns retenus étaient : une activité de fond asymétrique, microvoltée, mal organisée sur le plan temporo-spatial ou la présence d'un foyer lent. En effet, la prolongation de l'état de mal épileptique altérant les connexions neuronales ^{11,31}, il en résulte une modification de l'activité électrophysiologique recueillie en surface. Ces modifications sont d'autant plus visibles que les crises affectent une région corticale étendue, sont multifocales, ou diffusent voir se généralisent. Dans notre étude, la présence de moins de deux de ces patterns sur l'EEG pratiqué dans les 96 premières heures de prise en charge était significativement associée avec un meilleur pronostic ($p=0.024$). Cela suggère le bénéfice d'un traitement plus agressif dans la prise en charge de ce type d'épisode, afin de casser la spirale d'adaptation neuronale à la persistance d'une activité électrique pathologique et donc les mécanismes entraînant une souffrance cérébrale.

La prise en charge thérapeutique n'est pas codifiée dans l'état de mal focal, contrairement à l'EMETCG, notamment chez l'adulte ⁹.

L'EMETCG étant une urgence thérapeutique, avec mise en jeu du pronostic vital, un traitement agressif est en effet recommandé pour contrôler les crises le plus rapidement possible. Dans ce contexte où la neuro-protection est une priorité, l'utilisation de traitements avec des effets secondaires importants, comme les drogues anesthésiantes, n'est pas rare. Le bénéfice important sur la neuroprotection étant supérieur au risque d'une ventilation mécanique ou d'une instabilité hémodynamique. Néanmoins, même dans l'EMETCG, leur utilisation est plus nuancée chez l'enfant, du fait d'effets indésirables hémodynamiques plus fréquents⁹. D'autres effets indésirables, comme le syndrome d'infusion au propofol, sont aussi plus fréquents chez l'enfant ce qui peut limiter leur utilisation en pédiatrie ³².

Par ailleurs l'utilisation des médicaments anti-épileptiques sur un cerveau immature a un impact sur le développement à long terme de l'enfant, et nécessite donc une plus grande prudence³³.

La prise en charge de l'état de mal focal n'étant pas codifiée, les données sont donc extrapolées des algorithmes adultes de l'EMETCG. Le pronostic étant présumé meilleur, la balance bénéfice-risque avec les effets secondaires des thérapeutiques serait en faveur d'un traitement moins agressif dans ce type d'état de mal⁹. Or peu de données sont en réalité disponibles concernant le devenir à moyen ou long terme de ces patients, et ce point reste donc débattu³⁴.

Dans notre cohorte, nous avons pu constater un délai moyen de 7h entre l'utilisation des benzodiazépines de première ligne et l'utilisation d'une autre classe thérapeutique. Ce délai est conséquent. De plus, certains patients reçoivent trois lignes de benzodiazépines, sans efficacité, avant de changer de classe médicamenteuse. Or nous avons vu en introduction la physiopathologie de l'état de mal. Avec la prolongation de la crise, on note donc une internalisation des récepteurs GABA et une externalisation des récepteurs NMDA¹², responsable d'une perte d'efficacité des benzodiazépines. Tous ces éléments sont donc en faveur d'un changement plus rapide de classe thérapeutique en cas d'inefficacité des benzodiazépines, comme c'est le cas dans l'EMETCG.

Concernant les posologies utilisées dans notre cohorte, nous avons pu constater que beaucoup de molécules sont introduites de manière progressive, sur plusieurs jours. Des doses de charge étaient en effet réalisées lors de l'utilisation de phénobarbital ou de phénytoïne, mais lorsqu'il s'agissait de levetiracetam, lacosmide, ou valproate, le traitement était introduit progressivement, sur plusieurs jours. Ceci peut être responsable d'une moins bonne efficacité. Voir même mener à la multiplication des lignes thérapeutiques en cas de persistance de l'état de mal, avec adjonction de nouvelles molécules alors que toutes les thérapeutiques ne sont pas encore « à dose efficace ». C'est un point important à soulever car la multiplication de thérapeutiques est aussi un facteur de risque d'effets indésirables supplémentaires. En pratique adulte, ces molécules sont plus couramment introduites par des doses de charge⁹, avec une bonne tolérance.

