



HAL
open science

Évaluation de la réponse au traitement anti-épileptique d'urgence dans les crises convulsives néonatales

Linda Chafa

► **To cite this version:**

Linda Chafa. Évaluation de la réponse au traitement anti-épileptique d'urgence dans les crises convulsives néonatales. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03129853

HAL Id: dumas-03129853

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03129853>

Submitted on 3 Feb 2021

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est 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 toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 241

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Évaluation de la réponse au traitement anti-épileptique
d'urgence dans les crises convulsives néonatales

Présentée et soutenue publiquement
le 21 octobre 2019

Par

Linda CHAFA

Née le 11 avril 1989 à Paris (75)

Dirigée par Mme Le Docteur Alice Frérot, PH

Jury :

Mme Le Professeur Valérie Biran, PU-PH..... Président

M. Le Professeur Stéphane Auvin, PU-PH

M. Le Professeur Pierre-Louis Léger, PU-PH

Table des matières

I. REMERCIEMENTS.....	6
II. ABREVIATIONS	7
III. INTRODUCTION	9
IV. GENERALITES.....	9
1. EPIDEMIOLOGIE GLOBALE DES CONVULSIONS NEONATALES	9
3. PHYSIOPATHOLOGIE	11
4. SEMIOLOGIE DES CRISES NEONATALES.....	14
5. METHODES DIAGNOSTIQUES.....	18
6. ELECTROENCEPHALOGRAMME.....	19
7. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	22
8. PRONOSTIC	23
V. ETIOLOGIES.....	24
1. ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL ISCHEMIQUE NEONATAL.....	24
a. DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE	24
b. FACTEURS DE RISQUE	25
c. SEMIOLOGIE DES CRISES CLINIQUES	25
d. PRINCIPES DE PRISE EN CHARGE	26
e. IRM CEREBRALE	27
f. ELECTROENCEPHALOGRAMME.....	29
g. PRONOSTIC	30
2. TRAUMATISMES OBSTETRIKAUX CEREBRAUX	30
3. MALFORMATIONS CEREBRALES	34
a. DYSPLASIES CORTICALES FOCALES.....	34
b. LA SCLEROSE TUBEREUSE DE BOURNEVILLE	36
c. POLYMICROGYRIE.....	37
d. ERREURS INNEES DU METABOLISME.....	38
4. ENCEPHALOPATHIE ANOXO-ISCHEMIQUE.....	40
a. DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE	40
b. PHYSIOPATOLOGIE	40
c. SEMIOLOGIE DES CRISES CONVULSIVES	41

d.	PRINCIPES DE PRISE EN CHARGE	42
e.	IRM CEREBRALE	42
f.	ELECTROENCEPHALOGRAMME.....	44
g.	PRONOSTIC	46
5.	INFECTION INTRACEREBRALE	46
a.	CAUSES BACTERIENNES	46
b.	HERPES NEONATAL.....	48
6.	SYNDROMES EPILEPTIQUES NEONATAUX	50
a.	SYNDROMES EPILEPTIQUES NEONATAUX D'EVOLUTION BENIGNE	51
i.	CRISES NEONATALES FAMILIALES BENIGNES	51
ii.	CRISES NEONATALES BENIGNES IDIOPATHIQUES	51
b.	SYNDROMES EPILEPTIQUES NEONATAUX AVEC TRACE DE TYPE « SUPPRESSION-BURST ».....	51
i.	ENCEPHALOPATHIE MYOCLONIQUE PRECOCE	51
ii.	ENCEPHALOPATHIE INFANTILE PRECOCE AVEC EPILEPSIE OU « SYNDROME D'OHTAHARA.....	52
7.	PATHOLOGIE METABOLIQUE	53
a.	CONVULSIONS PYRIDOXINODEPENDANTES ET PYRIDOXALPHOSPHATE DEPENDANTES	53
i.	CONVULSIONS PYRIDOXINO-DEPENDANTES.....	54
ii.	DEFICIT EN PYRIDOX(AM)INE-PHOSPHATE-OXYDASE (PNPO).....	54
b.	CONVULSIONS SENSIBLES A L'ACIDE FOLINIQUE	55
c.	DEFICIT DE LA VOIE DE LA BIOTINE : HOLOCARBOXYLASE-SYNTHESE ET BIOTINIDASE.....	55
d.	DEFICIT EN TRANSPORTEUR DU GLUCOSE-GLUT1	56
e.	DEFICITS EN BIOSYNTHESE DE LA SERINE	56
f.	HYPOGLYCEMIE	57
g.	HYPOCALCEMIE	57
h.	HYPERAMMONIEMIE	58
i.	TROUBLES DU METABOLISME DES ACIDES AMINES / LA LEUCINOSE	58
j.	HYPERGLYCINEMIE SANS CETOSE	59
k.	DEFICITS EN SULFITES OXYDASE ET EN COFACTEUR MOLYBDENE	59
VI.	TRAITEMENT DE LA CRISE NEONATALE	60

1.	GRANDS PRINCIPES	60
a.	TRAITEMENT ETIOLOGIQUE	60
b.	MAINTIEN DES GRANDES FONCTIONS VITALES.....	60
c.	MESURES NEUROPROTECTRICES ET ANTIOEDEME CEREBRAL	61
2.	MEDICAMENTS ANTIEPILEPTIQUES	61
a.	PHENOBARBITAL.....	62
b.	PHENYTOINE	62
c.	CLONAZEPAM	63
f.	VITAMINOTHERAPIE.....	64
g.	LES NOUVEAUX ANTIEPILEPTIQUES.....	64
i.	LEVETIRACETAM.....	65
ii.	TOPIRAMATE	65
iii.	OXCARBAZEPINE	66
iv.	VIGABATRINE	66
v.	VALPROATE DE SODIUM	66
3.	INDICATIONS DE TRAITEMENT	67
VII.	MATERIEL ET METHODES	68
1.	CENTRE D'ETUDE	68
2.	CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	68
3.	DONNEES D'ETUDE.....	69
4.	ANALYSES STATISTIQUES	71
5.	OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	71
VIII.	RESULTATS	73
1.	POPULATION DE L'ETUDE.....	73
2.	DONNEES DEMOGRAPHIQUES SELON LES ETIOLOGIES	76
3.	REPONSE AU TRAITEMENT ANTIEPILEPTIQUE D'URGENCE SELON LE PROTOCOLE DE SERVICE ET RECOURS A UN TRAITEMENT DE FOND EN FONCTION DE L'ETIOLOGIE SOUS-JACENTE	79
4.	TYPES DE CRISES CONVULSIVES ET DESCRIPTION DU TRACE EEG SELON LES ETIOLOGIES	82
5.	SEMILOGIE DES CRISES CONVULSIVES EN FONCTION DES ETIOLOGIES	84
6.	EVOLUTION DES PATIENTS A L'AGE DE 6 ET 12 MOIS EN FONCTION DES ETIOLOGIES.....	87

7.	ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL ET LESIONS EN IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE.....	91
8.	ENCEPHALOPATHIE ANOXO-ISCHEMIQUE : LESIONS EN IMAGERIE CEREBRALE PAR RESONANCE MAGNETIQUE ET EVOLUTION SELON LE SCORE CLINIQUE DE SARNAT ET SARNAT.....	91
9.	INFECTION INTRACEREBRALE	96
IX.	DISCUSSION.....	98
1.	RESULTATS PRINCIPAUX ET IMPLICATIONS : REPONSE AU TRAITEMENT ANTIEPILEPTIQUE D'URGENCE.....	98
a.	OBJECTIF PRIMAIRE	98
b.	OBJECTIFS SECONDAIRES.....	100
2.	FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE	102
3.	INTERPRETATION DES RESULTATS	103
4.	PERSPECTIVES	104
X.	CONCLUSION	106
XI.	ANNEXE 1	107
XII.	ANNEXE 2	109
XIII.	TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX.....	110
XIV.	BIBLIOGRAPHIE	113
XV.	RESUME	124

I. REMERCIEMENTS

A ma présidente de jury, Madame le Professeur Valérie BIRAN, qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse. Merci de m'avoir accompagnée tout au long de mon internat et de m'avoir fait découvrir la Néonatalogie. Merci pour ta patience, ta grande gentillesse, tes conseils précieux et ton soutien.

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Alice FREROT, qui a accepté de diriger ce travail. Merci infiniment pour ta patience, ta disponibilité, ta grande gentillesse, ton soutien et tes précieux conseils. Je me réjouis de travailler avec toi.

A Monsieur le Professeur Stéphane AUVIN, qui a accepté de faire partie de ce jury, en témoignage de ma vive reconnaissance. Merci pour votre disponibilité, vos conseils et votre expertise de Neuropédiatre.

A Monsieur le Professeur Pierre-Louis LEGER, qui a accepté de faire partie de ce jury, en témoignage de ma respectueuse gratitude.

Au « Fan club de Nathos ». Merci à salmos, mathos, camos, ritos et floros de m'avoir supportée depuis toutes ces années. J'espère garder des liens forts avec vous toutes. Vous êtes un groupe en or.

A l'équipe des « pancakes ». Merci Sylvana (Sylvanouche) pour ton immense gentillesse, ton amitié précieuse, tes conseils et ton soutien infallible. Merci à Selim (Selimou) pour ton humour, ta gentillesse et tes conseils. Je n'oublierai jamais ce semestre.

A l'équipe de Bicêtre. Merci à Maya, Anne, Manon, Elisa (ma marseillaise préférée) et Alizée (Alizouz) pour tous nos fous rires, votre immense gentillesse et votre soutien dans un service qui n'était pas toujours facile. J'ai adoré travailler avec vous. J'espère garder des liens forts avec vous.

A Agathe (The power pour les intimes), Noémie et Molka pour votre amitié précieuse depuis tant d'année. J'ai grandi grâce à vous. Je vous en serais toujours redevable. Je serais toujours là pour vous.

A Caro, qui me soutient depuis des années. Ton amitié compte énormément pour moi. Tu es une personne en or, n'en doute jamais. Merci pour tes conseils et ta présence dans les moments difficiles. Je ne peux plus voir ma vie sans toi.

A ma famille, qui m'a soutenue tout au long de mon parcours professionnel et dans ma vie personnelle.

A ma mère et à mes petits frères Thomas et Nicolas, j'espère vous rendre fière. Sachez que vous pourrez toujours compter sur moi.

A ma sœur Sabrina (Sarinekekos pour les intimes), pour ton soutien infallible de chaque instant. Merci de m'avoir supportée dans les moments difficiles. Je te suis infiniment redevable. C'est, en très grande partie, grâce à toi que j'en suis arrivée là dans ma vie. Je serais toujours là pour toi. Je suis fière d'avoir une sœur magnifique, drôle, adorable, intelligente et généreuse comme toi (liste évidemment non exhaustive).

II. ABREVIATIONS

ADC : coefficient de diffusion apparente

aEEG : électroencéphalogramme d'amplitude

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMPA : acide amino-méthyl-phosphonique

ARCF : anomalie du Rythme Cardiaque Foetal

ASL : Arterial Spin Labeling

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVCian : Accident Vasculaire Cérébral ischémique artériel néonatal

EAI : Encéphalopathie Anoxo-Ischémique

EEG : électroencéphalogramme

EME : Etat de Mal Epileptique

ETF : échographie transfontanellaire

FCS : faisceau corticospinal

FLAIR : Fluid-Attenuated Inversion Recovery

GABA : gamma-aminobutyric acid

GAD : glutamic acid decarboxylase

HAS : Haute Autorité de Santé

HRP : hématome rétroplacentaire

HSV 1 et 2 : Herpès Simplex Virus de type 1 et 2

ILAE : ligue internationale contre l'épilepsie

IQ : interquartile

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LATA : Limitation et Arrêt des Thérapeutiques Actives

LCR : liquide céphalorachidien

MAP : Menace d'Accouchement Prématuré

MCE : Massage Cardiaque Externe

NAA : N-acétyl aspartate

NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique
NGC : Noyaux Gris Centraux
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PCN : Périmètre Crânien de Naissance
PCR : Polymerase Chain Reaction
PDN : Poids De Naissance
PNPO : pyridox(am)ine-phosphate-oxydase
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RR : Risque Relatif
SA : Semaine d'Amenorrhée
SB : Substance Blanche
SG : Substance Grise
SWI : Susceptibility Weighted Imaging
TDM : tomodensitométrie
TE : temps de mesure
TSE : Turbo Spin Echo

III. INTRODUCTION

Les crises convulsives néonatales sont un motif d'hospitalisation fréquent dans nos unités de néonatalogie, dont les étiologies sont multiples chez le nouveau-né de plus de 34 semaines d'aménorrhée (SA). Les protocoles de prise en charge thérapeutique en urgence, en cas de crises convulsives néonatales, sont variables d'un service à un autre. En effet, peu d'études contrôlées randomisées, comparant les différents médicaments antiépileptiques administrés en période néonatale, ont été publiées.

Notre travail a pour objectif principal d'évaluer la réponse au traitement antiépileptique d'urgence (selon le protocole local de service), en cas de crise convulsive, chez des nouveau-nés de plus de 34 SA, en fonction de l'étiologie sous-jacente.

La première partie de ce travail rappellera des généralités sur les crises convulsives en période néonatale, ainsi que sur les différentes pathologies en cause, et sur les traitements antiépileptiques actuellement utilisés en néonatalogie. Puis nous présenterons les objectifs de notre travail, la méthodologie utilisée et les résultats obtenus qui seront discutés.

IV. GENERALITES

1. EPIDEMIOLOGIE GLOBALE DES CONVULSIONS NEONATALES

La survenue de crises convulsives chez le nouveau-né est plus fréquente que chez l'enfant et l'adolescent. Leur incidence est variable selon le terme de naissance, l'étiologie, et la confirmation ou non à l'électroencéphalogramme (EEG). Elle est en moyenne de 3,5/1000 naissances vivantes et de 1,5/1000 chez le nouveau-né à terme (1,2). Dans 80% des cas les crises convulsives surviennent au cours des 7 premiers jours de vie (3).

2. DEFINITIONS

Le dictionnaire Larousse définit le terme « convulsion » par « *contraction brusque et involontaire des muscles squelettiques s'accompagnant parfois de contractions des muscles lisses, qui peut être localisée à un ou plusieurs muscles ou généralisée à tout le corps* ». On utilise souvent ce terme, cependant, d'après cette définition, il se limite aux crises convulsives ayant des manifestations motrices, ce qui n'est pas toujours le cas chez le nouveau-né.

Différentes classifications comportant ou non une confirmation EEG-vidéo ont été proposées dans la littérature notamment anglo-saxonne (3) :

- crises néonatales d'origine épileptique
- crises non épileptiques lorsqu'elles ne s'accompagnent pas de décharges à l'EEG. Dans ce cas, il s'agit le plus souvent d'une encéphalopathie sévère et/ou de lésions diffuses du cortex cérébral
- manifestations paroxystiques non épileptiques du nouveau-né : les trémulations, les myoclonies du sommeil calme, l'hyperekplexia.

En l'absence de manifestation clinique, si l'EEG montre des décharges électriques, il peut s'agir de décharges critiques infracliniques. On parle de crise convulsive paucisymptomatique lorsque seules les fréquences cardiaques ou respiratoires se modifient. Dans les deux cas, on parle alors de dissociation électroclinique. Cette dernière est retrouvée dans 50 à 60% des cas chez le nouveau-né d'après la littérature (4,5).

L'état de mal épileptique (EME) chez l'enfant est bien défini. De nouvelles définitions ont été publiées par la Société de Réanimation de Langue Française en 2018 (avis d'experts ; accord fort) :

- « L'EME tonico-clonique généralisé est défini de façon opérationnelle par une crise généralisée dont les manifestations motrices se prolongent au-delà de cinq minutes ou par des crises (≥ 2) qui se répètent à des intervalles brefs sans reprise de conscience intercritique (non réponse à des ordres simples). »
- « Les EME myocloniques, cloniques et toniques, souvent récidivants, constatés la plupart du temps dans le cadre d'encéphalopathies épileptiques

ayant débuté dans l'enfance, peuvent être définis comme une crise qui se prolonge au-delà de 10 à 15 minutes. »

- « Les EME focaux (moteurs ou non) avec troubles de conscience sont définis de façon opérationnelle par une crise qui se prolonge au-delà de 10 minutes ou par des crises qui se répètent (≥ 2) à des intervalles brefs sans reprise de conscience intercritique. »
- « Les EME focaux (moteurs ou non) sans altération de conscience peuvent être définis comme une crise qui se prolonge au-delà de 10 à 15 minutes. »

En revanche chez le nouveau-né il n'y a pas de définition précise. Un groupe de la ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE) a pour projet de proposer une définition dans les années à venir. On pourrait définir l'EME néonatal par la présence de manifestations cliniques, EEG ou électrocliniques qui durent ou sont récurrentes pendant plus de 15 minutes.

3. PHYSIOPATHOLOGIE

Il est important de faire un rappel sur la physiopathologie et les spécificités des crises convulsives néonatales, permettant une meilleure compréhension des mécanismes d'action des traitements anticonvulsivants.

La période néonatale est marquée par une intense synaptogenèse. Cette dernière dépend essentiellement de l'activité excitatrice du cerveau. Dans le cerveau mature, le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur, le gamma-aminobutyric acid (GABA) le principal neurotransmetteur inhibiteur. Mais il est actuellement admis que l'effet de ces neurotransmetteurs dépend essentiellement du stade de développement (6–8).

Le cerveau du nouveau-né à terme présente une densité synaptique élevée avec surexpression des synapses excitatrices ce qui entraîne un état d'hyperexcitabilité. Par conséquent il est plus susceptible aux crises convulsives (6,8).

Dans le cerveau immature, il existe une prédominance de récepteurs excitateurs glutaminergiques de type NMDA (acide N-méthyl-D-aspartique) (6,8), qui

nécessitent deux agonistes pour être activés. Le premier est le glutamate, principal neurotransmetteur excitateur du cerveau, qui est libéré par les synapses lorsque deux neurones échangent des informations excitatrices. Le second est la glycine, un coagoniste. Ce récepteur est couplé à un canal ionique qui, lorsque le glutamate et son coagoniste s'y fixent, provoque l'entrée de calcium dans le neurone post-synaptique. Au potentiel de repos de la cellule, le récepteur est bloqué par des ions magnésium. Le récepteur NMDA doit être activé par du glutamate et subir une dépolarisation pour laisser entrer le calcium. La dépolarisation est conditionnée par le retrait des ions magnésium de leur site de fixation (9).

D'autres types de récepteurs excitateurs glutaminergiques sont présents. On peut retenir le récepteur AMPA (acide N-méthyl-D-aspartique) qui intervient dans la transmission rapide, permettant à l'influx nerveux de se propager de neurone en neurone. Ce récepteur est couplé à un canal ionique qui, lorsque du glutamate s'y fixe, provoque l'entrée de sodium dans le neurone post-synaptique. Ceci entraîne alors la dépolarisation locale de la dendrite. L'influx nerveux est alors transmis dans le neurone suivant lorsque cette dépolarisation atteint le seuil de déclenchement du potentiel d'action (9).

Au final l'activation des récepteurs NMDA et AMPA induit une excitation neuronale (Figure A).