Cependant, la pharmacocinétique des anti-épileptiques, (et autres traitements,) est différente chez l'enfant et chez l'adulte, et surtout chez le nouveau-né et le nourrisson, ce qui peut limiter l'extrapolation de ce type de pratique. Le pourcentage d'eau corporel plus élevé chez l'enfant modifie le volume de distribution de ces thérapeutiques. D'autres facteurs expliquent ces différences de pharmacocinétiques, et notamment l'immaturation rénale chez le nouveau-né, l'immaturation de la barrière hémato-encéphalique, le volume relatif plus important du système nerveux central et une fraction de médicament liés aux protéines plus faibles³⁵. Il peut en résulter une concentration plasmatique plus faible et donc une efficacité moindre. Mais également une concentration plasmatique plus élevée, et une toxicité cérébrale accrue comparativement à l'adulte. De plus, ces thérapeutiques sont fréquemment utilisées "hors AMM" en pédiatrie.

Sur ce point, certaines études ont prouvé l'innocuité de l'utilisation de dose de charge d'anti-épileptiques chez l'enfant. C'est le cas notamment pour le levetiracetam, évalué dans plusieurs études chez l'enfant³⁶, et même chez le nouveau-né à terme ou prématuré^{37 38}. Quelques études ont également montré l'efficacité de doses de charge de lacosamide, sans effets indésirables majeurs entre 1 mois et 16 ans³⁹. L'usage du valproate de sodium est lui plus limité, devant la probabilité d'une cause métabolique sous-jacente en pédiatrie⁹. Néanmoins, son utilisation pourrait être discutée lorsque la cause de l'état de mal est connue, et l'étiologie métabolique écartée.

La notion d'agressivité du traitement dans l'état de mal focal doit donc être discutée, les résultats de notre étude étant en faveur d'un traitement moins « précautionneux ». Néanmoins, traitement agressif ne signifie pas d'emblée utilisation d'agent anesthésique et ventilation mécanique. Ce traitement peut être plus agressif en réduisant le timing entre l'utilisation des benzodiazépines en première ligne et le changement de classe thérapeutique en seconde ligne, comme c'est le cas dans la prise en charge de l'EMETCG. L'utilisation de doses de charge, lorsque cela est possible, est également intéressante. D'autres alternatives sont également intéressantes à considérer. Certaines études suggèrent notamment l'efficacité du régime cétogène⁴⁰. Ce traitement peut en effet s'avérer efficace, comme c'est le cas pour 3 enfants dans notre cohorte. S'il est réputé facile à mettre en œuvre chez l'enfant, il nécessite néanmoins une adaptation de toutes les autres thérapeutiques contenant des sucres. Sa mise en œuvre est relativement aisée lorsque la voie per os est utilisable, mais plus délicate en cas de nutrition parentérale. Des plus il nécessite des précautions, particulièrement chez le jeune enfant, chez qui la tolérance métabolique peut être médiocre.

Une étude a montré l'efficacité d'une implantation de stimulateur du nerf vagal en urgence chez une jeune fille de 16 ans présentant un état de mal épileptique focal réfractaire⁴¹. Mais cela reste encore anecdotique. Une autre étude a également montré une efficacité d'une prise en charge neurochirurgicale chez des enfants présentant un état de mal réfractaire (dont état de mal focal) évoluant depuis plusieurs semaines. Mais les résultats sont contrastés avec notamment des séquelles fonctionnelles parfois importantes⁴², et ces cas restent rares.

Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre pronostic et caractéristiques de l'état de mal (type de crise, bilatéralisation secondaire...). Ceci peut être dû au trop petit nombre de patients inclus, et à la variété des étiologies au sein de notre cohorte. La plupart des patients (43%) présentaient une épilepsie pré-existante au sein de notre cohorte, ce qui influence également le pronostic, notamment dans le cas de notre critère de jugement. Concernant les étiologies, peu de patients présentaient une cause infectieuse. Cette étiologie semble plus fréquente dans d'autres études^{7 43}. Ceci pourrait s'expliquer par l'amélioration de la couverture vaccinale en France. Les agents pathogènes impliqués dans les infections du système nerveux central chez l'enfant (*haemophilus influenzae*, rougeole, pneumocoque...) étant couverts par la vaccination.

La présence d'une anomalie focale sur l'imagerie cérébrale, quelle que soit sa nature, était associée avec une fréquence de crise moindre à 6 mois ($p=0.019$). Ceci suggère un meilleur pronostic en cas de cause structurelle focale, ce qui est un argument pour penser que l'étiologie constitue l'un des facteurs pronostic prépondérant⁷.

Concernant la durée de l'état de mal, nous avons probablement manqué de puissance statistique pour mettre en évidence une association avec le pronostic. Cet élément a été décrit comme un facteur pronostic dans d'autres études¹⁴. Encore une fois, ce résultat est influencé par la variété des étiologies au sein de notre cohorte. De plus, les états de mal ayant cédés pendant la prise en charge pré-hospitalière n'ont pas été inclus. Les états de mal de courtes durées ne sont donc pas pris en compte dans notre étude, ce qui peut être source de biais.

Peu de données sont actuellement disponibles dans la littérature concernant le devenir à moyen et long terme après un état de mal épileptique, notamment chez l'enfant, et en cas d'état de mal focal. La plupart des études disponibles ne discriminent pas le caractère focal ou généralisé de l'état de mal, ou inclus à la fois des adultes et des enfants^{7,12-14}.

Dans notre étude, les données concernant le taux de mortalité (8%), l'épilepsie persistante après l'épisode (59%) et le pourcentage de récurrence d'état de mal (21%), sont similaires aux données de la littérature^{7 14}. Ces données diffèrent des chiffres chez l'adulte. Ceci pourrait s'expliquer par la proportion d'épilepsies d'origine génétique se révélant dans les deux premières années de vie. Concernant le devenir des enfants, peu de données existent actuellement. Dans notre cohorte, 54% des enfants en âge scolaire sont scolarisés dans une classe ordinaire à 6 mois, ce qui peut être un bon indicateur de « bon développement ». Quatre-vingt-trois pourcents des enfants sont autonomes sur le plan alimentaire à 6 mois, c'est-à-dire sans nécessité de sonde nasogastrique ou gastrostomie. Ceci peut être un bon indicateur de qualité de vie, pour le patient et sa famille.

L'utilisation d'un arsenal thérapeutique plus large, nécessite une meilleure connaissance et une meilleure évaluation du problème. Soixante-huit pourcents des patients ont été monitorés par un EEG continu. Parmi eux, 58% présentaient des crises infracliniques. Le bénéfice de ce type de monitoring a largement été prouvé dans la prise en charge des états de mal épileptiques, notamment non convulsivant^{16,44-46}. Notre étude confirme l'intérêt de ce monitoring, devant le grand nombre de crise relevées sur les tracés (522 crises au total). Cependant son interprétation reste délicate en cas de crise focale. En effet, la crise focale peut être recueillie par des électrodes qui ne seront pas forcément prises en compte par l'algorithme informatique, ne permettant pas de par sa localisation ou sa brièveté d'apparaître sur le tracé d'analyse quantitative. La reconnaissance des crises focales est donc un exercice difficile, et nécessite de prendre en compte l'analyse du tracé brut. Ceci est confirmé dans notre cohorte, pour laquelle 74% des crises enregistrées sur le monitoring n'étaient pas reportées sur le tracé en densité spectral. Néanmoins, certaines études ont montré un impact positif d'une courte formation concernant la reconnaissance des crises en réanimation sur ce type d'appareil⁴⁷. L'entraînement des équipes de réanimation pédiatriques à la reconnaissance de ce type de crise, associée à une collaboration étroite avec les équipes de neuropédiatrie apparaît donc comme un point important dans l'amélioration de la prise en charge de ce type d'état de mal^{17,18,45,47}.