La période néonatale est également marquée par une diminution des effets inhibiteurs au niveau cérébral. Chez l'adulte le principal neurotransmetteur

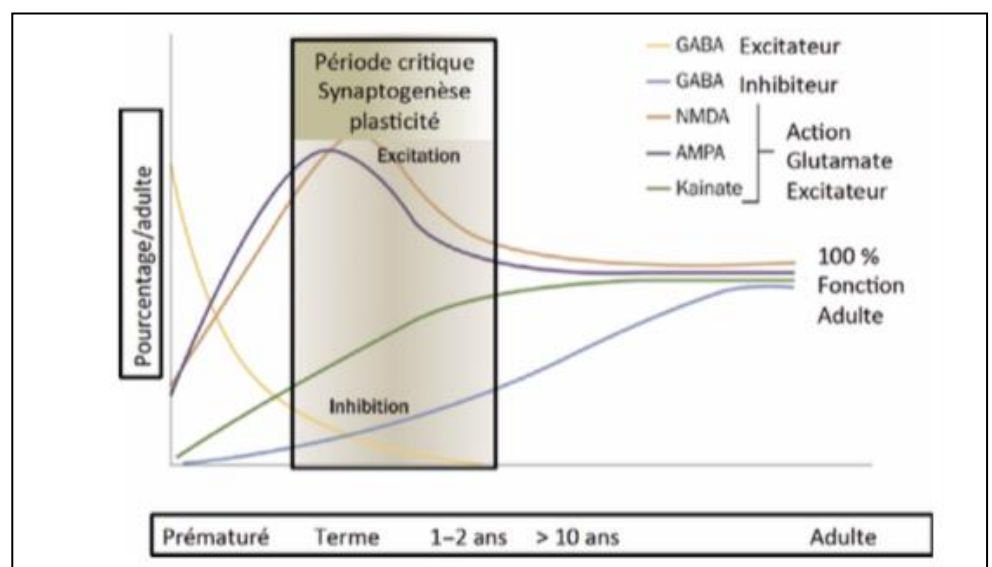


Figure A : Etat d'hyperexcitabilité du cerveau néonatal avec des pics pour les récepteurs NMDA et AMPA et une action excitatrice des récepteurs GABA (8).

inhibiteur est le GABA. Il se fixe sur son récepteur-canal, ce qui entraîne un changement de forme de ce dernier, puis une entrée d'ions chlore chargés négativement dans la cellule neuronale. Cela a pour effet de diminuer l'excitabilité du neurone.

Cependant chez le nouveau-né, il a été montré que le GABA exerce paradoxalement une action excitatrice et non inhibitrice. Cela participe donc à l'état d'hyperexcitabilité du cerveau néonatal (6,8).

Dans les neurones immatures du cerveau néonatal il y a une concentration plus élevée d'ions chlore chargés négativement par rapport aux neurones matures de l'enfant et de l'adulte, ce qui explique que le GABA est initialement excitateur (Figure B). Les mouvements d'ions chlore sont régulés par deux cotransporteurs. Le premier est le cotransporteur NKCC1 qui a pour rôle de faciliter l'accumulation d'ions chlore en intracellulaire. Le deuxième est le cotransporteur KCC2 qui permet le passage des ions chlore du secteur intracellulaire au secteur extracellulaire. Contrairement au cerveau mature, l'activation des récepteurs GABA au cours du développement précoce aboutit à un influx sortant de chlore et à une dépolarisation ou excitation neuronale (6). Il a été montré, respectivement chez le rat et dans le

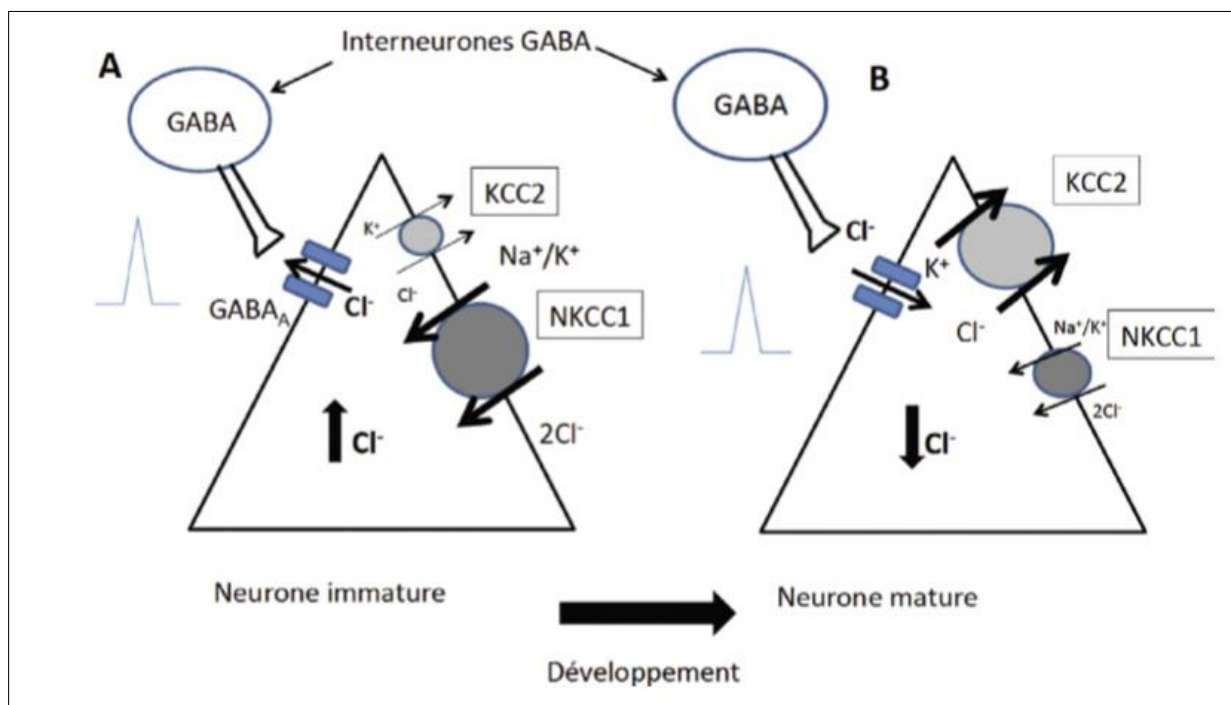


Figure B : Concentration accrue de chlore dans les neurones immatures en comparaison aux neurones matures par activation des récepteurs GABA (6).

cerveau humain, que le cotransporteur KCC2 est quasiment absent des neurones du cortex cérébral pendant la première année de vie, tandis que le cotransporteur NKCC1 est surexprimé (6,10).

Au total, toutes ces données suggèrent qu'en réponse à une atteinte aiguë, le cerveau immature du nouveau-né aurait plus tendance à générer des crises convulsives que le cerveau mature. En revanche, le cerveau immature serait moins sensible aux lésions induites par les crises convulsives. La synaptogénèse corticale est à peine ébauchée, au stade très immature de la période néonatale. Il y aurait donc moins de conséquence des crises que chez le nourrisson (3).

Néanmoins, il a été montré chez l'animal immature que la récurrence des crises était responsable de la perturbation de la stabilité synaptique, donc d'une perte neuronale. A l'âge adulte, le risque de crise convulsive augmentait et il y avait un retentissement sur les apprentissages et la mémoire (11,12).

De plus, lors d'une crise convulsive, les modifications du débit sanguin cérébral, la chute des réserves énergétiques et la libération d'acides aminés excitateurs comme le glutamate, pourraient participer à l'aggravation des lésions cérébrales sous-jacentes (3).

4. SEMIOLOGIE DES CRISES NEONATALES

Les crises convulsives du nouveau-né se caractérisent par des particularités sémiologiques déterminées par la maturation cérébrale. Le diagnostic clinique est parfois difficile du fait de la variabilité de la symptomatologie. Le caractère stéréotypé du changement de comportement du nouveau-né, à début et fin brusques, est probablement l'un des signes les plus évocateurs de la nature épileptique de l'évènement (13).

On peut classer les manifestations cliniques de la manière suivante (3,6) :

- Les manifestations motrices :

- L'accès tonique qui correspond à des contractions musculaires brusques en masse. Il peut être généralisé ou focal au niveau des membres ou du tronc (posture tonique asymétrique).
- Les clonies qui sont des contractions spontanées rythmiques souvent lentes d'une durée de 1 à 3 par seconde. Elles peuvent être focales, multifocales ou bilatérales et asynchrones (généralisées).
- Les myoclonies qui sont des contractions rythmiques plus rapides et moins régulières que les clonies. Elles peuvent être massives, segmentaires, erratiques.
- Les spasmes qui sont des contractions brusques et involontaires d'un ou de plusieurs muscles.

Contrairement au nourrisson et à l'enfant, il n'y a pas de crise généralisée tonico-clonique chez le nouveau-né. De plus le caractère multifocal et asynchrone des crises cloniques est caractéristique chez ce dernier.

- Les manifestations subtiles/frustrées :

- Les manifestations motrices automatiques : les mouvements des membres à type de pédalage ; mouvements orobucolinguaux (mouvements de mâchonnement et de succion etc...); manifestations oculomotrices (nystagmus, mouvement d'errance oculaire etc...).
- Les manifestations vasomotrices ou végétatives (manifestation du système nerveux autonome) : pâleur, cyanose, désaturation, érythrose, bradycardie, apnées, hypertension artérielle, hypersalivation etc... Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'explications physiopathologiques à cette dysrégulation du système nerveux autonome.

En 2017, la Ligue Internationale contre l'Epilepsie (ILAE) a proposé une nouvelle classification des crises convulsives néonatales (Figure C) (14) :

Automatisms	A more or less coordinated motor activity usually occurring when cognition is impaired. This often resembles a voluntary movement and may consist of an inappropriate continuation of preictal motor activity
Clonic	Jerking, either symmetric or asymmetric, that is regularly repetitive and involves the same muscle groups
Epileptic spasms	A sudden flexion, extension, or mixed extension–flexion of predominantly proximal and truncal muscles that is usually more sustained than a myoclonic movement but not as sustained as a tonic seizure. Limited forms may occur: Grimacing, head nodding, or subtle eye movements. May occur in clusters.
Myoclonic	A sudden, brief (<100 msec) involuntary single or multiple contraction(s) of muscles(s) or muscle groups of variable topography (axial, proximal limb, distal).
Sequential seizure	This term is used in the instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types for events with a sequence of signs, symptoms, and EEG changes at different times. ⁵¹
Tonic	A sustained increase in muscle contraction lasting a few seconds to minutes.
Autonomic	A distinct alteration of autonomic nervous system function involving cardiovascular, pupillary, gastrointestinal, sudomotor, vasomotor, and thermoregulatory functions.
Behavioral arrest	Arrest (pause) of activities, freezing, immobilization, as in behavior arrest seizure.
Unclassified seizure type	Due to inadequate information or unusual clinical features with inability to place in other categories.

Seizure type	Modifiers
Automatisms	Unilateral Bilateral asymmetric Bilateral symmetric
Clonic seizures	Focal Multifocal Bilateral
Epileptic spasms	Unilateral Bilateral asymmetric Bilateral symmetric
Myoclonic seizures	Focal Multifocal Bilateral asymmetric Bilateral symmetric
Sequential seizure type	Depending on components
Tonic seizures	Focal Bilateral asymmetric Bilateral symmetric

Figure C : Classification des crises convulsives néonatales selon la Ligue Internationale contre l'Epilepsie (2017) (14).

Ces différentes manifestations peuvent être associées ou isolées et parfois s'intégrer dans un EME.

Chez le nouveau-né à terme les crises les plus fréquentes sont les crises frustres/subtiles, les crises végétatives et les crises cloniques multifocales (15).

La durée de la crise est variable. Certains auteurs ont rapporté une durée moyenne de 6,3 minutes, une durée inférieure ou égale à 9 minutes dans 97% des cas et une durée supérieure ou égale à 30 minutes dans moins de 0,4% des cas (16,17).

En cas d'absence de manifestation clinique et d'enregistrement à l'EEG de décharges électriques, on parle de décharges critiques paucisymptomatiques ou infracliniques. Elles peuvent s'observer dans les situations suivantes (3) :

- La présence de lésions cérébrales sévères et étendues causant une « déconnexion » entre le cortex et ses voies efférentes. La dissociation électroclinique semble plus fréquente lors des EME (18).
- L'administration d'un traitement antiépileptique ou sédatif ayant un effet déprimeur du système nerveux central.

Dans un contexte d'encéphalopathie sévère et/ou de lésions diffuses du cortex avec anomalies sévères à l'examen neurologique, on parle alors de crises non épileptiques. Elles sont probablement générées par les structures sous-corticales (centres moteurs réflexes du tronc cérébral) et pourraient être interprétées comme une perte de contrôle de ces centres par le cortex cérébral lésé (3). Dans ce cas, les manifestations cliniques sont identiques aux comportements moteurs réflexes automatiques avec myoclonies, boxe, pédalage, accès tonique ou postures toniques généralisées notamment. Elles peuvent être déclenchées de manière réflexe par les stimulations tactiles et être d'autant plus intenses que ces dernières sont importantes. Le repositionnement ou le maintien de l'enfant peuvent parfois stopper ces manifestations cliniques.

Enfin, certains mouvements anormaux peuvent ressembler aux crises non épileptiques et évoquer certaines maladies métaboliques telles que les aciduries organiques (acidurie méthylmalonique, propionique, isovalérique), la leucinose, le déficit du cycle de l'urée. On peut voir dans ce cas des trémulations très amples avec

hypertonie des membres, des accès toniques, maintien des attitudes, boxe, pédalage, élévation lente des membres par exemple (3). Néanmoins d'authentiques crises épileptiques peuvent y être associées.

5. METHODES DIAGNOSTIQUES

Afin d'identifier la cause des crises convulsives plusieurs éléments doivent être recueillis :

- Les antécédents familiaux ; déroulement de la grossesse et de la naissance ; contexte d'accouchement dystocique ou non ; évolution au cours de la période néonatale ; date d'apparition des crises.
- L'examen clinique du nouveau-né ; sémiologie des crises ; examen neurologique inter-critique ; atteinte d'autres organes.
- Les examens biologiques : ionogramme sanguin, glycémie, calcémie, gaz du sang (acidose métabolique), lactate, ammoniémie, numération formule sanguine (cytopénie, hyperleucocytose, thrombopénie/thrombocytose, anémie), hémostase (coagulation intra-vasculaire disséminée), bilan hépatique (cytolyse, cholestase). Un bilan génétique et/ou métabolique doit être réalisé en seconde intention en fonction de l'étiologie suspectée.
- L'EEG est utile pour l'orientation diagnostique (applatissage du tracé, pointes ou pointes-ondes rythmiques), syndromique et parfois étiologique. De plus, en cas de manifestations cliniques paroxystiques, il permet d'affirmer ou d'infirmier le caractère épileptique et détecte les « décharges critiques infracliniques ». Il est recommandé, si possible, dès les premiers symptômes, avant tout traitement anti-épileptique ou sédatif, de préférence enregistré en continu et avec vidéo pendant l'instauration du traitement. Il devrait être répété au moins tous les quatre à six jours jusqu'à normalisation ou stabilisation (recommandation du Groupe de neurophysiologie clinique pédiatrique) (3,19). En pratique, il est souvent contrôlé 12 à 24 heures après l'instauration du traitement, afin de s'assurer de l'absence de récurrence de crises électriques. Il est parfois difficile d'obtenir cet examen en urgence. Dans ce cas, il est

possible d'administrer du phénobarbital qui ne modifie que de façon très transitoire le tracé de fond (20). Lors de l'instauration d'un traitement anticonvulsivant, c'est l'EEG qui témoigne de son efficacité ou non et de la persistance de crises électrocliniques et/ou de décharges critiques infracliniques (3). Dans la phase intercritique cet examen permet d'évaluer la maturation cérébrale.

- Une imagerie cérébrale. L'examen de référence est l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale. Le scanner (TDM) cérébral est parfois réalisé en première intention car plus facilement disponible dans l'urgence, notamment en cas d'accouchement dystocique pour éliminer une urgence neurochirurgicale. Néanmoins, le résultat peut être faussement rassurant en fonction de l'étiologie sous-jacente, notamment à la phase aiguë. L'échographie transfontanellaire (ETF) peut être un examen de débrouillage dans l'urgence dans l'attente de l'IRM ou du TDM cérébral.

6. ELECTROENCEPHALOGRAMME

L'EEG permet l'exploration fonctionnelle des activités cérébrales corticales et sous-corticales. Il s'agit d'un examen atraumatique, simple, reproductible, qui peut être réalisé au lit du patient. Chez le nouveau-né, l'EEG a un intérêt diagnostique et pronostique, pertinent et précoce.

Cet examen doit être enregistré dans un environnement calme avec le moins de stimulations possible selon les modalités suivantes (19) :

- Enregistrement de l'activité cérébrale à l'aide de huit électrodes minimum disposées de manière symétrique sur les deux hémisphères, avec enregistrement simultané de l'activité respiratoire et cardiaque.
- Durée de recueil de 45 à 60 minutes avec au moins un cycle de sommeil. Dans l'idéal l'enregistrement devrait se faire sur 24h avec enregistrement vidéo synchronisé.
- Réalisation de l'enregistrement dans l'idéal dès le début des signes cliniques

- Répéter l'examen dans l'idéal tous les quatre à six jours jusqu'à stabilisation ou normalisation du tracé.

Puis le tracé est analysé par un médecin compétent en neurophysiologie clinique de l'enfant selon les modalités suivantes (21) :

- Analyse de l'organisation temporelle des rythmes, de la labilité du tracé en fonction des états de vigilance du patient
- Analyse de l'organisation spatiale : différenciation antéro-postérieure des rythmes, synchronie, symétrie de l'électrogenèse.
- Organisation comportementale des états de vigilance qui comporte quatre stades : veille calme, sommeil calme, sommeils agités 1 et 2.
- Etude des grapho-éléments dans chaque stade de vigilance dans chaque région, étude de leur réactivité à différents stimuli notamment auditifs.

Quelques définitions simples de certains aspects EEG sont rappelées, elles seront utiles pour la compréhension de la suite de ce travail (21) :

- *Activité moyenne* : à prédominance centrale, continue, irrégulière, diffuse, d'une amplitude de 25 à 50 μ V et de fréquence thêta (4 à 7 Hz). Il s'agit d'une activité normale. Il peut s'y associer des fréquences delta plus lentes (1 à 3 Hz) occipitales de 25 à 50 μ V.
- *Symétrie/asymétrie du tracé* : quand les aspects normaux du tracé sont présents sur l'un des hémisphères et absent sur l'autre on parle d'asymétrie.
- *Synchronie/asynchronie du tracé* : les aspects normaux du tracé apparaissent normalement simultanément sur les deux hémisphères. Si ce n'est pas le cas, on parle d'asynchronie.
- *Pointes rolandiques* : elles sont physiologiques, observées uniquement sur des tracés normaux et sont parfois asymétriques.
- *Séquences d'alpha et de thêta* : bouffées de trois à douze secondes, localisées sur les régions rolandiques, de fréquence thêta ou alpha, constantes chez le même patient.

- *Réactivité du tracé* : observée après une stimulation souvent auditive. Se manifeste sous la forme d'une dépression passagère des rythmes ou de l'accentuation de celle-ci.

L'EEG d'amplitude (aEEG) permet le monitoring cérébral des nouveau-nés. Cette technique a été développée au cours des années 1980, notamment par Lena Hellstrom-Westas et al. (22,23) afin d'être utilisée en cas d'encéphalopathie anoxo-ischémique (EAI) (24,25).

Différents appareils sont disponibles en France dans les services de réanimation néonatale. Le Brainz Monitor ®, par exemple, permet de poser 5 électrodes et a donc l'avantage majeur d'enregistrer, de manière sélective, chacun des hémisphères cérébraux (26).

Plusieurs classifications existent pour interpréter le tracé. La plus simple à utiliser est celle décrite par al Naqeeb et al. (Figure D) (26,27) :

- Tracé de type 1 : normal
- Tracé de type 2 : modérément altéré
- Tracé de type 3 : sévèrement altéré

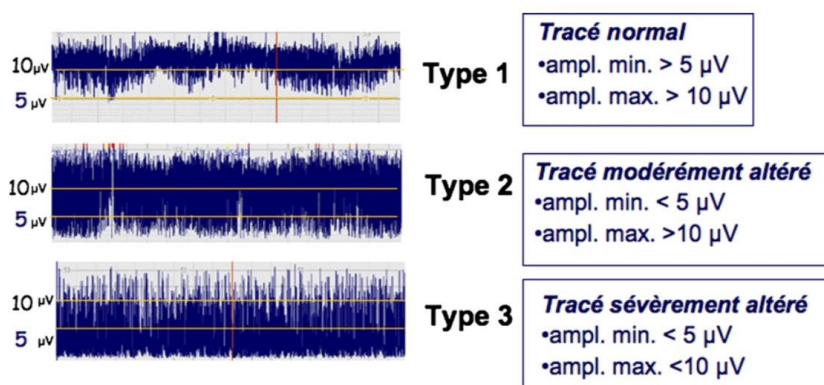


Figure D : Tracés aEEG de type 1 à 3, avec amplitude minimale et maximale en μ V (26).

En cas de crise convulsive, il y a une augmentation brutale de l'amplitude de l'aEEG, puis un décrochage à la fin de l'épisode correspondant à un retour au tracé antérieur. Néanmoins, cet aspect en « dent de scie » n'est pas toujours présent (Figure E). Dans ce cas, toute modification brutale, même prolongée, de l'amplitude peut traduire des crises convulsives (26).

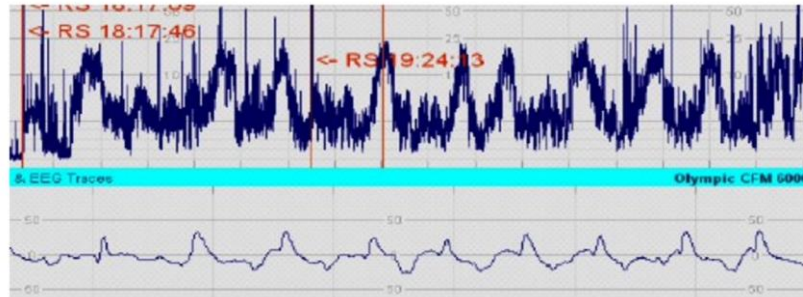


Figure E : Tracé dit en « dent de scie » avec brusque variation de l'amplitude, correspondant à des crises convulsives (26).

Néanmoins, l'aEEG reste une technique de monitoring cérébrale complémentaire de l'EEG, notamment en cas d'EAI (partie V-4-f, page 44).

7. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

Certaines manifestations cliniques paroxystiques peuvent être interprétées comme des crises convulsives par erreur.

On retiendra notamment :

- Les trémulations qui peuvent être arrêtées par le maintien des membres. Dans ce cas, il n'y a pas de décharge critique à l'EEG.
- Le myoclonus bénin du sommeil calme. Il est caractérisé par des myoclonies segmentaires parfois abondantes pouvant toucher les quatre membres et changer de côté. Les signes surviennent uniquement dans le sommeil. Il n'y a aucune manifestation clinique à l'éveil, l'examen neurologique est normal.

- L'hyperekplexia caractérisée par des sursauts inépuisables déclenchés par des stimulations auditives ou tactiles (percussion de la pyramide nasale par exemple) et/ou des accès toniques en opisthotonos avec cyanose pendant plusieurs minutes. Elle peut être létale.

8. PRONOSTIC

A l'heure actuelle, il n'est toujours pas établi avec certitude si les crises convulsives néonatales induisent par elles-mêmes des séquelles neurologiques.

Les données humaines disponibles sont celles issues d'études cliniques rétrospectives. Il semble que les facteurs pronostiques les plus importants sont l'étiologie sous-jacente et l'étendue des lésions cérébrales si elles sont présentes, ce qui sera détaillé dans les paragraphes V-1 à V-7. D'autres hypothèses pourraient faire supposer que les crises sont avant tout une conséquence des lésions cérébrales ; mais également que la répétition des crises convulsives pourrait aggraver ces lésions.

Il a été démontré chez l'animal immature que les crises récurrentes perturbaient la stabilité synaptique, entraînaient une perte neuronale, augmentaient le risque de crises à l'âge adulte et avaient un retentissement sur l'apprentissage et la mémoire (3,11,12).

Il est difficile de prédire de manière fiable le pronostic et cela dépend de l'étiologie sous-jacente. Un faisceau d'arguments (clinique, EEG, imagerie cérébrale) aide à prédire l'évolution (28). Les éléments liés à un pronostic sévère sont les suivants :

- L'association de lésions cérébrales diffuses à un examen clinique neurologique pathologique
- Les crises toniques, non épileptiques ou dégradées à l'EEG
- Des anomalies importantes du tracé EEG pendant la période intercritique.

Les éléments liés à un bon pronostic, car révélateur de lésions focales, sont les suivants :

- Les crises monofocales
- Un examen clinique rassurant
- Un tracé EEG en intercritique normal ou peu altéré.

Concernant les crises convulsives néonatales, Tekgkul et al. (29) retrouvent un taux de survie sans séquelles modérées à graves à un an de 72% et un taux de mortalité de 6,2%. La survenue d'une épilepsie à distance concerne 10 à 20% des patients (29,30). Les principaux facteurs de risques retrouvés sont l'EME prolongé de plus de 48 heures, un tracé de fond EEG très altéré, une atteinte cérébrale ischémique étendue, des lésions focales cérébrales multiples et un examen clinique neurologique altéré.

Enfin, le risque de paralysie cérébrale et de retard de développement global dépend de l'étiologie sous-jacente.

V. ETIOLOGIES

1. ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL ISCHEMIQUE NEONATAL

a. DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE

L'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique néonatal est dans la majorité des cas la conséquence d'une interruption du débit sanguin sur l'une des principales artères cérébrales liée à une embolie ou une thrombose (31).

En cas d'infarctus veineux cérébral, il s'agit d'une thrombose d'une veine cérébrale. Elle se situe au niveau du sinus veineux supérieur dans 62 % des cas et au niveau des sinus veineux transverses dans 41-45 % des cas (31).

En France la prévalence de l'AVC ischémique artériel néonatal (AVCian) à terme ou proche du terme est d'environ 17 pour 100 000 naissances (32).

b. FACTEURS DE RISQUE

Plusieurs facteurs de risque d'AVCian ont été décrits dans la littérature (maternels, placentaires et néonataux) (31–37) :

- sexe masculin avec un *odds ratio* (OR) à 2,8
- primiparité (OR = 1,7)
- césarienne (OR = 3,5) et césarienne en urgence (OR = 6,8)
- hypoxie en *per partum* (OR = 7 – 22)
- méningite bactérienne et autre infection en période néonatale (OR = 9).

Certaines pathologies de la coagulation sont associées à la survenue d'un AVCian (31) :

- augmentation de la lipoprotéine A > 30 mg/L
- mutation G1691A du facteur V de Leiden
- mutation G20210A du facteur II
- anomalies acquises de la coagulation maternelle : présence d'anticorps antiphospholipides.

c. SEMIOLOGIE DES CRISES CLINIQUES

Les crises convulsives représentent le mode de révélation le plus fréquent des AVCian. Il a été rapporté que parmi 100 nouveau-nés à terme ou proches du terme, 97 % des patients ayant un AVCian ont présentés des convulsions (38). Elles surviennent au cours des trois premiers jours de vie dans 90 % des cas (31).

Les crises sont focales dans 50 % des cas et motrices dans 90 % des cas. Dans 10 % des cas, il survient principalement des épisodes de cyanose et d'apnée (31,39). Les autres manifestations cliniques possibles sont un mâchonnement, une révulsion oculaire, une fixité du regard ou un nystagmus (31).

d. PRINCIPES DE PRISE EN CHARGE

En cas de suspicion d'AVCian, les patients doivent être orientés vers une unité de réanimation ou de soins intensifs néonataux, si possible à proximité d'une unité de neuropédiatrie.

Au cours de la phase aiguë, il n'est pas indiqué d'avoir recours à un traitement anticoagulant ou thrombolytique. Néanmoins, ce type de traitement peut être envisagé en cas de cardiopathie thrombogène ou de thrombus intra-cardiaque (40).

La prise en charge initiale repose sur le traitement des crises convulsives et des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique.

Les démarches diagnostique et étiologique sont résumées par E. Saliba et al. (Figure F et G) (31).

Tableau II

Démarche diagnostique devant une suspicion d'accident vasculaire cérébral ischémique artériel néonatal (AVCian).

Clinique

Convulsions le plus souvent focales : crises hémicorporelles cloniques

Moment de survenue des convulsions : médiane entre 24 et 36 heures de vie

Examen neurologique : le plus souvent normal

Éliminer une cause traitable de convulsion néonatale

Dosage de la glycémie, calcémie, magnésémie

Ponction lombaire avec PCR herpes au moindre doute pour éliminer une méningite bactérienne ou une encéphalite virale

EEG

Aspect évocateur d'un AVC : présence d'une activité de fond asymétrique

Figures physiologiques (encoches frontales) généralement respectées

Crises sont et restent très focalisées

Imagerie : échographie transfontanelle

Élimine une hémorragie intracrânienne, intraventriculaire ou une thrombose veineuse

Faible sensibilité à détecter une zone ischémique : ne peut éliminer le diagnostic d'AVCian

Imagerie : IRM cérébrale

Indispensable pour faire le diagnostic

EEG : électroencéphalogramme ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; PCR : amplification génique.

Figure F : Démarche diagnostique devant une suspicion d'accident vasculaire cérébral ischémique artériel néonatal (31).

Tableau III

Démarche étiologique devant un accident vasculaire cérébral ischémique artériel néonatal.

Asphyxie périnatale

- Altération du rythme cardiaque fœtal
- Césarienne en urgence
- pH artériel au cordon < 7,0
- Signes d'encéphalopathie

Pathologie placentaire (anatomopathologie si possible) pouvant orienter vers une cause embolique

- Chorio-amnionite histologique
- Thrombose des vaisseaux placentaires

Infection materno-fœtale

- Fièvre maternelle, rupture prolongée des membranes
- Hémoculture, dosage de la CRP, ponction lombaire au moindre doute

Anomalies métaboliques chez le nouveau-né : hypoglycémies sévères et persistantes

- Hyperinsulinisme : dosage glycémie-insuline
- Encéphalopathie, défaillance hépatique associées : déficits de la β -oxydation des acides gras à chaîne longue : profil des acylcarnitines sanguins et chromatographie des acides organiques urinaire

Anomalies congénitales ou acquise de la coagulation

- Antécédents maternels, obstétricaux et familiaux
- Maladies thrombo-emboliques : mutation du facteur V Leiden (autres facteurs de coagulation uniquement en cas d'orientation)
- Thromboses, pertes fœtales précoces, morts fœtales in utero : mutation du facteur V Leiden (autres facteurs de coagulation uniquement en cas d'orientation)
- Syndrome des anticorps antiphospholipides : dosage anticorps antiphospholipides
- Nouveau-né : thromboses multiples et systémiques
- Dosage des facteurs de coagulation en fonction de l'orientation et des antécédents familiaux

Cardiopathies congénitales diagnostic anténatal ou signes cliniques

- Échocardiographie

CRP : protéine C réactive.

Figure G : Démarche étiologique devant un accident vasculaire cérébral ischémique artériel néonatal (31).

e. IRM CEREBRALE

Il est indiqué de réaliser de manière systématique une IRM cérébrale en cas de suspicion d'AVC. Il s'agit du meilleur examen pour identifier la localisation de la lésion, évaluer son étendue et ainsi évaluer le pronostic (41,42).

Les séquences de base, à réaliser au mieux, entre J2 et J4 post-ischémie sont les suivantes (31,43,44) :

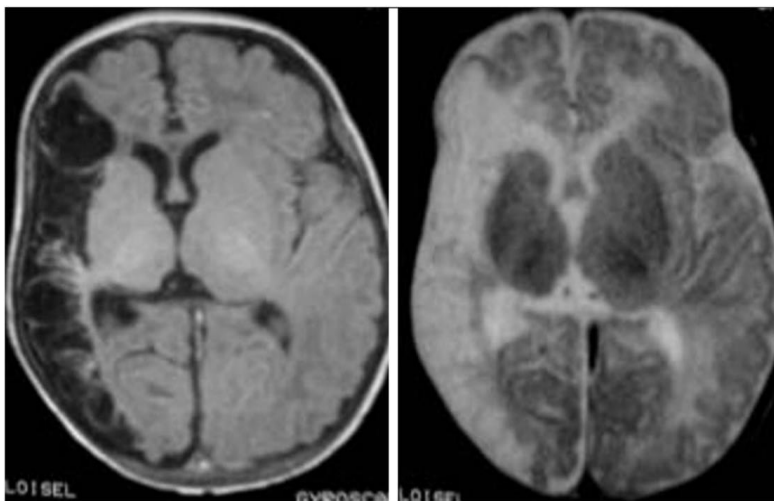
- séquences pondérées en T1 et T2
- séquence pondérée en diffusion : hypersignal de la substance blanche (SB) et de la substance grise (SG), chute du coefficient de diffusion apparente (ADC) maximale, entre J2 et J4, suivant l'ischémie ou restriction de la diffusion (œdème cytotoxique). A partir de J8 les séquences de diffusion ont peu d'intérêt
- séquence écho de gradient pondérée en T2* : recherche d'une composante hémorragique

- angio-IRM du polygone de Willis : recherche d'une occlusion artérielle.

L'IRM néonatale permet d'apporter des éléments pronostiques pour le devenir moteur. Les éléments défavorables sont les suivants (31) :

- lésions étendues et profondes des noyaux gris centraux (NGC)
- atteinte complète du territoire sylvien
- atteinte étendue du faisceau cortico-spinal (FCS) en diffusion : associée à un très haut risque de développement d'une paralysie cérébrale unilatérale (45,46)
- atrophie pédonculaire unilatérale.

La figure H montre un exemple d'IRM cérébrale d'un nouveau-né de 7 jours de vie pris en charge pour un AVC sylvien superficiel droit ischémique. On retrouve une vaste zone de séquelle ischémique en pondération T1 (hyposignal) et T2 (hypersignal) (47).



a|b

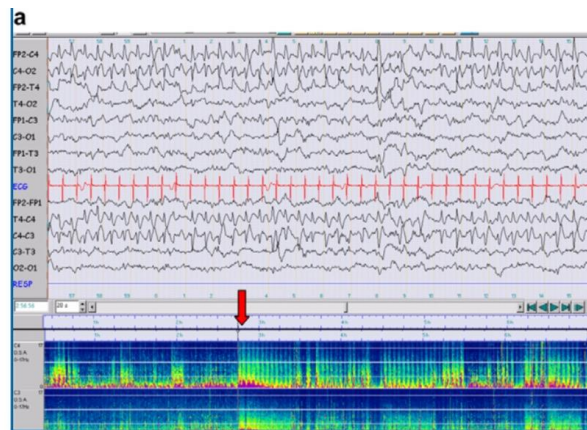
Fig. 21 : Nouveau-né à terme. IRM à J7.
 a Coupes axiales en pondération T1
 b et T2. Vaste zone de séquelle ischémique développée aux dépens du territoire sylvien superficiel droit en hyposignal T1 et hypersignal T2.

Fig. 21: Term newborn. MRI is performed at 7 days of life.
 a Axial T1
 b and T2WI.
 Wide area of ischemic sequelae in the right superficial middle cerebral artery distribution on low signal on T1 and bright signal on T2.

Figure H : IRM cérébrale chez un nouveau né à terme à 7 jours de vie. AVC sylvien superficiel droit ischémique (47).

f. ELECTROENCEPHALOGRAMME

L'EEG montre des décharges électriques brèves, avec des pointes rythmiques dont la fréquence est variable, pouvant diffuser dans une région homolatérale, rarement dans l'autre hémisphère cérébral. En période intercritique, le tracé est normal ou subnormal (Figure I-a et I-b) (3).



Enregistrement EEG de longue durée à j2 chez un nouveau-né à terme présentant un accident vasculaire cérébral sylvien droit. Séquence de pointes rythmiques correspondant à une crise dans la région centrale droite (contemporaines de clonies du MSG). La flèche indique le début de la crise sur l'analyse de fréquences sur sept heures d'enregistrement EEG continu (crises subintrantes).



Tracé intercritique chez le même enfant : pointes lentes centrales droites qui intéressent le même territoire que les crises, le tracé est normal sur l'hémisphère controlatéral.

Figure I-a et I-b : Tracé EEG d'un nouveau-né de 2 jours de vie ayant un AVC sylvien droit. Séquence de pointes rythmiques en région centrale droite (a). Tracé intercritique (b) (3).

g. PRONOSTIC

En dehors d'une cardiopathie ou d'une thrombophilie/thrombopathie congénitale sous-jacente, le risque de récurrence de l'AVC est inférieur à 1 % (31).

Environ 30 % des patients vont développer des troubles moteurs, correspondant à une paralysie cérébrale, qui se manifeste le plus souvent par une asymétrie de préhension dès l'âge de l'acquisition de cette dernière. Elle est le plus souvent unilatérale et focale (31). Le membre supérieur est plus fréquemment atteint que le membre inférieur (48).

En cas d'AVC gauche, il a été montré que les enfants en âge scolaire présentaient des troubles du développement du langage associés à des difficultés modérées dans la compréhension des aspects complexes du langage, comparé aux contrôles (49–52).

Lorsque la lésion est très étendue l'efficacité intellectuelle globale peut être atteinte (53).

Le risque de développer une épilepsie est d'environ 15 à 20 %. Il est d'autant plus élevé que la lésion initiale est étendue à tout le territoire sylvien (31). L'épilepsie séquellaire est un facteur prédictif de mauvais développement cognitif (54).

Un suivi régulier multidisciplinaire est donc nécessaire.