Notre étude présente certaines limites, il s'agit d'une étude monocentrique incluant un faible nombre de patients. Ceci est responsable d'un manque de puissance dans l'analyse statistique. Certains éléments ayant dû être regroupés pour mettre en évidence des éléments significatifs. De plus, la variété des étiologies au sein de la cohorte limite également l'analyse de certains

paramètres. L'inclusion d'un plus grand nombre d'enfants est nécessaire pour pouvoir réaliser des analyses multi-variées, mais cette limite montre toute la difficulté auquel est confronté les équipes pédiatriques avec des étiologies variées, parfois rarement reproduites dans le temps.

Ensuite, il s'agit d'une étude rétrospective descriptive. Certaines données ont pu être perdues. Cette perte de données a pu être limitée concernant la prise en charge initiale, grâce à la relecture des pancartes de surveillance, des prescriptions médicales, ainsi que des tracés EEG continus et standards. Certaines données concernant le développement n'ont pu être recueillies plus finement dans les courriers de consultation. La réalisation d'une étude prospective pourrait permettre une analyse plus fine de devenir à moyen et long terme, notamment concernant le développement des enfants.

Le choix du critère de jugement principal peut être également discuté. La fréquence des crises, inférieure à une par mois, est souvent utilisée dans les études comme critère de jugement. Chez l'adulte, certaines études ont en effet montré un lien entre qualité de vie et fréquence de crise inférieure à une par mois^{48 49}. Mais cette association n'a pas été mise en évidence dans les études pédiatrique^{50 51}. Une analyse multivariée, prenant en considération plusieurs critères, et notamment un score de qualité de vie, pourrait être intéressante à réaliser.

L'élaboration d'un protocole avec des timing précis de contrôle de l'EEG pourrait être discuté. Cela pourrait permettre de mieux appréhender le pronostic de ces enfants comme dans l'anoxie néonatale^{52 53}.

Cependant, le contrôle des EEG n'était pas protocolisé dans notre étude. Les EEG étudiés sont donc les EEG réalisés entre 24 et 120 heures de prises en charge, ce qui représente une fourchette assez large. Une évolution électrophysiologique est possible entre 24h et 120h de prise en charge, et cela peut être responsable d'un biais dans nos résultats. D'autres études, avec un protocole précis de contrôle de l'EEG, seraient nécessaires pour préciser le timing le plus judicieux dans l'évaluation du pronostic.

D'une manière générale, l'inclusion d'un plus grand nombre de patients pourrait permettre de réaliser des analyses multivariées, en tenant compte de l'association de données cliniques, biologiques et électrophysiologiques, dans le but de préciser le pronostic de ces enfants, comme cela a par exemple été réalisé dans la prise en charge de l'anoxie néonatale⁵⁴.

CONCLUSION

Il s'agit donc de la première description d'une cohorte pédiatrique prise en charge pour état de mal épileptique focal en réanimation et de leur devenir.

Cette étude a permis de mettre en évidence un facteur de mauvais pronostic : la présence d'au moins deux patterns de souffrance cérébrale sur l'EEG réalisé dans les 96 premières heures est associé à une fréquence de crise plus élevée 6 mois après l'épisode. Ces résultats soulèvent d'une part la question de la prise en charge thérapeutique initiale qui doit être discutée, avec une intensification des thérapeutiques malgré une séméiologie parfois fruste. D'autre part, l'intérêt de la surveillance électrophysiologique est également souligné, avec l'utilisation de monitoring continu, sous réserve d'une formation adéquate des équipes de réanimation, et de leur collaboration avec les équipes de neuropédiatrie. Des contrôles EEG standard à des temps donnés, pourraient par ailleurs permettre de guider les thérapeutiques, et de mieux appréhender le pronostic. Afin de pouvoir répondre au mieux à ces questions, des études prospectives multicentriques pourraient permettre un recrutement plus large et une meilleure prise en charge de ces patients, pas si rares que cela.