2. TRAUMATISMES OBSTETRIQUES CÉRÉBRAUX

Les traumatismes obstétricaux surviennent essentiellement au cours de l'expulsion, lors du passage dans la filière génitale maternelle et lors de manœuvres d'extraction instrumentale (55). Ils peuvent être responsables de contusion cérébrale, d'hémorragie intra-parenchymateuse, intra-ventriculaire, sous-durale ou sous-arachnoïdienne ainsi que d'hématome extra-dural (3).

Les crises convulsives sont le plus souvent en rapport avec l'atteinte anoxo-ischémique sous-jacente au cours des accouchements dystociques (56). Néanmoins, il arrive qu'elles soient également en rapport avec l'atteinte traumatique parenchymateuse cérébrale (3). Dans ce cas, la sémiologie des crises convulsives et l'aspect du tracé à l'EEG sont semblables à ceux de l'AVCian décrit ci-dessus.

Le diagnostic de ce type de lésion se fait à l'imagerie cérébrale (55) :

- l'ETF est facile d'accès en urgence mais ne permet qu'une exploration partielle de la périphérie de la convexité et de la fosse postérieure. La plupart des lésions apparaissent hyperéchogènes.
- le TDM cérébral utile à la phase aiguë et plus facile d'accès que l'IRM cérébrale. Les lésions hémorragiques apparaissent spontanément hyperdenses. Il permet de diagnostiquer d'éventuelles lésions osseuses associées.
- l'IRM cérébrale est l'examen de choix afin de réaliser un bilan complet des lésions. Elle est plus sensible que le TDM pour le diagnostic de petites collections extra-axiales et des lésions de la fosse postérieure. Les séquences utiles sont : la séquence spin écho pondérée en T1 et T2 ; la séquence d'écho de gradient pondérée T2 ; la séquence *Fluid-Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR) très performante dans la détection des hémorragies sous-arachnoïdiennes (57) ; la séquence de diffusion pour dépister les éventuelles lésions ischémiques associées.

Les figures J à M reprennent quelques exemples d'hémorragie sous-arachnoïdienne, d'hématome sous-dural, extradural et intraparenchymateux (55) :

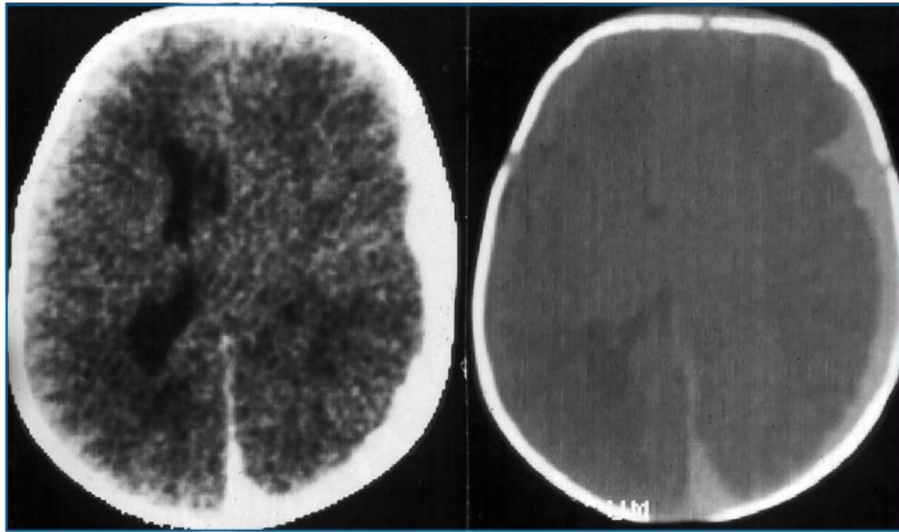


Figure J : Hématome sous-dural supratentorial gauche aigu avec effet de masse sur le ventricule latéral gauche en TDM (55).

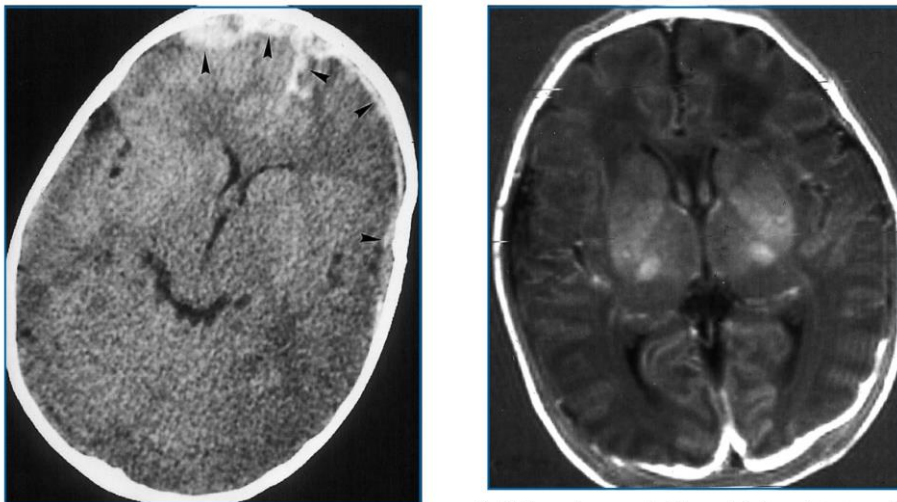


Figure K : Hématome sous-dural frontal bilatéral en TDM (à gauche) et hémorragie sous-arachnoïdienne subaiguë en IRM T1 (à droite) (55).

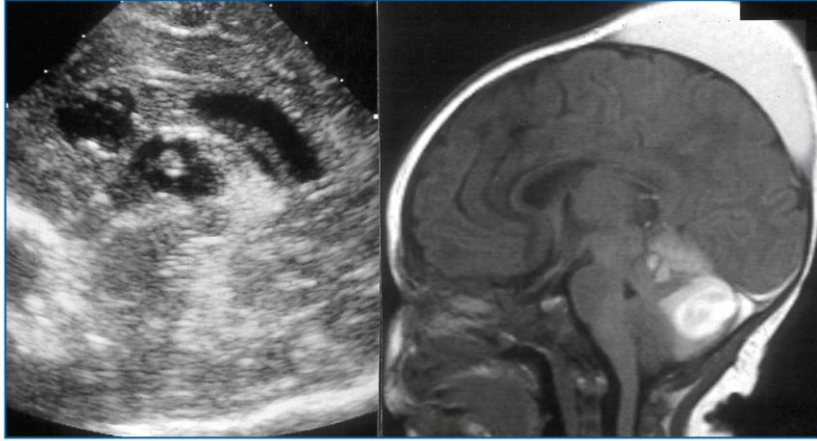


Figure L : Hématomes infratentoriels intraparenchymateux et sous-dural, suspectés en ETF sur une hyperéchogénéité mal délimitée, étendue et une hydrocéphalie triventriculaire (à gauche) confirmée en IRM T1 (à droite). Présence d'un volumineux céphalhématome pariétal (55).

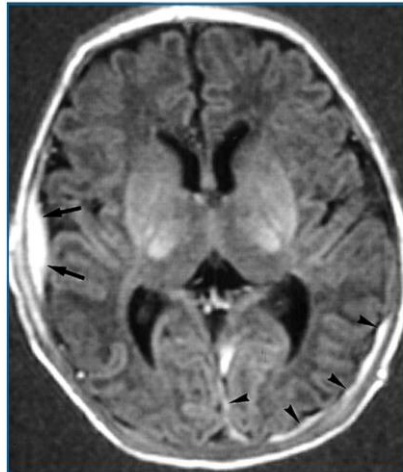


Figure M : Hématome extradural, temporo-pariétal droit subaigu (flèches) et hémorragie sous-arachnoïdienne pariéto-occipitale gauche (têtes de flèches) à l'IRM T1 (55).

3. MALFORMATIONS CEREBRALES

Certaines malformations cérébrales peuvent être épileptogènes. On parle alors d'épilepsie focale symptomatique ou encore d'épilepsie lésionnelle.

Les malformations liées à une anomalie de développement du cortex cérébral surviennent au cours de l'embryogenèse. Les causes peuvent être génétiques et environnementales. Ces lésions sont classées selon le stade de développement et l'imagerie cérébrale. On distingue (58) :

- les troubles de la prolifération neuronale et gliale : mégalencéphalie, hémimégalencéphalie, sclérose tubéreuse de Bourneville, dysplasies corticales focales de type 2 etc...
- les troubles de la migration neuronale : lissencéphalie, hétérotopies en bandes sous-corticales etc...
- les troubles du développement cortical post-migratoire : dysplasies corticales de type 1, polymicrogyrie etc...

a. DYSPLASIES CORTICALES FOCALES

La dysplasie corticale focale est une malformation à fort potentiel épileptogène reflétant un désordre de la migration neuronale. Elle est caractérisée par des modifications morphologiques des cellules et de leur organisation dans le cortex cérébral. Elle peut s'exprimer en période néonatale, mais le plus souvent dans l'enfance. Les crises surviennent chez un nouveau-né sans antécédents périnataux particuliers. Elles sont stéréotypées et s'accompagnent parfois de spasmes épileptiques (3). Une classification des dysplasies corticales focales a été établie lors d'un consensus de la Ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE) (Figure N) (58).

DCF de type 1 (isolée)	DCF de type 2 (isolée)	DCF de type 3 (associées à la lésion principale)
1A : DCF avec anomalies de la lamination corticale radiale	2A : DCF avec neurones dysmorphiques	3A : anomalies de la lamination corticale dans le lobe temporal associées à une sclérose hippocampique
1B : DCF avec anomalies de la lamination corticale tangentielle	2B : DCF avec neurones dysmorphiques et cellules ballonisées (<i>balloon cells</i>)	3B : anomalies de la lamination corticale adjacentes à une tumeur gliale ou glioneuronale
1C : DCF avec anomalies de la lamination corticale radiale et tangentielle		3C : anomalies de la lamination corticale adjacentes à une malformation vasculaire
		3D : anomalies de la lamination corticale adjacentes à une lésion acquise précocement dans la vie (traumatisme, ischémie, encéphalite, etc.)

Figure N : Classification des dysplasies corticales focales selon l'ILAE (58).

Le tracé EEG intercritique est le plus souvent bien organisé du côté opposé de la malformation et comporte des anomalies focales en regard de cette dernière ; soit des foyers d'ondes lentes ou des pointes amples, soit des anomalies unilatérales plus diffuses, voire même un tracé de type « *suppression burst* » (3,59). Il en est de même sur le plan clinique et électroencéphalographique en cas de sclérose tubéreuse de Bourneville (3).

En cas de dysplasie corticale focale de type 2, on peut notamment retrouver, à l'IRM cérébrale, des hypersignaux de la substance blanche, un épaissement gyral avec de fins prolongements en direction des ventricules (Figure O) (58) :

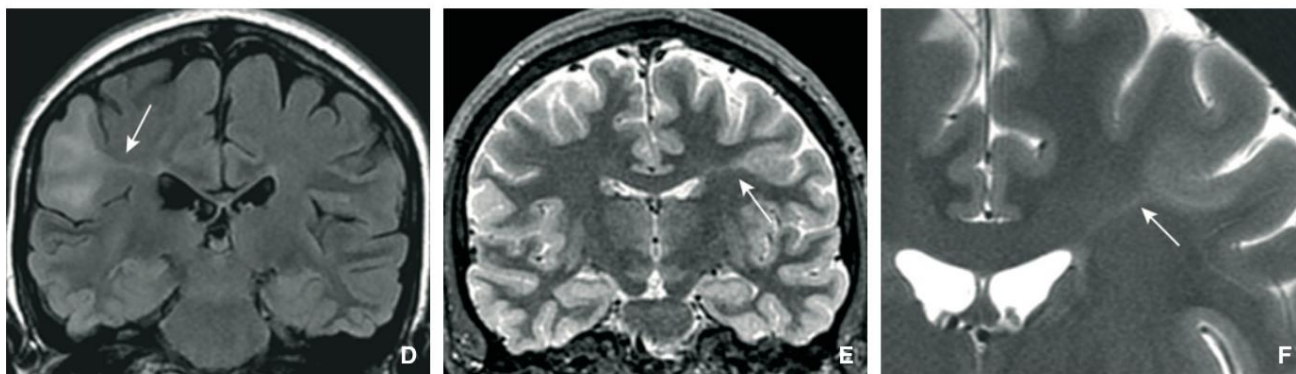


Figure O : Imagerie des dysplasies corticales focales de type 2 en IRM (D à F, flèches) (58).

D. Hypersignal de la substance blanche.

E, F. Epaissement gyral, fin prolongement en direction du ventricule.

b. LA SCLEROSE TUBEREUSE DE BOURNEVILLE

La sclérose tubéreuse de Bourneville est une maladie à transmission autosomique dominante faisant partie des phacomatoses, liée à une mutation du gène *TSC1* (*Tuberous Sclerosis Complex 1*), plus rarement du gène *TSC2* (*Tuberous Sclerosis Complex 2*). Dans certains cas, aucune mutation connue n'est retrouvée (60). Il s'agit d'une pathologie multisystémique rare, à pénétrance incomplète, entraînant le développement de tumeurs bénignes. Sa prévalence est estimée entre 1/6000 et 1/15000 naissances vivantes (61).

La triade clinique classique comprend *l'adenoma sebaceum* de la face, un retard mental et des crises convulsives qui peuvent être d'expression néonatale (62). De nombreuses tumeurs bénignes peuvent apparaître au niveau cérébral, cutané, cardiaque, rénal et pulmonaire. Le pronostic dépend de la localisation des tumeurs (60).

En cas de localisation intracérébrale, on retrouve à l'IRM des tubers disséminés à la surface des hémisphères (hypersignaux triangulaires cortico-sous-corticaux en T2 et en FLAIR), des nodules sous-épendymaires au contact des ventricules latéraux qui se calcifient progressivement, ainsi que des tumeurs à cellules géantes proches des trous de Monro prenant le contraste (Figure P) (58).

L'atteinte du système nerveux concerne 90 % des patients, avec une épilepsie partielle ou généralisée (72 à 85 % des cas), des spasmes infantiles, des troubles psychiques (58).

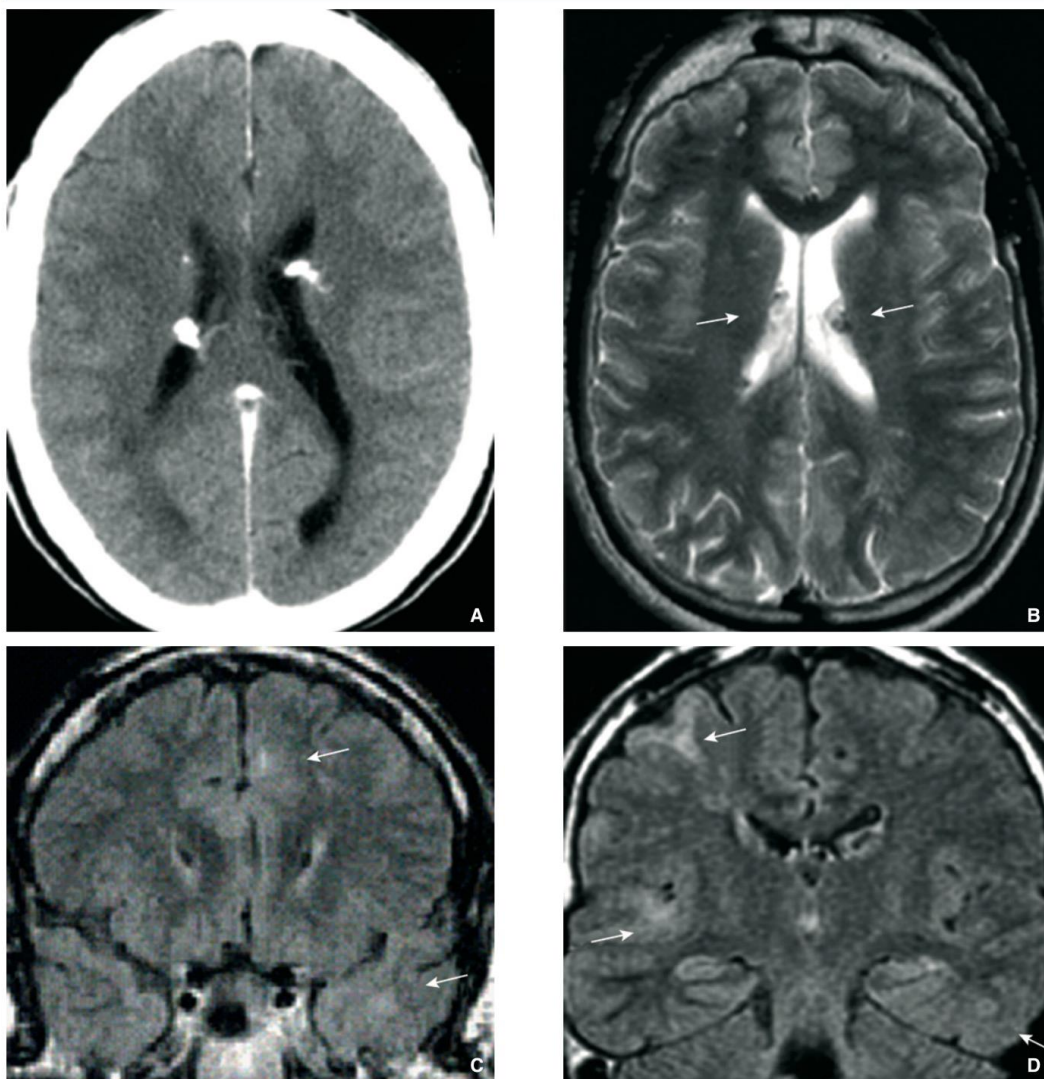


Figure P : Sclérose tubéreuse de Bourneville. Nodules sous-épendymaires calcifiés au contact des ventricules latéraux (A à D). Multiples tubers (B à D, flèches). Dysplasie corticale focale temporale gauche (58).

c. POLYMICROGYRIE

La polymicrogyrie correspond à une anomalie de la gyration cérébrale. Il existe un nombre excessif de circonvolutions de petite taille, appelées gyri. Elles sont séparées par des sillons peu profonds (indentations) ou fusionnés, donnant un aspect festonné du cortex, qui peut alors avoir un aspect épaissi. Différentes causes ont été retrouvées : souffrance corticale ischémique fœtale, causes génétiques (formes familiales ou non) notamment en cas de syndrome d'Aicardi ou encore de syndrome de Di Georges. La sévérité des déficits cognitifs et neurologiques dépend

de la localisation, de l'étendue des lésions et des anomalies associées à la polymicrogyrie (58).

Les patients présentent, dans la majorité des cas, des crises focales qui peuvent être associées à des crises généralisées. Dans 50 % des cas, ils s'y associent des troubles cognitifs. Les anomalies à l'EEG sont variables et comportent : bouffées de pointes-ondes ou polypointes-ondes bilatérales synchrones à la fréquence de 2,5 à 3 Hz ; pointes multifocales au niveau des régions centro-temporo-pariétales qui peuvent être isolées ou associées à des polypointes diffuses. A l'IRM cérébrale on retrouve un aspect festonné ou ondulé du cortex, lié à un épaississement cortical associé à une irrégularité de la jonction SG-SB. D'autres anomalies peuvent s'y associer (dilatation ventriculaire, hétérotopies périventriculaires, agénésie calleuse, hypoplasie cérébelleuse etc...) (Figure Q) (58).

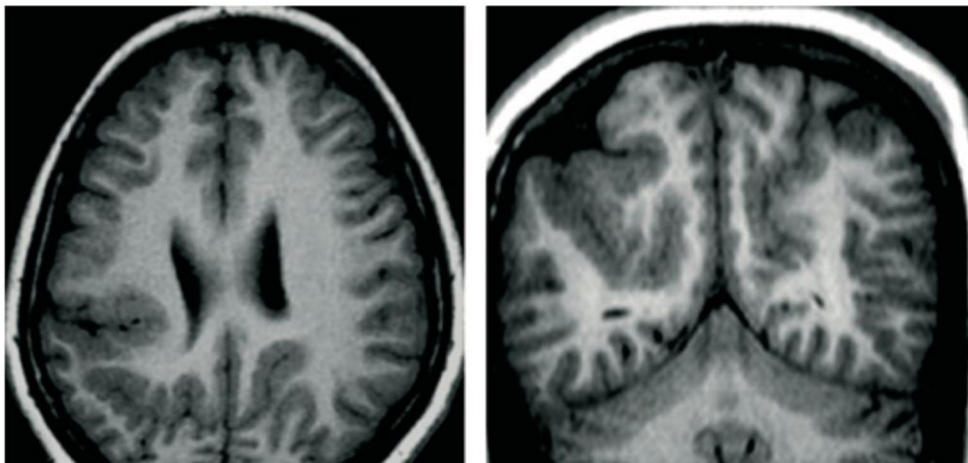


Figure Q : Polymicrogyrie postérieure bilatérale. Epaississement cortical avec irrégularité de la jonction gris-blanc, aspect festonné du cortex avec dessin délicat (58).

d. ERREURS INNEES DU METABOLISME

Certaines malformations peuvent être associées à des erreurs innées du métabolisme.

En cas d'anomalies de la O-glycosylation des protéines, il peut y avoir une lissencéphalie. On parle alors de pathologies du groupe « muscle-eye-brain ». Il s'agit de maladies autosomiques récessives. Elles associent des anomalies

oculaires, une dystrophie musculaire et une lissencéphalie. Les crises convulsives sont souvent polymorphes et pharmacorésistantes (13). L'EEG retrouve des activités rapides « alpha like » reflet d'une lissencéphalie (Figure R (13)) (63).

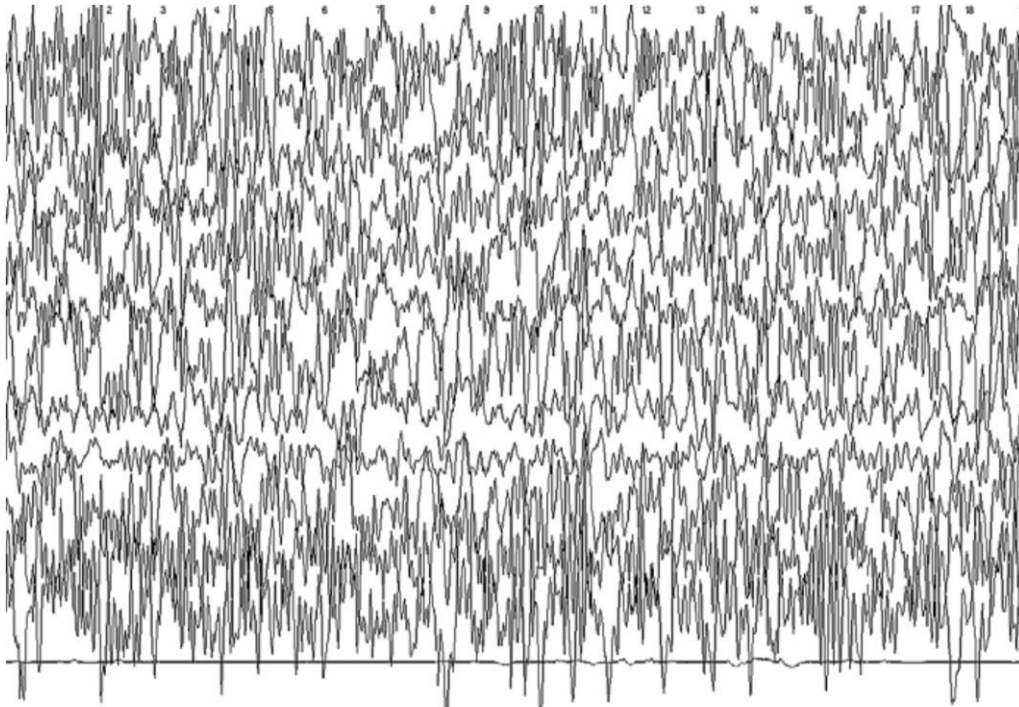


Figure R : Tracé EEG de lissencéphalie : activité rapide (rythme alpha) de grande amplitude prédominant dans les régions postérieures, combinée à des rares ondes lentes et diffuses (13).

Le syndrome de Zellweger (ou syndrome hépatocérébro-rénal) est lié à un déficit de la biogenèse des peroxysomes. Il est caractérisé par une épilepsie néonatale focale symptomatique, associée à une dysmorphie faciale (oreilles mal ourlées et basses implantées ; front haut ; fontanelle large), une surdité, une cécité centrale, une hypotonie majeure et une hépatomégalie (13). On retrouve des anomalies typiques de la gyration corticale très épileptogènes à type de polymicrogyrie (parfois une pachygyrie) dans les régions frontales et operculaires, une démyélinisation diffuse, des kystes de germinolyse dans les noyaux caudés et thalamiques (64). Les crises sont le plus souvent partielles motrices et pharmacorésistantes (65). Le pronostic est très sévère avec un retard psychomoteur majeur et finalement la survenue d'un décès dans la première année de vie (13).

4. ENCEPHALOPATHIE ANOXO-ISCHEMIQUE

a. DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE

L'anoxie périnatale est une altération des mécanismes d'oxygénation et de perfusion fœtale qui survient au cours de la période périnatale. La prévalence est de 1 à 7 cas pour 1000 naissances vivantes (66,67).

Dans 40 % des cas, elle entraîne EAI (68), correspondant à une souffrance neurologique (69).

Les causes sont multiples. Elles peuvent être d'origine maternelle ou fœtale (70). Le diagnostic repose sur des arguments cliniques et biologiques (71) :

- altération du rythme cardiaque fœtal
- mauvaise adaptation à la vie extra utérine
- acidose métabolique dans la première heure de vie.

Les EAI sont classées en trois stades de gravité selon la classification de Sarnat basée sur des critères cliniques : légère, modérée, sévère (72) (Annexe 2, page 110)

Afin d'évaluer au mieux le pronostic neurologique à moyen et long terme en cas d'EAI, il est nécessaire de réaliser une évaluation clinique, électrophysiologique et par imagerie cérébrale à court et moyen terme de l'évènement (73).

b. PHYSIOPATOLOGIE

Les signes cliniques de l'EAI évoluent avec le temps et reflètent la mise en place de différentes phases neurochimiques et énergétiques déclenchées par l'épisode initial d'anoxo-ischémie périnatale (74).

Il a été montré une progression de la taille des lésions cérébrales à l'IRM sur plusieurs jours (75). Les lésions cérébrales surviennent en cinq phases (74) :

- une phase aiguë au moment de l'accident d'anoxo-ischémie correspondant à une période de défaillance énergétique primaire
- une phase de reperfusion suite au rétablissement de l'oxygénation cérébrale lors de la prise en charge réanimatoire initiale en période post-natale : restauration du métabolisme oxydatif, résolution de l'œdème cytotoxique et de l'accumulation d'acides aminés excitateurs.
- une phase latente de restauration énergétique : fenêtre thérapeutique de la mise en place de l'hypothermie thérapeutique
- une phase secondaire de mort neuronale retardée ou phase de défaillance mitochondriale
- une phase tertiaire de réorganisation et de réparation cérébrale.

c. SEMIOLOGIE DES CRISES CONVULSIVES

Les crises convulsives surviennent habituellement dès le premier jour de vie. Elles sont hétérogènes et parfois de sémiologie variable pour un même patient (21).

Au niveau clinique on retrouve le plus souvent des clonies, des myoclonies, des épisodes hypertoniques. Les manifestations oculaires et orobuccolinguales sont fréquentes (76). Les crises sont le plus souvent multifocales, parfois généralisées (21).

En cas d'EAI sévère il peut y avoir une dissociation électroclinique avec soit (21) :

- des crises électriques infracliniques/paucisymptomatiques
- des crises cliniques avec absence de décharge paroxystique à l'EEG car le tracé est trop sévèrement perturbé.

La dissociation électroclinique, lorsqu'elle n'est pas liée à un traitement par curare, est toujours de mauvais pronostic (76).

d. PRINCIPES DE PRISE EN CHARGE

En cas d'EAI modérées et sévères, la prise en charge repose uniquement sur la mise en place d'une hypothermie thérapeutique. Cette dernière permet de diminuer la demande énergétique et d'améliorer la tolérance cellulaire à l'hypoxie (77–79).

En 2010, la Société Française de Néonatalogie a défini des critères cliniques, biologiques et EEG de mise en hypothermie (72,80–82). L'hypothermie thérapeutique doit être débutée dans les 6 premières heures de vie. La température centrale cible est de 33,5°C +/- 0,2°C pendant une durée de 72h (83). Il n'a pas été montré d'amélioration du pronostic neurologique grâce à l'hypothermie chez les patients nés avant 36 SA (82). En revanche, plusieurs études randomisées depuis les années 2000 ont montré que l'hypothermie thérapeutique était associée à (77,84) :

- une réduction significative de la mortalité combinée à la survenue d'un handicap majeur (RR = 0,81 ; p = 0,002)
- une diminution du risque de handicap sévère à l'âge de 18 mois (RR = 0,71 ; p = 0,006)
- 35 % de survie sans handicap versus 22% en normothermie.

e. IRM CEREBRALE

L'IRM cérébrale est l'examen radiologique de référence pour évaluer le pronostic lésionnel en cas d'EAI (Figure S et T (47)). Elle doit être réalisée entre 5 et 14 jours de vie.

Chez le nouveau-né à terme, la SG, composée du cortex et des NGC, est plus sensible à l'hypoxie-ischémie que la SB. La localisation des lésions dépend de l'intensité et de la durée de l'atteinte ischémique (85). Une anomalie de signal en IRM (séquences T1 et T2) de la partie postérieure de la capsule interne est fortement prédictive d'anomalies du neurodéveloppement (anomalie de l'examen neurologique et *Griffith's developmental quotient* < 85) (86). Lorsque l'on retrouve une atteinte des

NGC, les atteintes motrices sont prépondérantes (87). L'atteinte de la SB peut être responsable de séquelles cognitives (86,88).

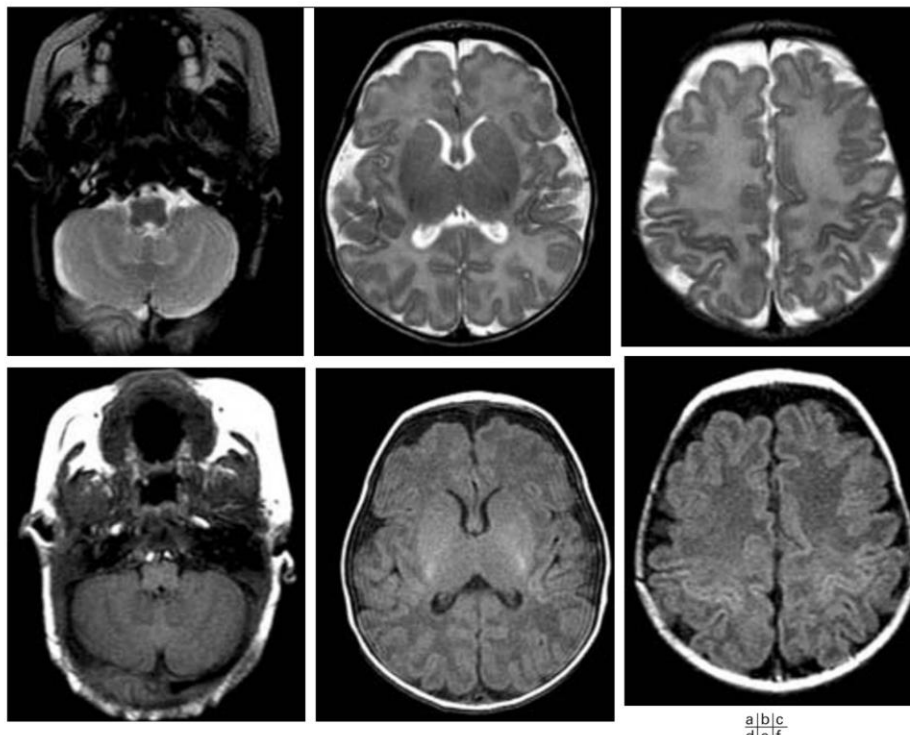


Figure S : IRM cérébrale d'un nouveau-né à terme (EAI)

Couples axiales en pondération T2 et T1. Les NGC apparaissent en hyposignal T2 et en discret hypersignal T1. Myélinisation du bras postérieur des capsules internes en hypersignal T1 et en hyposignal T2 (47).

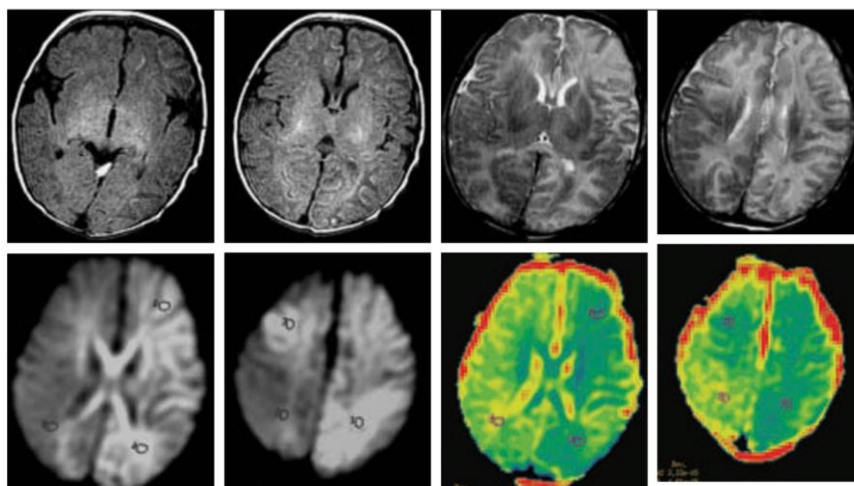


Figure T : IRM à 8 jours de vie (EAI). Coupes axiales en T1, T2, diffusion puis en cartographie ADC (de gauche à droite et de haut en bas). Hypersignal T1, T2 et diffusion, en frontal bilatéral et pariétal gauche. Chute des ADC dans les mêmes territoires (47).

f. ELECTROENCEPHALOGRAMME

L'EEG doit, si possible, être réalisé dès l'admission, puis répété toutes les 24 à 48 heures dans la première semaine de vie. Il apporte des éléments en faveur d'une EAI et permet d'évaluer sa sévérité (21).

Les éléments du tracé liés au pronostic neurologique sont (18,89,90) :

- l'importance de la discontinuité
- la disparition des figures physiologiques
- la disparition de l'organisation spatiale et temporelle
- l'absence de normalisation rapide du tracé de fond
- la présence d'une activité critique électrique.

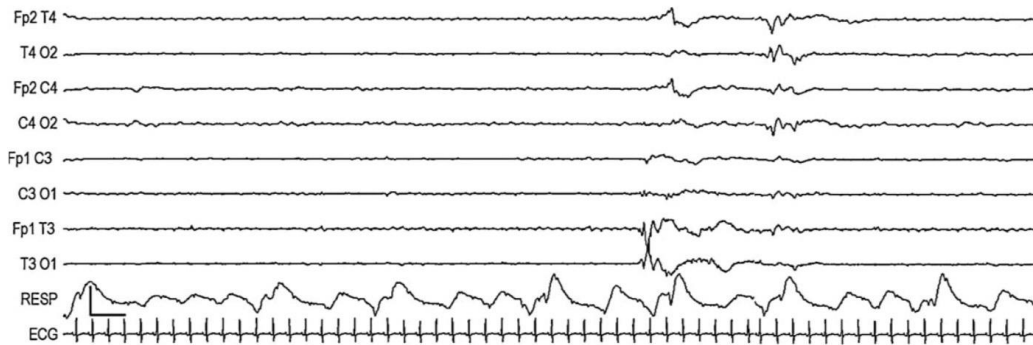
Le tracé paroxystique est composé de décharges rythmiques de pointes, rapides ou lentes, avec une amplitude variable (Figure U et V) (21).

Le recours au monitoring de la fonction cérébrale par l'aEEG facilite la surveillance continue neurophysiologique au lit du patient (91). L'aEEG est reconnu comme étant une méthode de choix, dans les 6 premières heures de vie, pour aider à poser l'indication d'une hypothermie thérapeutique (92,93). La valeur prédictive positive est liée à la très faible amplitude et à l'importance de la discontinuité du tracé (25,94). Il a été décrit trois types de tracés anormaux (95) :

- « une activité de base discontinue » : périodes de très faible amplitude (inactivité) entrecoupée de bouffées de plus grande amplitude,
- Une activité de base de très faible amplitude inférieure ou égale à 5 μ V,
- « tracé plat » inactif avec une amplitude inférieure à 5 μ V.

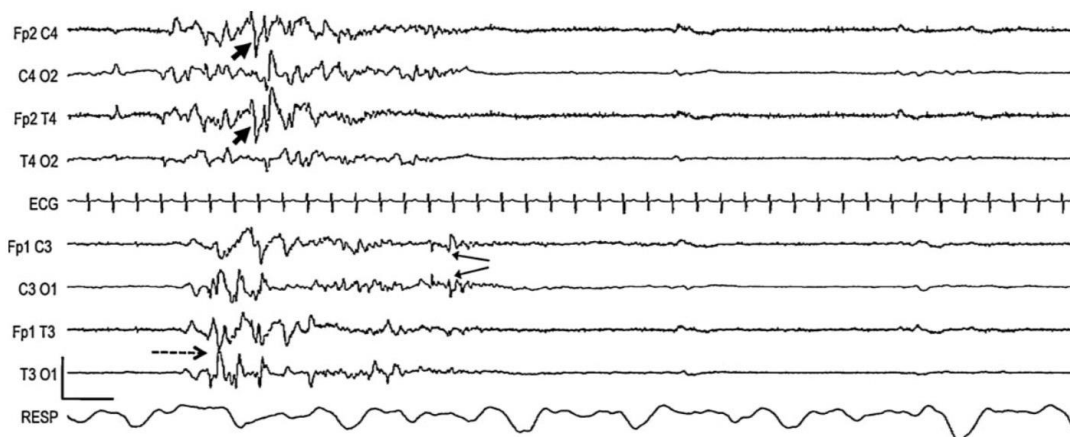
En cas de crise convulsive, il y a une augmentation brutale de l'activité de base. Lorsque les crises se répètent, on retrouve un aspect du tracé en « dent de scie ». En cas d'EME avec des crises en continu, cet aspect peut être difficile à reconnaître.