BIBLIOGRPAHIE

1. Estatus epiléptico focal: revisión del tratamiento farmacológico | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/j.nrl.2019.02.003
2. Furyk J, Ray R, Watt K, et al. Consensus research priorities for paediatric status epilepticus: A Delphi study of health consumers, researchers and clinicians. *Seizure - Eur J Epilepsy*. 2018;56:104-109. doi:10.1016/j.seizure.2018.01.025
3. Rosenow F, Hamer HM, Knake S. The epidemiology of convulsive and nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2007;48(s8):82-84. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01359.x
4. Chin RFM, Neville BGR, Peckham C, et al. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet*. 2006;368(9531):222-229.
5. Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, Scott RC. Outcome of paediatric convulsive status epilepticus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006;5(9):769-779. doi:10.1016/S1474-4422(06)70546-4
6. Korff CM, Nordli DR. Diagnosis and management of nonconvulsive status epilepticus in children. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3(9):505-516. doi:10.1038/ncpneuro0605
7. Neligan A, Shorvon SD. Frequency and Prognosis of Convulsive Status Epilepticus of Different Causes: A Systematic Review. *Arch Neurol*. 2010;67(8):931-940. doi:10.1001/archneurol.2010.169
8. Leitinger M, Trinká E, Giovannini G, et al. Epidemiology of status epilepticus in adults: A population-based study on incidence, causes, and outcomes. *Epilepsia*. 2019;60(1):53-62. doi:10.1111/epi.14607
9. 22062018_RFE-Etat-de-mal-épileptique-SRLF-SFMU.pdf. Accessed January 18, 2020. https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2018/06/22062018_RFE-Etat-de-mal-%C3%A9pileptique-SRLF-SFMU.pdf
10. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-530. doi:10.1111/epi.13670

11. Vibert, Willer, Apartis-Bourdieu, Arnulf, Dodet, Huberfeld, Mazières, Naccache, Worbe. *Neurophysiologie, De la physiologie à l'exploration fonctionnelle, 3ème édition*. Elsevier Masson.; 2019.
12. Fernández IS, Goodkin HP, Scott RC. Pathophysiology of convulsive status epilepticus. *Seizure*. 2019;68:16-21. doi:10.1016/j.seizure.2018.08.002
13. S.L.U 2020 Viguera Editores. Estado epiléptico no convulsivo en el siglo XXI: clínica, diagnóstico, tratamiento y pronóstico : Neurología.com. Accessed June 27, 2020. <http://www.neurologia.com/articulo/2011250>
14. Sculier C, Gaínza-Lein M, Sánchez Fernández I, Loddenkemper T. Long-term outcomes of status epilepticus: A critical assessment. *Epilepsia*. 2018;59(Suppl Suppl 2):155-169. doi:10.1111/epi.14515
15. Ney JP, van der Goes DN, Nuwer MR, Nelson L, Eccher MA. Continuous and routine EEG in intensive care. *Neurology*. 2013;81(23):2002-2008. doi:10.1212/01.wnl.0000436948.93399.2a
16. Herman ST, Abend NS, Bleck TP, et al. Consensus Statement on Continuous EEG in Critically Ill Adults and Children, Part I: Indications. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. 2015;32(2):87-95. doi:10.1097/WNP.0000000000000166
17. Guerit J, Debatisse D. Bases neurophysiologiques et principes d'interprétation de l'électroencéphalogramme en réanimation. *Réanimation*. 2007;16(6):546-552. doi:10.1016/j.reaurg.2007.09.012
18. Stewart CP, Otsubo H, Ochi A, Sharma R, Hutchison JS, Hahn CD. Seizure identification in the ICU using quantitative EEG displays(e-Pub ahead of print). *Neurology*. 2010;75(17):1501-1508. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f9619e
19. Sankaraneni R, Lachhwani D. Antiepileptic Drugs—A Review. *Pediatr Ann*. 2015;44(2):e36-e42. doi:10.3928/00904481-20150203-10
20. Kwan P, Sills GJ, Brodie MJ. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacol Ther*. 2001;90(1):21-34. doi:10.1016/S0163-7258(01)00122-X
21. Falco-Walter JJ, Bleck T. Treatment of Established Status Epilepticus. *J Clin Med*. 2016;5(5). doi:10.3390/jcm5050049