De plus, l'activité de base peut être modifiée par le recours à des traitements sédatifs (21).



NN de 40 SAG, trois jours de vie. EHI (encéphalopathie hypoxo-ischémique). Enfant comateux, en ventilation assistée. Les premières 30 s sont caractérisées par une inactivité diffuse. Pendant les 5 s suivantes, une activité thêta et delta peu ample est enregistrée ; elle est un peu asymétrique, sans élément permettant de déterminer un âge maturatif. Le début de la bouffée comporte une pointe polyphasique temporale gauche. Puis, l'activité redevient $< 5 \mu\text{V}$. Les éléments caractéristiques du tracé paroxystique sont réunis : bouffées anormales $< 10\text{s}$ et intervalles interbouffées d'amplitude $< 5 \mu\text{V}$ durant 10 à 60 s.

Figure U : Tracé EEG critique et intercritique en cas d'EAI (21).



NN de 40 SAG, deux jours de vie. EHI. Tracé paroxystique. Bouffées un peu asymétriques de 6–7 s, assez amples ($25\text{--}100 \mu\text{V}$) comportant surtout des éléments aigus non physiologiques en temporal gauche (flèche pointillée), frontal droit (flèches épaisses), rolandique gauche (flèches fines). Pendant les 12 s suivantes, aucune activité n'est enregistrée (les petits accidents synchrones de la ligne de base ne correspondent pas à une activité EEG).

Figure V : Tracé EEG paroxystique en cas d'EAI (21).

g. PRONOSTIC

L'EAI est une cause majeure de décès en période néonatale (23%).

À moyen et à long terme, on retrouve 25% de séquelles neurologiques majeures avec paralysie cérébrale (15%), troubles neurosensoriels (visuels et auditifs), troubles cognitifs, retard mental et épilepsie (10%) (96).

Pendant les premières années de vie, un suivi régulier clinique et neuropsychologique permet d'évaluer la progression des patients sur le plan neurodéveloppemental. Certaines échelles, telle que l'échelle de Brunet-Lézine à 24 mois, permettent une évaluation du développement neuropsychologique. Elle évalue le développement de l'enfant selon 4 items (langage, posture, coordination oculo-manuelle, sociabilité). Cette échelle est normée sur une population française (étalonnage sur 1500 enfants). Elle a été révisée en 1997. Le score est dit normal s'il se situe entre 70 et 130. Ce test est prédictif d'un retard de développement lorsque le quotient de développement est en deçà de 70 (97,98).

5. INFECTION INTRACEREBRALE

a. CAUSES BACTERIENNES

L'incidence des méningites bactériennes en France est de 0,16 ‰ naissances vivantes. Ce chiffre est extrapolé à partir du recueil prospectif du réseau GPIP/ACTIV qui relève 110 à 120 cas par an auprès de 70 % des centres pédiatriques hospitaliers (99). Les formes précoces (33,2%) surviennent entre la naissance et le quatrième jour de vie et les formes tardives (66,8%) entre 5 et 28 jours de vie. Le sex-ratio masculin/féminin est de 1,3 (6).

Les germes les plus fréquents sont le streptocoque du groupe B (59 %), et l'Escherichia Coli (28 %). Les autres germes impliqués sont les bacilles Gram négatif (4 %), les autres streptocoques (4 %), Neisseria meningitidis (3 %), Listeria monocytogenes (1,5 %) (99). L'épidémiologie bactérienne est différente chez le prématuré et le nouveau-né à terme (6).

Les signes cliniques révélateurs sont la fièvre (43 %), un refus alimentaire (20,4 %), des geignements (9 %). Les convulsions néonatales, de sémiologie variable, surviennent dans 18 % des cas et sont plus fréquentes en cas d'infection à streptocoque du groupe B (42,9 %) comparé à l'Escherichia Coli (20,8 %) (100). Néanmoins, dans 37 % des méningites bactériennes néonatales, les patients n'ont aucuns signes neurologiques (101).

La mortalité chez le nouveau à terme est de 9,6 % et est plus élevée en cas de forme tardive (16,5 %) qu'en cas de forme précoce (8,2 %) (99). Dans 6 à 16 % des cas surviennent des complications cérébrales (6) :

- infarctus ischémohémorragique secondaires à des thromboses vasculaires artériels
- ventriculite (ou abcès intra-liquide céphalo-rachidien).

Une étude a repris les complications neurologiques chez l'enfant de moins de 1 an (102) :

- 57% d'épaississement leptoméningé,
- 43% d'infarctus cérébral,
- 52% d'empyème sous-dural,
- 26% d'atteinte cérébelleuse,
- 20% d'hydrocéphalie,
- 11% d'abcès.

A long terme le taux de séquelles varie de 20 à 50 % (103–105) : surdité et autres séquelles neurosensorielles, séquelles motrices, épilepsie, hydrocéphalie, retard de développement global, troubles du comportement, retard de langage, difficultés scolaires modérées à sévères. L'évolution varie principalement en fonction de l'épidémiologie bactérienne (6).

b. HERPES NEONATAL

Selon les études, l'incidence de l'herpès néonatal varie de 6 à 60 cas pour 100 000 naissances vivantes (106).

Dans 90 % des cas la contamination est d'origine maternelle, par infection génitale (primo-infection ou récurrence). Le risque est maximal en cas de primo-infection maternelle après 34 SA. Le virus le plus fréquent est l'*Herpes Simplex Virus 2* (HSV2) (107). Cependant l'*Herpes Simplex Virus 1* (HSV1) est en cause dans 30 % des cas de primo-infections génitales (108).

Les modes de transmissions sont les suivants (107) :

- par les voies génitales maternelles au moment de l'accouchement (90 %)
- contamination in utero (5 %) : par voie ascendante en cas de rupture prématurée des membranes ; par virémie maternelle au cours d'une primo-infection
- contamination par l'entourage familial ou le personnel soignant (5 %).

Le facteur de risque le plus important est la primo-infection maternelle. En effet le risque d'herpès néonatal dans ce cas varie de 50 à 75 % en cas de lésions maternelles visibles et est de 33 % si la mère est asymptomatique. En cas de récurrence maternelle, le risque d'herpès néonatal est de moins de 2 % (109,110).

Certains facteurs expliquent que l'herpès néonatal est d'une particulière gravité (107) :

- absence de protection par les anticorps maternels en cas de primo-infection,
- charge virale importante en cas de contamination *per natale*,
- tropisme neurologique de l'HSV2
- retard à l'acquisition de l'immunité cellulaire.

Il existe trois formes d'herpès néonatal (107) :

- cutanéomuqueuse superficielle (50 %)

- localisée au système nerveux central (40 %) : méningite, ménigo-encéphalite, encéphalite.
- forme disséminée (10 %) avec atteinte viscérale qui en fait sa gravité (hépatique, neurologique notamment). La mortalité en l'absence de traitement est de plus de 80 %. Malgré un traitement efficace par aciclovir, la mortalité à un an reste de 50 %. Parmi les survivants, les séquelles surviennent dans plus de 50 % des cas (choriorétinite, microcéphalie, quadriplégie spastique) (111).

En cas d'encéphalite avec ou sans atteinte méningée (107,112–114) :

- signes cliniques évocateurs : fièvre, troubles de la conscience, refus alimentaire, léthargie, symptômes neurologiques moteurs focaux
- convulsions généralisées ou partielles dans 30 % des cas chez l'enfant tout âge confondu
- la forme localisée au système nerveux central est la plus tardive. Les premiers signes apparaissent en moyenne à 10 jours de vie et parfois jusqu'à 4 semaines de vie
- ponction lombaire : lymphocytose, hyperprotéinorachie. Elle peut être normale. Confirmation diagnostique par *Polymerase Chain Reaction* (PCR)
- tracé EEG évocateur : activité périodique uni- ou bilatérale sur les dérivations temporales. Ondes lentes sur le rythme de fond.
- IRM cérébrale : atteinte bilatérale des régions temporales internes, atteinte de l'insula, des régions frontobasales et du cortex sylvien. Atteinte possible des régions operculaires, pariétales et thalamiques (T2 et FLAIR). Restriction de diffusion et baisse du coefficient d'ADC possibles. Une IRM normale n'exclue pas le diagnostic.
- Malgré un traitement adapté par aciclovir, des séquelles neurologiques sont observées dans 45 % des cas. Les récurrences neurologiques sont fréquentes en cas d'HSV2. Elles sont parfois infracliniques, mais peuvent tout de même entraîner des séquelles (retard de développement, troubles du comportement, troubles du langage, déficit moteur, épilepsie).

En cas de forme neurologique et de forme disséminée, l'instauration du traitement est une urgence. Sans attendre les résultats des analyses biologiques, il est recommandé d'administrer 20 mg/kg/8 heures par voie intraveineuse pendant 14 à 21 jours (115).

6. SYNDROMES EPILEPTIQUES NEONATAUX

Les syndromes épileptiques néonataux sont rares. Il en existe quatre principaux. Parmi eux, deux sont d'évolution favorable dit « bénin » et deux sont d'évolution plus péjorative avec en commun un EEG intercritique de type « *suppression burst* » ou bouffées-applatissements (Figure W) (3). Ce tracé est caractérisé par la succession de périodes d'inactivités, d'ondes lentes de grande amplitude parfois asynergiques et de bouffées diffuses de polypointes (13).

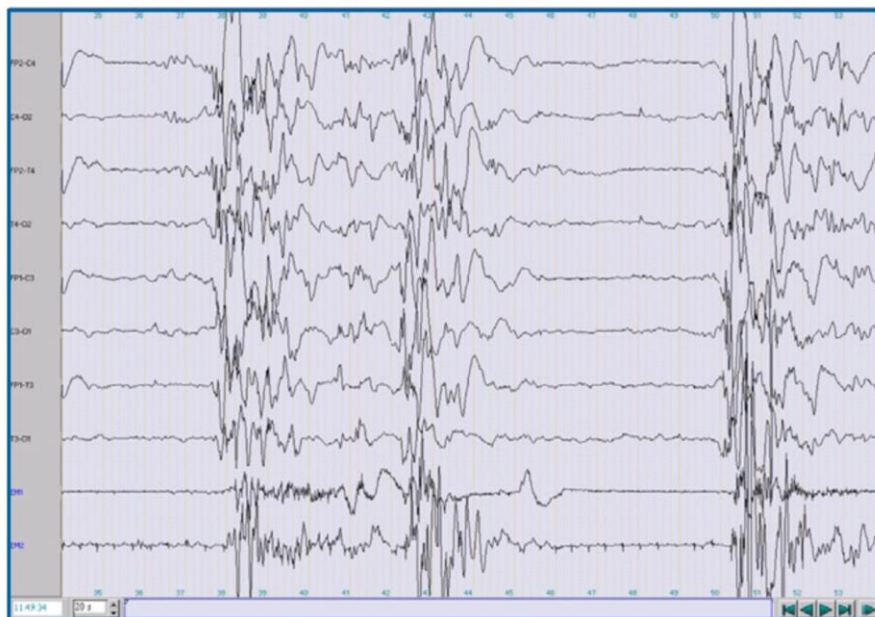


Figure W : Tracé de « *suppression burst* » ou bouffées-applatissements (3).

a. SYNDROMES EPILEPTIQUES NEONATAUX D'EVOLUTION BENIGNE

i. CRISES NEONATALES FAMILIALES BENIGNES

Chez le nouveau-né à terme elles débutent entre 2 et 3 jours de vie et chez le prématuré autour de 40 SA d'âge corrigé. Elles surviennent alors que l'enfant a un examen neurologique normal, « en ciel serein ». Il peut y avoir des antécédents familiaux de crises convulsives néonatales. Cliniquement les crises sont stéréotypées : une phase tonique le plus souvent asymétrique, droite puis gauche et parfois une phase clonique. Elles durent 1 à 2 minutes et apparaissent souvent en orage. Lors de la période inter-critique, l'EEG est normal ou sub-normal (anomalies modérées). L'IRM cérébrale est normale. Le pronostic neurologique est bon (3).

Deux gènes ayant un rôle fonctionnel au niveau cérébral en période néonatale ont été identifiés. Ils codent pour deux sous-unités d'un canal potassique. Il s'agit des gènes *KCNQ2* et *KCNQ3* à transmission autosomique dominante (116).

ii. CRISES NEONATALES BENIGNES IDIOPATHIQUES

Dans 80 % des cas elles débutent autour de 5 jours de vie chez un nouveau-né sans anomalie à l'examen neurologique depuis la naissance. Il n'y a pas d'antécédents familiaux. Les crises sont cloniques avec ou sans apnées. Les patients peuvent présenter un EME d'une durée moyenne de 20 heures (de trois heures à trois jours). L'examen clinique et la biologie sont normaux. L'IRM cérébrale est normale. L'évolution neurologique est favorable (3).

b. SYNDROMES EPILEPTIQUES NEONATAUX AVEC TRACE DE TYPE « SUPPRESSION-BURST »

i. ENCEPHALOPATHIE MYOCLONIQUE PRECOCE

Les crises surviennent avant 28 jours de vie. Dans la famille il peut y avoir une notion de consanguinité, des antécédents de maladies neurologiques ou de décès néonataux. Cliniquement, les patients présentent des myoclonies massives qui peuvent être erratiques et des crises focales associées ou non à des spasmes. Dans 100 % des cas l'examen neurologiques est anormal (3,117).

On retrouve un tracé de type « *suppression burst* » à l'EEG en période intercritique. L'imagerie est le plus souvent normale.

Dans la majorité des cas, les crises sont pharmaco-résistantes et l'enfant décède avant l'âge de deux ans. En revanche en cas de pyridoxino-dépendance l'évolution est favorable et les crises disparaissent après traitement par pyridoxine (3).

ii. ENCEPHALOPATHIE INFANTILE PRECOCE AVEC EPILEPSIE OU « SYNDROME D'OHTAHARA

Les crises surviennent dès la naissance. Il s'agit de crises focales et de spasmes épileptiques. Dans 100 % des cas l'examen neurologique est anormal (3). L'étiologie sous-jacente n'est pas bien connue. Initialement des malformations cérébrales étendues étaient décrites, tels que le syndrome d'Aicardi, la dysplasie olivaire ou encore l'hémimégalencéphalie (117). Parfois une dysplasie corticale focale sous-jacente est retrouvée. Cependant l'IRM cérébrale est souvent décrite comme normale car, du fait de l'immaturation de la myéline en période néonatale, les lésions sont indétectables (3).

On retrouve un tracé de type « *suppression burst* » à l'EEG en période intercritique.

L'évolution est variable et dépend de l'étiologie sous-jacente. En cas de dysplasie corticale ou autre malformation cérébrale, une chirurgie peut-être proposée.

7. PATHOLOGIE METABOLIQUE

Les épilepsies néonatales d'origine métabolique sont liées à différents mécanismes en fonction du bloc enzymatique atteint (13) :

- déséquilibre entre les influx neuronaux inhibiteurs et excitateurs secondaires à une modification des voies métaboliques des neurotransmetteurs
- intoxication endogène (hyperammoniémie par exemple)
- déficit de synthèse d'acides aminés essentiels
- déficit énergétique
- défaut métabolique d'expression anténatale entraînant le développement de malformations cérébrales (détaillé dans la partie V-7).

Il existe des formes curables et non curables d'épilepsie néonatale associées à une erreur du métabolisme (Figure X) (13).

Forme CURABLE		Forme NON curable
Vitaminosensible	Décompensation métabolique	
Convulsions pyridoxinodépendantes Convulsions pyridoxalphosphate dépendantes Convulsions sensibles à l'acide folinique Déficit de la voie de la biotine Déficit en transporteur du glucose- <i>GLUT1</i> Déficit de la biosynthèse de la sérine	Hypoglycémie Hyperammoniémie Troubles du métabolisme des acides aminés	Hyperglycinémie sans cétose Déficit en sulfite oxydase Déficit en cofacteur molybdène

Figure X : Epilepsie néonatale associée à une erreur du métabolisme.

a. CONVULSIONS PYRIDOXINODEPENDANTES ET PYRIDOXALPHOSPHATE DEPENDANTES

Ces crises convulsives sont à l'origine d'une encéphalopathie épileptique sévère à début anténatal. Il existe un défaut d'activation de la *glutamic acid decarboxylase* (GAD) qui est une enzyme responsable de la synthèse de GABA. Ceci entraîne un état d'hyperexcitabilité cérébrale. De plus, dans le système nerveux

central, le pyridoxal-phosphate est impliqué dans la décarboxylation et la transamination des amines biogéniques comme la sérotonine et la noradrénaline (118) et dans la dégradation de la thréonine et de la glycine (119).

i. CONVULSIONS PYRIDOXINO-DEPENDANTES

La prévalence est de 1/600 000 à 1/300 000 naissances vivantes (120).

Il s'agit d'une encéphalopathie épileptique néonatale qui se manifeste cliniquement par une irritabilité, des trémulations permanentes, une hyperexcitabilité secondaire à un stimulus sensitif et des troubles végétatifs (détresse respiratoire, distension abdominale, vomissements). Les crises peuvent être partielles, atoniques, myocloniques ou à type de spasmes. Elles apparaissent entre 30 minutes et 3 jours de vie. Les anomalies à l'EEG les plus caractéristiques sont des ondes lentes delta rythmiques de haut voltage. Le diagnostic se fait sur l'arrêt des crises après administration de pyridoxine (vitamine B6) par voie orale de préférence (test thérapeutique diagnostique). La supplémentation vitaminique doit être poursuivie à vie (15 mg/kg/j, au maximum 500 mg/j) (13).

L'évolution est favorable lorsque le traitement est instauré précocement. Cependant, il a été montré que parfois, malgré une prise en charge précoce, certains patients peuvent présenter à long terme des troubles des apprentissages et du langage (121).

ii. DEFICIT EN PYRIDOX(AM)INE-PHOSPHATE-OXYDASE (PNPO)

Il s'agit d'une encéphalopathie néonatale résistante au traitement par vitamine B6 mais sensible au pyridoxal-phosphate (122,123). Très peu de cas ont été décrits, peu de données sur le pronostic sont disponibles. Il s'agit souvent d'un nouveau-né de petit poids de naissance qui présente une hypotonie néonatale avec un aspect électroclinique d'encéphalopathie myoclonique précoce (119). Le diagnostic se fait

également par un test thérapeutique avec du pyridoxal-phosphate par voie orale à la dose de 30 mg/kg/jour (122).

Il existe dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) des marqueurs biochimiques du déficit en PNPO : diminution de la concentration en produits de dégradation de la sérotonine et de la dopamine ; augmentation de la concentration en glycine, thréonine et 3-méthoxytyrosine (13,119).

b. CONVULSIONS SENSIBLES A L'ACIDE FOLINIQUE

Il s'agit d'une cause extrêmement rare d'épilepsie néonatale pharmacorésistante (124).

Cliniquement, dès les premières heures de vie, le nouveau-né présente un EME résistant aux antiépileptiques usuels, avec une grande irritabilité, une tétraparésie spastique et des troubles du sommeil. Le tracé EEG est très discontinu, lent, avec des pointes multifocales. L'IRM cérébrale retrouve une atrophie corticale à prédominance frontotemporale et des aspects de démyélinisation périventriculaire. Le diagnostic se fait également par un test thérapeutique avec administration de 10 mg/j d'acide folinique par voie orale. L'évolution est marquée par le développement progressif d'une surdité centrale et d'une atrophie optique (13).

c. DEFICIT DE LA VOIE DE LA BIOTINE : HOLOCARBOXYLASE-SYNTHESE ET BIOTINIDASE

Le dysfonctionnement du cycle de la biotine est responsable d'une encéphalopathie épileptique sévère. La diminution du recyclage endogène de la biotine entraîne l'accumulation de différents métabolites dans les urines et une acidose lactique (13).

Le déficit en holocarboxylase-synthase entraîne un coma avec acidose lactique et des crises convulsives dans 25 à 50 % des cas. L'évolution se fait vers une épilepsie myoclonique. Le traitement est symptomatique et repose sur

l'administration de biotine par voie orale (40 à 80 mg par jour). Le diagnostic se fait sur le dosage enzymatique des carboxylases sur lymphocytes (13).

En cas de déficit en biotinidase, l'épilepsie est quasiment constante avec dans la majorité des cas une épilepsie myoclonique pharmacorésistante (125). Cliniquement les patients présentent une alopécie, une dermatite atopique sévère et une hypotonie globale sévère. Les crises cèdent après l'administration de faibles doses de biotine. Le diagnostic se fait par le dosage enzymatique de la biotinidase sur lymphocytes (13).

d. DEFICIT EN TRANSPORTEUR DU GLUCOSE-GLUT1

Il s'agit d'une maladie rare. Classiquement l'enfant présente une épilepsie précoce pharmacorésistante avec microcéphalie et retard mental. Les crises sont très variables, polymorphes (13). Cependant, de manière caractéristique, les crises et le tracé EEG s'aggravent au jeûne et s'améliorent après le repas (126). L'imagerie cérébrale est normale. L'analyse du LCR retrouve une hypoglycorachie et un abaissement du rapport glycorachie sur glycémie. Le diagnostic est confirmé par les analyses génétiques et un test fonctionnel sur érythrocytes (127).

Le traitement repose sur la mise en place d'un régime cétogène. Ainsi les corps cétoniques apportés sont un substrat énergétique alternatif au cerveau. En l'absence de traitement, l'évolution se fait vers une encéphalopathie sévère avec des troubles moteurs variables avec ataxie ou syndrome dystonique et des mouvements oculaires anormaux (13). Le phénobarbital et le diazépam diminuent l'activité de *GLUT1*, ils sont donc à éviter (127).

e. DEFICITS EN BIOSYNTHESE DE LA SERINE

Les déficits en biosynthèse de la L-sérine entraînent une encéphalopathie à début anténatal. Elle peut être curable. La forme clinique la mieux connue est celle du déficit en 3-phosphoglycératedéhydrogénase qui associe un retard de croissance

intra-utérin, une microcéphalie congénitale, une épilepsie sévère et un retard psychomoteur sévère (13,128). A l'IRM cérébrale on retrouve une hypomyélinisation globale (129). Dans le plasma et le LCR le taux de sérine est effondré à jeûn et augmente après le repas (13).

Si le traitement est débuté de façon précoce, il permet de contrôler l'épilepsie, d'améliorer la myélinisation cérébrale et de reprendre la croissance du périmètre crânien. Il s'agit de fortes doses de L-Sérine et parfois de glycine (respectivement 400-600 mg/kg/j et 200-300 mg/kg/j) (13).

f. HYPOGLYCEMIE

Il faut éliminer une hypoglycémie devant toute convulsion néonatale. L'hypoglycémie peut entraîner des crises convulsives généralisées souvent prolongées. En l'absence de traitement, elle est responsable de lésions cérébrales par des mécanismes excitotoxiques avec nécrose neuronale, notamment du gyrus denté, responsable d'une sclérose hippocampique (130).

Les principales causes à rechercher sont les déficits de la glycogénolyse, de la néoglucogénèse et de la bêtaoxydation, ainsi que les hyperinsulinismes (13).

g. HYPOCALCEMIE

L'hypocalcémie est fréquente chez le nouveau-né et doit être éliminée devant toute convulsion néonatale. Il survient une baisse physiologique de la calcémie dans les heures qui suivent la naissance. Les prématurés et les petits poids de naissance (< 1500 g) sont plus à risque. Elle est définie par une calcémie totale inférieure à 2,2 mmol/L ou une calcémie ionisée inférieure ou égale à 1,22 mmol/L. Chez le nouveau-né, la calcémie ionisée est plus fiable. Les signes cliniques possibles sont : agitation, trémulations, convulsions, apnée, cyanose, laryngospasme et manifestations cardiologiques (allongement du QT, ondes T plates, troubles du rythme, cardiopathie hypokinétique) et mort subite (131).

Les principales causes sont (131) :

- causes transitoires : arrêt brutal d'apport maternels ; apports alimentaires initialement faibles (colostrum) ; hypoparathyroïdie « fonctionnelle » avec hyperphosphatémie transitoire ; hypoparathyroïdie fœtale réactionnelle sur hypercalcémie maternelle (hyperparathyroïdie primaire maternelle, hypercalcémie-hypocalciurie familiale)
- hypoparathyroïdie congénitale
- hypomagnésémie.

h. HYPERAMMONIEMIE

Les crises convulsives ne sont pas classiquement associées au coma hyperammonémique. Elles sont toujours précédées de troubles de la conscience. Il faut évoquer les aciduries organiques et les déficits du cycle de l'urée (13).

i. TROUBLES DU METABOLISME DES ACIDES AMINES / LA LEUCINOSE

Dans 75 % des cas, la leucinoase de forme néonatale est la plus fréquente. Elle se déclare entre 2 et 5 jours de vie. Cliniquement elle se manifeste par des troubles digestifs (vomissement, refus de s'alimenter), des troubles respiratoires et neurologiques (coma, mouvements anormaux de pédalage non épileptiques). Des crises convulsives peuvent survenir. Elles sont alors à bascule, avec des épisodes de rotation de la tête et de fixité du regard, suivis d'un accès tonique avec apnée (13). Le tracé EEG montre un « rythme en peigne » dans les régions centrales (132).

j. HYPERGLYCINEMIE SANS CETOSE

Il s'agit d'une anomalie de la dégradation de la glycine qui est un neurotransmetteur inhibiteur du tronc cérébral et de la moelle, et excitateur du système nerveux central (13). L'hyperglycinémie sans cétose est la principale cause d'encéphalopathie myoclonique précoce (133).

Elle s'exprime dès les premières heures de vie avec l'installation d'un coma, d'une tétraplégie flasque, d'une hypotonie massive, de myoclonies segmentaires inépuisables, un hoquet signe de myoclonies diaphragmatiques, et une ophtalmoplégie avec des troubles respiratoires signes d'une atteinte du tronc cérébral. L'IRM cérébrale peut être normale ou montrer une hypoplasie/agénésie du corps calleux. Le diagnostic est confirmé par les analyses génétiques et par l'étude de l'activité enzymatique du système de clivage de la glycine au niveau hépatique dans les lymphocytes. Il n'existe pas de traitement spécifique de cette encéphalopathie métabolique (13).

Le traitement par valproate de sodium est contre-indiqué car il a un effet inhibiteur sur le système de dégradation hépatique de la glycine au niveau hépatique (134).

k. DEFICITS EN SULFITES OXYDASE ET EN COFACTEUR MOLYBDENE

Il s'agit de déficits de la voie du catabolisme des acides aminés soufrés qui entraînent une épilepsie néonatale dans le cadre d'une encéphalopathie précoce.

Le déficit en sulfite oxydase est à l'origine d'une encéphalopathie myoclonique précoce : épilepsie sévère, hypotonie axiale, spasticité des membres, myoclonies déclenchées par la moindre stimulation, dysmorphie faciale, troubles digestifs (refus alimentaire, vomissements), luxation du cristallin (tardif). Le tracé EEG retrouve un aspect de « *suppression burst* » (13). L'IRM cérébrale retrouve un œdème cérébral dès les premières semaines de vie puis, à partir de 15 jours de vie, des lésions de leucoencéphalopathie cavitaire avec atrophie corticale sévère qui s'aggrave de

manière progressive (135). Au plan biologique, le Sulfitest® dans les urines est positif. Il n'existe pas de traitement.

En cas de déficit combiné en sulfite- et xanthine-oxydase, le tableau clinique est assez proche du précédent. L'IRM cérébrale retrouve des lésions de nécrose cérébrale précoce et d'encéphalopathie multikystique (136). La confirmation diagnostique se fait sur les chromatographies des acides aminés sanguins et urinaires (13). Il n'existe pas de traitement.

VI. TRAITEMENT DE LA CRISE NEONATALE

Les études contrôlées randomisées, qui comparent les différents médicaments antiépileptiques administrés en période néonatale, sont insuffisantes et limitées pour recommander un protocole thérapeutique spécifique (137).

1. GRANDS PRINCIPES

a. TRAITEMENT ETIOLOGIQUE

Il est important de traiter dans un premier temps la cause de la crise convulsive lorsque cela est possible (antibiothérapie, traitement anti-herpétique, prise en charge neurochirurgicale par exemple).

b. MAINTIEN DES GRANDES FONCTIONS VITALES

En cas de crise convulsive les fonctions respiratoires, hémodynamiques et métaboliques peuvent être perturbées et doivent donc être maintenues et surveillées de manière rapprochée (3) :

- respiratoire : risque d'apnée et de désaturation lié à la crise elle-même (notamment en cas d'EME) et/ou au traitement antiépileptique administré. Si besoin, l'enfant peut alors être ventilé.

- hémodynamique : certains antiépileptiques peuvent avoir un effet vasoplégique ou dépresseur myocardique. Dans ce cas-là, il peut être nécessaire d'avoir recours à l'administration d'un traitement inotrope ou/et d'un remplissage vasculaire.
- métabolique : il est important de maintenir une bonne homéostasie avec corrections des perturbations métaboliques (glycémie, natrémie, kaliémie, calcémie etc...).

c. MESURES NEUROPROTECTRICES ET ANTIOEDEME CEREBRAL

En cas d'EAI et/ou d'EME certaines mesures neuroprotectrices et antioedème cérébral sont indispensables (3) :

- la ventilation mécanique afin d'assurer de bons échanges gazeux. L'hypocapnie est connue pour son effet vasoconstricteur qui peut aggraver les lésions cérébrales secondaires à une ischémie.
- limiter au maximum les stimulations auditives, douloureuses, lumineuses. L'antalgie par morphinique et la sédation par hypnotique est utile dans ce cas.
- la restriction hydrique à 50-60 ml/kg/j
- l'hypothermie thérapeutique en cas d'EAI (V-4-d, page 42).

2. MEDICAMENTS ANTIEPILEPTIQUES

Quatre familles de médicament antiépileptiques sont actuellement utilisées en période néonatale en cas de crise convulsive : les barbituriques (phénobarbital par exemple), la phénytoïne, les benzodiazépines (clonazepam par exemple) et la lidocaïne.

a. PHENOBARBITAL

Le phénobarbital est un barbiturique. Il agit au niveau des récepteurs GABA-A postsynaptiques.

Il s'agit de la molécule la plus utilisée en première intention (48). Sa demi-vie est longue (40 à 70 heures chez l'enfant). La tolérance respiratoire et hémodynamique est bonne. Il est recommandé d'administrer une dose de charge de 20 mg/kg en intra-veineux sur 20 minutes à répéter une fois si nécessaire (10 mg/kg) dans le but d'atteindre une barbitémie entre 25 et 30 mg/L (6). Un effet sédatif est constaté pour une barbitémie supérieure à 50 mg/L (3).

Il a été montré, qu'en cas d'hypothermie thérapeutique, il est contre-indiqué d'administrer une dose de charge supérieure à 40 mg/kg, car la concentration plasmatique du phénobarbital est plus élevée et sa demi-vie est prolongée (138).

Certains auteurs ont montré, toutes étiologies confondues, que seulement 58 % des patients avaient répondu au phénobarbital (20 à 40 mg/kg) et dans 42 % des cas la fréquence des crises à l'EEG avait augmenté parallèlement à la diminution de la fréquence des crises cliniques (20).

b. PHENYTOINE

La phénytoïne bloque la propagation des potentiels d'action en stabilisant les canaux sodiques sous une forme inactive au niveau de la membrane synaptique. Sa demi-vie est variable en fonction de la concentration plasmatique, du terme et de l'âge post-natal (3).

Il est recommandé d'administrer une dose de charge de 20 mg/kg par voie intra-veineuse sur 20 minutes. La phénytoïne peut être entretenue (3 à 5 mg/kg/8 à 12h selon la dilantinémie) (6). La concentration plasmatique efficace est de 15 à 20 mg/L. Les dosages de concentration plasmatique doivent être répétés. Sa toxicité est essentiellement cardiaque (troubles de la conduction, troubles du rythme). Il n'est pas nécessaire de réaliser un électrocardiogramme avant administration (3).

Utilisée en deuxième intention, la phénytoïne permet de contrôler environ 30 % des crises qui persistent après échec du phénobarbital (3). Peu d'études contrôlées randomisées ont évalué l'efficacité du phénobarbital comparée à celle de la phénytoïne. Utilisés en première intention, leur efficacité est comparable pour l'arrêt de la crise cliniquement : 43 % pour le phénobarbital et 45 % pour la phénytoïne ($p = 1$) (139). Quelles que soient les étiologies, l'association du phénobarbital et de la phénytoïne (administrée en deuxième ligne pour récurrence de crise) est efficace dans 57 % des cas, lorsque le patient avait reçu du phénobarbital et dans 62 % des cas, lorsque le patient avait reçu de la phénytoïne ($p = 0,67$) (139).

c. CLONAZEPAM

Le clonazepam fait partie de la famille des benzodiazépines. Il s'agit d'un agoniste GABA. Il potentialise l'action du GABA en se fixant sur un récepteur proche des complexes GABA-A post-synaptiques (3).

Il est utilisé le plus souvent en troisième intention en France, après échec du phénobarbital puis de la phénytoïne. La dose recommandée est de 0,1 mg/kg/24h en intra-veineux pendant 10 minutes (3,6). Il peut entraîner des effets secondaires sur le plan hémodynamique et respiratoire.

Il n'existe pas d'étude randomisée contrôlée sur l'efficacité du clonazepam chez le nouveau-né.

d. LIDOCAINE

La lidocaïne n'est pas utilisée en France chez le nouveau-né. En revanche certains pays européens l'utilisent dans cette indication. Il n'existe pas d'études contrôlées randomisées de tolérance et d'efficacité de la lidocaïne dans le traitement des convulsions néonatales (6). Elle agirait par limitation de la dépolarisation induite par le blocage des canaux sodiques voltage-dépendant (59).

e. SEDATION

Le midazolam est une benzodiazépine utilisée pour la sédation en période néonatale. Il a notamment pour effet indésirable l'hypotension artérielle (140).

Il est utilisé en seconde intention en Europe à dose anticonvulsivante plus élevée que la dose sédatrice (6). Il a été montré que le midazolam était efficace chez le nouveau-né dans le traitement des crises convulsives dans un délai de deux heures (141). La dose recommandée est une dose de charge de 50 à 100 µg/kg suivie d'une perfusion en continue (100 à 200 µg/kg/h) (141).

f. VITAMINOTHERAPIE

En cas de suspicion de maladie métabolique congénitale ou de crise convulsive réfractaire au traitement anti-convulsivant d'urgence, un traitement d'épreuve peut être réalisé par l'association de différentes vitamines (13,142) :

- 50 à 100 mg de vitamine B6 en injection lente intra-veineuse
- 10 mg par jour par voie orale d'acide folinique
- 10 à 50 mg par jour par voie orale de biotine.

g. LES NOUVEAUX ANTIEPILEPTIQUES

De nouvelles molécules antiépileptiques ont été développées et testées chez l'animal, chez qui elle sont efficaces et dépourvues de neurotoxicité (6). Elles n'ont pas toutes l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) chez le nouveau-né, mais ont trouvé leur place dans l'arsenal thérapeutique en cas de convulsions néonatales dans certaines indications. Il n'y a pas d'étude contrôlée randomisée évaluant l'efficacité et la tolérance de certaines de ces nouvelles molécules chez le nouveau-né.

i. LEVETIRACETAM

Le lévétiracétam agit via les protéines 2A des vésicules synaptiques qui ont un rôle dans la fusion vésiculaire, l'exocytose et le relargage des neurotransmetteurs (143). Chez l'animal, il ne modifie pas le développement synaptique et n'induit pas de neurodégénérescence de type apoptotique (144).

Il peut être administré par voie intraveineuse ou orale. Il n'y a pas de posologie recommandée. En revanche, cette dernière doit être adaptée à la fonction rénale. Avant toute introduction de ce traitement, un avis doit être pris auprès des neurologues.

Une étude pilote suggère que le lévétiracétam en monothérapie pourrait être une alternative, notamment au phénobarbital, dans l'arsenal thérapeutique d'urgence en cas de crise convulsive néonatale (145).

Une revue systématique suggère que le lévétiracétam serait au moins aussi efficace que le phénobarbital dans le traitement d'urgence des convulsions néonatales (146).

Avant toute introduction de ce traitement, il est conseillé de prendre un avis auprès des neurologues.

ii. TOPIRAMATE

Le topiramate agit par différents mécanismes (6) :

- Effet antagoniste des récepteurs AMPA/kainate
- Blocage des canaux calciques voltage-dépendants
- Blocage des canaux sodiques.

Il n'existe pas d'étude pharmacocinétique chez le nouveau-né. Il n'y a pas de posologie recommandée. Avant toute introduction de ce traitement, un avis doit être pris auprès des neurologues.

iii. OXCARBAZEPINE

D'après le Vidal, l'oxcarbazépine agit par différents mécanismes :

- blocage des canaux sodiques voltage-dépendants
- stabilisation des membranes neuronales hyperexcitées
- inhibition des décharges neuronales répétitives
- diminution de la propagation des influx synaptiques.

Il n'existe pas d'étude de pharmacocinétique chez le nouveau-né. Il n'y a pas de posologie recommandée. Avant toute introduction de ce traitement, un avis doit être pris auprès des neurologues.

iv. VIGABATRINE

D'après le Vidal, la vigabatrine est un inhibiteur irréversible sélectif de la GABA-transaminase, qui est une enzyme responsable du catabolisme du GABA.

La vigabatrine a l'AMM chez le nouveau-né en cas d'épilepsie partielle résistante, à la posologie initiale de 40 mg/kg/jour par voie orale (Haute autorité de Santé (HAS), Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) du 7 janvier 2016). Elle peut avoir d'autres indications sur avis des neurologues, notamment en cas d'encéphalopathie infantile précoce symptomatique d'une malformation cérébrale, en cas d'épilepsie symptomatique à début néonatal sur dysplasie corticale focale (3). Avant toute introduction de ce traitement, un avis doit être pris auprès des neurologues.

v. VALPROATE DE SODIUM

D'après le Vidal, le valproate de sodium est également un inhibiteur irréversible sélectif de la GABA-transaminase.