22. Strzelczyk A, Zöllner JP, Willems LM, et al. Lacosamide in status epilepticus: Systematic review of current evidence. *Epilepsia*. 2017;58(6):933-950. doi:10.1111/epi.13716
23. Rogawski MA, Tofighty A, White HS, Matagne A, Wolff C. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. *Epilepsy Res*. 2015;110:189-205. doi:10.1016/j.eplepsyres.2014.11.021
24. Djordjevic N, Jankovic SM, Milovanovic JR. Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Carbamazepine in Children. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2017;42(5):729-744. doi:10.1007/s13318-016-0397-3
25. Hirota K, Roth SH, Fujimura J, Masuda A, Ito Y. GABAergic mechanisms in the action of general anesthetics. *Toxicol Lett*. 1998;100-101:203-207. doi:10.1016/S0378-4274(98)00186-6
26. Brown LA, Levin GM. Role of propofol in refractory status epilepticus. *Ann Pharmacother*. 1998;32(10):1053-1059. doi:10.1345/aph.17367
27. Raffa RB, Finno KE, Tallarida CS, Rawls SM. Topiramate antagonism of L-glutamate-induced paroxysms in planarians. *Eur J Pharmacol*. 2010;649(1-3):150-153. doi:10.1016/j.ejphar.2010.09.021
28. Rogawski MA, Löscher W, Rho JM. Mechanisms of Action of Antiseizure Drugs and the Ketogenic Diet. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(5). doi:10.1101/cshperspect.a022780
29. Danial NN, Hartman AL, Stafstrom CE, Thio LL. How Does the Ketogenic Diet Work? Four Potential Mechanisms. *J Child Neurol*. 2013;28(8):1027-1033. doi:10.1177/0883073813487598
30. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(26):9861-9866. doi:10.1073/pnas.0308208101
31. Vargas-Sánchez K, Mogilevskaya M, Rodríguez-Pérez J, Rubiano MG, Javela JJ, González-Reyes RE. Astroglial role in the pathophysiology of status epilepticus: an overview. *Oncotarget*. 2018;9(42):26954-26976. doi:10.18632/oncotarget.25485
32. Bray RJ. The propofol infusion syndrome in infants and children: can we predict the risk? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2002;15(3):339-342. doi:10.1097/00001503-200206000-00010

33. Kim J-S, Kondratyev A, Tomita Y, Gale K. Neurodevelopmental Impact of Antiepileptic Drugs and Seizures in the Immature Brain. *Epilepsia*. 2007;48(s5):19-26. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01285.x
34. Horváth L, Fekete I, Molnár M, Válóczy R, Márton S, Fekete K. The Outcome of Status Epilepticus and Long-Term Follow-Up. *Front Neurol*. 2019;10. doi:10.3389/fneur.2019.00427
35. Fernandez E, Perez R, Hernandez A, Tejada P, Arteta M, Ramos JT. Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *Pharmaceutics*. 2011;3(1):53-72. doi:10.3390/pharmaceutics3010053
36. Lyttle MD, Rainford NEA, Gamble C, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (EcLiPSE): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2019;393(10186):2125-2134. doi:10.1016/S0140-6736(19)30724-X
37. Han JY, Moon CJ, Youn YA, Sung IK, Lee IG. Efficacy of levetiracetam for neonatal seizures in preterm infants. *BMC Pediatr*. 2018;18. doi:10.1186/s12887-018-1103-1
38. Khan O, Chang E, Cipriani C, Wright C, Crisp E, Kirmani B. Use of intravenous levetiracetam for management of acute seizures in neonates. *Pediatr Neurol*. 2011;44(4):265-269. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2010.11.005
39. Ortiz de la Rosa JS, Ladino LD, Rodríguez PJ, Rueda MC, Polanía JP, Castañeda AC. Efficacy of lacosamide in children and adolescents with drug-resistant epilepsy and refractory status epilepticus: A systematic review. *Seizure*. 2018;56:34-40. doi:10.1016/j.seizure.2018.01.014
40. Appavu B, Vanatta L, Condie J, Kerrigan JF, Jarrar R. Ketogenic diet treatment for pediatric super-refractory status epilepticus. *Seizure*. 2016;41:62-65. doi:10.1016/j.seizure.2016.07.006
41. Grioni D, Landi A, Fiori L, Sganzerla EP. Does emergent implantation of a vagal nerve stimulator stop refractory status epilepticus in children? *Seizure - Eur J Epilepsy*. 2018;61:94-97. doi:10.1016/j.seizure.2018.08.008

42. Bhatia S, Ahmad F, Miller I, et al. Surgical treatment of refractory status epilepticus in children: clinical article. *J Neurosurg Pediatr.* 2013;12(4):360-366. doi:10.3171/2013.7.PEDS1388
43. Chin RFM, Neville BGR, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. 2006;368:8.
44. Sansevere AJ, Hahn CD, Abend NS. Conventional and quantitative EEG in status epilepticus. *Seizure.* 2019;68:38-45. doi:10.1016/j.seizure.2018.09.011
45. Ghossein J, Alnaji F, Webster RJ, Bulusu S, Pohl D. Continuous EEG in a Pediatric Intensive Care Unit: Adherence to Monitoring Criteria and Barriers to Adequate Implementation. *Neurocrit Care.* Published online July 21, 2020. doi:10.1007/s12028-020-01053-8
46. André-Obadia N, Parain D, Szurhaj W. Continuous EEG monitoring in adults in the intensive care unit (ICU). *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol.* 2015;45(1):39-46. doi:10.1016/j.neucli.2014.11.003
47. Teaching Important Basic EEG Patterns of Bedside Electroencephalography to Critical Care Staffs: A Prospective Multicenter Study. Accessed August 2, 2020. [https://www.neurocriticalcare.org/blogs/currents-editor/2020/06/17/teaching-important-basic-eeeg-patterns-of-bedside-e,](https://www.neurocriticalcare.org/blogs/currents-editor/2020/06/17/teaching-important-basic-eeeg-patterns-of-bedside-e) <https://www.neurocriticalcare.org/blogs/currents-editor/2020/06/17/teaching-important-basic-eeeg-patterns-of-bedside-e>
48. Thomas SV, Koshy S, Nair CS, Sarma SP. Frequent seizures and polytherapy can impair quality of life in persons with epilepsy. *Neurol India.* 2005;53(1):46. doi:10.4103/0028-3886.15054
49. Viteva EI. Seizure frequency and severity: How really important are they for the quality of life of patients with refractory epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014;17(1):35-42. doi:10.4103/0972-2327.128544
50. Fayed N, Davis AM, Streiner DL, et al. Children's perspective of quality of life in epilepsy. *Neurology.* 2015;84(18):1830-1837. doi:10.1212/WNL.0000000000001536

51. Ronen GM, Streiner DL, Rosenbaum P. Health-related quality of life in childhood epilepsy: Moving beyond “seizure control with minimal adverse effects.” *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:36. doi:10.1186/1477-7525-1-36
52. Predictive value of early EEG for seizures in neonates with hypoxic–ischemic encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia | *Pediatric Research*. Accessed August 29, 2020. <https://www.nature.com/articles/s41390-018-0040-x>
53. Begou A. Évaluation du pronostic des nouveau-nés traités par hypothermie thérapeutique. :42.
54. Ahearne CE, Boylan GB, Murray DM. Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: An update. *World J Clin Pediatr*. 2016;5(1):67-74. doi:10.5409/wjcp.v5.i1.67

VU

NANCY, le **21 septembre 2020**

Le Président de Thèse

Professeur Cyril SCHWEITZER

NANCY, le **21 septembre 2020**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **11394C**

NANCY, le **24 septembre 2020**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE :

Introduction : L'état de mal épileptique focal est un motif fréquent d'admission en réanimation pédiatrique. Ses présentations cliniques sont variées, et son pronostic incertain, dépendant à la fois de l'étiologie, de la zone corticale impliquée, du type de crise, de la durée, ainsi que de l'âge de l'enfant. De ce fait, aucun algorithme de prise en charge n'existe à ce jour, contrairement à l'état de mal épileptique généralisé où la prise en charge est bien codifiée. Le but de notre étude était de décrire les caractéristiques cliniques, paracliniques, ainsi que la prise en charge et le devenir d'une cohorte de patients hospitalisés dans notre service de réanimation pédiatrique pour un état de mal épileptique focal, et d'identifier les éléments concernant le pronostic fonctionnel à moyen terme.

Matériels et méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective, descriptive, mono-centrique, incluant les enfants hospitalisés dans le service de réanimation pédiatrique du CHRU de Nancy entre janvier 2015 et mars 2020.

Résultats : Trente-huit épisodes d'état de mal focaux ont été inclus. L'âge moyen des enfants était de 4 ans. L'étiologie était génétique dans 41% des cas, structurelle dans 35% des cas, infectieuse dans 5% des cas et inconnue dans 19% des cas.

Pour évaluer le pronostic, nous avons considéré la fréquence des crises convulsives, 6 mois après l'épisode. Une fréquence inférieure à 1 crise par mois était considérée comme un bon pronostic. La présence d'au moins deux signes de souffrance cérébrale sur l'EEG pratiqué dans les 96 premières heures était significativement associée à un mauvais pronostic ($p=0.024$). Un faible nombre de lignes thérapeutiques pour contrôler l'état de mal ($p=0.085$) et un faible nombre de molécules à la sortie de réanimation ($p=0.001$) était significativement associés avec un bon pronostic. La spasticité était plus fréquente dans le groupe de mauvais pronostic ($p=0.028$) ainsi que la nécessité d'une alimentation par SNG ou GEP (0.005).

Un monitoring EEG a été mis en place pour 26 enfants, parmi lesquels 15 présentaient des crises infra-cliniques, dont 75% n'étaient pas visualisées sur l'analyse en densité spectrale.

Conclusion : l'absence d'association de signes de souffrance cérébrale sur l'EEG réalisé dans les 96 premières heures est associée avec un meilleur pronostic. Ces résultats sont en faveur d'un traitement plus agressif de l'état de mal focal. Le monitoring EEG apporte une aide dans la prise en charge de ces épisodes, sous réserve d'une formation adaptée des médecins réanimateurs, dans le but de favoriser la reconnaissance des crises focales. Néanmoins, plusieurs études sont encore nécessaires dans le but de déterminer la prise en charge optimale de l'état de mal épileptique focal en pédiatrie.

TITRE EN ANGLAIS : Persistence of EEG Abnormalities 96 hours after care of a focal status epilepticus is associated with more frequent seizure 6 months later

THESE : MEDECINE SPECIALISEE - année 2020

MOTS CLES : Focal status epilepticus, EEG, prognosis, child

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9 avenue de la forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