En cas de syndromes épileptiques bénins, il peut être proposé d'emblée ou en relais d'un traitement antiépileptique par voie intraveineuse (3). Avant toute introduction de ce traitement, un avis doit être pris auprès des neurologues.

3. INDICATIONS DE TRAITEMENT

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a édité des recommandations sur la prise en charge des convulsions néonatales en 2011 (147).

Les indications de traitement sont les suivantes :

- En cas de crise convulsive clinique qui dure au moins 3 minutes consécutives
- En cas de crises convulsives brèves mais répétées (plus d'une crise par heure)
- En cas d'EME
- En cas de crises électriques isolées qui durent au moins 3 minutes consécutives ou en cas de récurrence

Il n'existe pas de recommandations basées sur les évidences quant à la durée optimale du traitement anti-épileptique. En cas de nécessité de traitement prolongé, sa durée est à discuter au cas par cas (6).

VII. MATERIEL ET METHODES

1. CENTRE D'ETUDE

Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective monocentrique au sein du service de Réanimation et Pédiatrie Néonatales et du service de Neuropédiatrie du Centre Hospitalo-Universitaire Robert-Debré (Paris, France) de janvier 2015 à décembre 2018.

S'agissant d'une étude observationnelle non interventionnelle, une note d'information a été remise aux parents et l'étude a été approuvée par le comité d'éthique local de l'hôpital universitaire Robert Debré, Paris.

2. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Terme de naissance > ou = à 34 SA
- Convulsions néonatales cliniques confirmées par un EEG à 8 électrodes réalisé dans le service ou infracliniques électriques
- Nés entre le 01/01/2015 et le 31/12/2018
- Traitement de la crise en urgence selon le protocole de service (annexe 1, page 108 et 109).

Le critère d'exclusion était le suivant :

- Terme de naissance < 34 SA.

3. DONNEES D'ETUDE

Les caractéristiques anténatales recueillies étaient :

- Grossesse :
 - o Parité
 - o Menace d'accouchement prématuré (MAP)
 - o Prééclampsie
 - o Diabète gestationnel insulino-requérant ou non
- Antécédents familiaux au premier et au second degré : consanguinité, épilepsie, pathologies neurologiques (génétiques ou non).

Les caractéristiques périnatales recueillies étaient :

- terme de naissance,
- poids de naissance (PDN) en grammes, périmètre crânien de naissance (PCN) en centimètres
- voie d'accouchement
 - o voie basse
 - o césarienne
- extraction instrumentale
- hématome rétroplacentaire (HRP)
- procidence du cordon
- circulaire du cordon
- anomalies du rythme cardiaque fœtal (ARCF)
- pH veineux et lactate au cordon
- score d'Apgar à M1 et M5
- prise en charge en salle de naissance : massage cardiaque externe (MCE), administration d'adrénaline, intubation

Les caractéristiques postnatales recueillies étaient :

- décès
- diagnostic étiologique : EAI, pathologie métabolique, infection intra-cérébrale, AVC, hémorragie/hématome intra-cérébral, syndromes épileptiques néonataux, malformation cérébrale.

- l'absence de diagnostic étiologique
- histoire des crises : âge de début, type (focale, généralisée, EME)
- sémiologie des crises :
 - Motrice : clonie des quatre membres, clonie hémicorporelle, clonie focale d'un membre, accès tonique, hypotonie, mouvements de pédalage, clonies des paupières, mâchonnement, déviation de la tête, élévation/déviation/fixité du regard.
 - Anomalie du système nerveux autonome : désaturation, apnée, cyanose, bradycardie
 - Coma
 - Infraclinique/paucisymptomatique
- traitement de la crise en urgence selon le protocole de service (annexe 1, page 108 et 109) : type de molécule, délai d'introduction, efficacité
- traitement antalgique et hypnotique (morphine, midazolam)
- traitement de fond : lévétiracétam, topiramate, oxcarbazépine, vigabatrine, valproate de sodium, vitaminothérapie (pyridoxine, phosphate de pyridoxal, acide folinique, biotine).
- IRM cérébrale (1,5 Tesla Philips en cas d'EAI) :
 - séquences pondérées en T1 coupes axiales et sagittales, séquences pondérées en T2 DUAL coupes axiales et T2 Turbo Spin Echo (TSE) coupes coronales, séquence en diffusion axiale avec calcul de la cartographie ADC, séquence de susceptibilité magnétique Susceptibility Weighted Imaging (SWI), séquence d'angio-IRM du polygone de Willis, séquence de perfusion Arteriel Spin Labeling (ASL) +/- séquence de spectro-IRM à Temps de Mesure (TE) long et TE court avec monovoxel placé dans les noyaux gris centraux.
 - description des lésions en cas d'AVC : unilatérale (droite ou gauche), bilatérale, superficielle, profonde, localisée, multiple, atteinte du faisceau cortico-spinal, anomalie du polygone de Willis, hypersignal en diffusion et chute du coefficient ADC
 - description des lésions en cas d'EAI : lésions du cortex, de la SG profonde, de la SB sous-corticale et lésions hémorragiques associées
- tracé EEG : synchronisation, organisation, symétrie, synchronie, continuité, enrichissement

- évolution à l'âge de 6 et 12 mois : libre de crise ou non, traitement de fond (nombre de médicaments anti-épileptiques)

4. ANALYSES STATISTIQUES

Les variables dichotomiques étaient données en pourcentages et les variables continues en médianes et interquartiles (IQ). Les variables dichotomiques étaient comparées à l'aide d'un test exact de Fisher ou d'un test de Chi² en fonction de l'effectif. Etant donné la petite taille attendue de la cohorte, il n'était pas possible de réaliser d'analyse multivariée. Tous les tests étaient réalisés avec un risque α de 0,05. Le seuil de significativité était $p = 0,05$.

5. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la réponse au traitement anti-épileptique d'urgence, selon le protocole utilisé dans le service de réanimation néonatale de l'Hôpital Robert Debré, en cas de convulsions néonatales chez le nouveau-né > 34 SA en fonction de chaque étiologie (EAI, pathologie métabolique, infection intracérébrale, AVC, hémorragie/hématome intracérébral(e), syndromes épileptiques néonataux, malformation cérébrale).

L'efficacité du traitement antiépileptique d'urgence était définie par l'arrêt des manifestations électro-cliniques dans un délai de 2 heures et l'absence de récurrence de crise sous traitement bien mené pendant une durée de 24 heures.

Les objectifs secondaires étaient :

- Analyser selon les différentes étiologies des crises convulsives néonatales :
 - le type de crise : focale, généralisée, EME
 - l'aspect du tracé EEG
 - la sémiologie clinique des crises convulsives

- l'évolution à l'âge de 6 et 12 mois : libre de crise, traitement de fond et nombre de médicament anti-épileptique
- o Décrire les lésions en IRM cérébrale dans les groupes EAI et AVC.

VIII. RESULTATS

1. POPULATION DE L'ETUDE

Quatre-vingt-treize patients, ayant présenté des crises convulsives néonatales, ont été identifiés au cours de la période d'étude. Quinze patients ont été exclus essentiellement parce qu'il n'y avait pas de preuve de crise convulsive (*Figure 1*).

Au total, 78 patients ont été inclus dans cette étude dont 45 garçons (57,7 %). 75,6 % des patients sont nés en dehors du centre d'étude et ont été transférés pour une prise en charge en centre de niveau III avec unité de neuropédiatrie à proximité.

Les médianes de terme de naissance, de PDN et de PCN étaient respectivement de 39 + 5 SA [38 + 6 SA ; 40 + 5 SA], de 3285 g [2927 ; 3595] et de 35 cm [33 ; 35,5]. Vingt-deux patients (28,2 %) sont décédés dont 17 (77 %) des suites d'une décision collégiale de limitation et arrêt des thérapeutiques actives (*Tableau 1*).

Sept groupes ont été identifiés, selon la répartition suivante (*Tableau 1*) :

- 32 % (n = 25) d'EAI,
- 23 % (n = 18) d'AVC : ischémique, ischémohémorragique ou infarctus veineux,
- 9 % (n = 7) de pathologies métaboliques,
- 9 % (n = 7) d'hématome et/ou hémorragie intracérébrale,
- 6,4 % (n = 5) de malformation cérébrale,
- 6,4 % (n = 5) de syndromes épileptiques néonataux,
- 2,6 % (n = 2) d'infection intracérébrale.

Pour 9 des patients inclus (11,5 %) aucun diagnostic étiologique n'a pu être établi malgré un bilan large (génétique, métabolique, imagerie etc...).

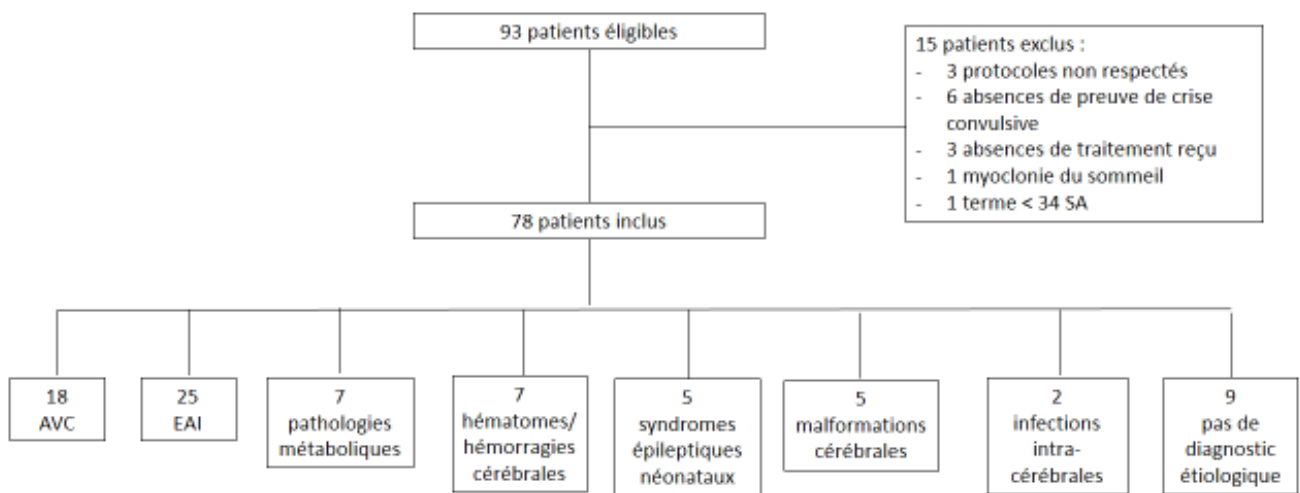


Figure 1 : Flow chart

Tableau I : Données démographiques de la population de l'étude

Données démographiques (n = 78)		NA
	n (%) / médiane (IQR)	
CLINIQUE		
Sexe		
Garçon	45 (57,7)	0
Outborn	59 (75,6)	2
Données anténatales		
Consanguinité	11 (14,1)	13
Epilepsie familiale	2 (2,6)	3
ATCD familiaux neurologiques	5 (6,4)	3
Primipare	45 (57,7)	1
MAP	6 (7,7)	2
Prééclampsie	1 (1,3)	2
Diabète gestationnel	11 (14,1)	3
Données de naissance		
Terme (SA)	39,7 [38,9 ; 40,7]	2
Poids de naissance (g)	3285 [2927 ; 3595]	2
PC de naissance (cm)	35 [33 ; 35,5]	4
VB	54 (69,2)	2
Césarienne	22 (28,2)	2
Extraction instrumentale	16 (20,5)	2
HRP	6 (7,7)	2
Procidence du cordon	1 (1,3)	2
Circulaire du cordon	7 (9)	2
ARCF toutes causes	36 (46,1)	3
ARCF sans cause retrouvée	22 (61,1)	-
Apgar M1	6 [2,5 ; 10]	3
Apgar M5	9 [7,75 ; 10]	6
pH cordon	7,23 [7,1 ; 7,31]	10
Lactate au cordon (mmol/L)	6,8 [4 ; 9,6]	22
PRISE EN CHARGE EN SALLE DE NAISSANCE		
MCE	7 (9)	2
Adrénaline	7 (9)	2
Intubation	18 (23,1)	2
EVOLUTION		
Diagnostic		
AVC	18 (23)	-
Encéphalopathie anoxo-ischémique	25 (32)	-
Métabolique	7 (9)	-
Infection intra-cérébrale	2 (2,6)	-
Syndromes épileptiques néonataux	5 (6,4)	-
Malformation cérébrale	5 (6,4)	-
Hématome/hémorragie intracérébrale	7 (9)	-
Pas de diagnostic étiologique	9 (11,5)	-
Décès	22 (28,2)	0

n : nombre

NA : données manquantes

IQR : interquartile

ATCD : antécédent

MAP : menace d'accouchement prématuré

SA : semaine d'amenorrhée

PC : périmètre crânien

VB : voie basse

HRP : hématome rétroplacentaire

ARCF : anomalie du rythme cardiaque fœtal

MCE : massage cardiaque externe

AVC : accident vasculaire cérébral

2. DONNEES DEMOGRAPHIQUES SELON LES ETIOLOGIES

Les données démographiques selon chaque étiologie sont décrites dans le *Tableau II*.

Dans le groupe « AVC » :

- 66,7 % sont des garçons (n =12)
- 88,9 % sont nés en dehors du centre d'étude (n =16). Ils ont tous été transférés pour crises convulsives néonatales ayant révélé un AVC.
- dans 72,2 % des cas (n = 13) la mère est primipare.
- dans 50 % des cas (n = 9) il y avait des anomalies du rythme cardiaque fœtal, sans cause retrouvée.
- les patients ont eu une adaptation à la vie extra-utérine correcte avec une médiane de score d'APGAR à M1 de 8 [4,25 ; 10], à M5 de 10 [9,25 ; 10] et une médiane de pH et de lactates au cordon respectivement de 7,25 [7,17 ; 7,31] et 5,1 mmol/L [4,3 ; 7,2]. Aucun patient n'a nécessité en salle de naissance un MCE, une intubation ou une administration d'adrénaline.

Dans le groupe « EAI » :

- 72 % (n = 18) des patients pris en charge, sont nés dans un autre centre hospitalier.
- 68 % des patients sont nés par voie basse (n = 17) et 36 % (n = 9) ont nécessité une extraction instrumentale.
- 76 % (n = 19) des patients ont présenté des ARCF pour cause d'hématome rétroplacentaire ou d'anomalie cordonale (circulaire). Dans 42 % des cas (n = 8), il n'y avait pas de cause identifiée aux ARCF.
- les patients ont présentés une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine avec une médiane de score d'APGAR à M1 de 1,5 [0,75 ; 3,25], à M5 de 7 [4 ; 8] et une médiane de pH et de lactates au cordon respectivement de 7 [6,9 ; 7,2] et 10,1 mmol/L [9 ; 14,6]. En salle de naissance, 28 % (n = 7) des patients ont

nécessité un MCE, 28 % (n = 7) une administration d'adrénaline en intratrachéale et/ou en intra-veineux et 68 % (n = 17) une intubation.

Dans le groupe « Maladie métabolique » :

- tous les patients étaient des garçons
- dans 57 % (n = 4) des cas les parents étaient apparentés.
- la médiane de PCN était de 34 cm [32,5 ; 37,5] avec une médiane de percentile à 25 [17,5 ; 94,5].
- un patient a présenté une procidence du cordon mais s'est bien adapté à la naissance. Un patient a été intubé en salle de naissance pour hypoxie réfractaire malgré une ventilation au masque efficace sous 100 % d'oxygène.

Dans le groupe « Syndromes épileptiques néonataux » :

- aucune notion de consanguinité n'a été relevée.
- la médiane de PCN était de 35 cm [34,7 ; 35,5] avec une médiane de percentile à 40,5 [18,7 ; 67,2].
- tous les patients se sont bien adaptés à la vie extra-utérine.

Dans le groupe « Malformation cérébrale » :

- une majorité de garçons (80 % ; n = 4).
- une notion de consanguinité parentale a été relevée pour un patient.
- la médiane de périmètre crânien était de 35,2 cm [34,5 ; 35,6] avec une médiane de percentile à 77,5 [57,5 ; 84,2].
- tous les patients se sont bien adaptés à la vie extra-utérine.

Dans le groupe « Hématome/Hémorragie cérébrale » :

- 71,4 % des mères étaient primipare (n = 5).
- Les patients se sont bien adaptés à la vie extra-utérine. Néanmoins les médianes de pH et de lactate au cordon étaient respectivement de 7,18 [7,15 ; 7,24] et 7,4 mmol/L [6,6 ; 9,1].

Tableau II : données démographiques, type de crise et de tracé électroencéphalographique selon les étiologies

PATHOLOGIE	Accident vasculaire cérébral n = 18		Encéphalopathie Anoxo-ischémique n = 25		Maladie métabolique n = 7		Syndromes épileptiques néonataux n = 5		Malformation cérébrale n = 5		Hématome/Hémorragie Intra-cérébrale n = 7		Absence de diagnostic étiologique n = 9	
	n (%) / médiane (IQR)	NA	n (%) / médiane (IQR)	NA	n (%) / médiane (IQR)	NA	n (%) / médiane (IQR)	NA	n (%) / médiane (IQR)	NA	n (%) / médiane (IQR)	NA	n (%) / médiane (IQR)	NA
CLINIQUE														
Sexe														
Garçon	12 (66,7)	0	11 (44)	0	7 (100)	0	2 (40)	0	4 (80)	0	2 (28,6)	0	6 (66,7)	0
Fille	16 (88,9)	0	18 (72)	0	7 (100)	0	3 (60)	1	3 (60)	0	4 (57,1)	0	7 (77,8)	0
Données anténatales														
Consanguinité	0	2	1 (4)	5	4 (57)	0	0	0	1 (20)	0	0	1	5 (55,6)	1
Epilepsie familiale	0	0	0	0	1 (14,3)	0	0	0	1 (20)	0	0	0	0	0
ATCD familiaux neurologiques	2 (11,1)	0	0	2	1 (14,3)	0	0	0	1 (20)	0	0	0	0	0
Prééclampsie	13 (72,2)	0	13 (52)	0	4 (57)	0	1 (20)	1	2 (40)	0	5 (71,4)	0	6 (66,7)	0
Diabète gestationnel	0	0	2 (8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (33,3)	0
Données de naissance														
Terme (SA)	39,9 [39,3 ; 41,2]	0	40,1 [38,9 ; 40,9]	0	39,7 [37,9 ; 40,6]	0	39,3 [38,5 ; 40,2]	1	39,1 [38,7 ; 39,6]	0	40,3 [39,9 ; 40,7]	0	39 [38,7 ; 39,4]	0
Poids de naissance (g)	3440 [3065 ; 3700]	0	3214 [2890 ; 3740]	0	3190 [2665 ; 3640]	0	3140 [2570 ; 3587]	1	3297 [3155 ; 3535]	0	3400 [3355 ; 3737,5]	0	3050 [2880 ; 3380]	0
PC de naissance (cm)	34,5 [33 ; 35]	1	34,5 [32,9 ; 35,6]	1	34 [32,5 ; 37,5]	0	35 [34,7 ; 35,5]	1	35,2 [34,5 ; 35,6]	1	35,5 [35 ; 36,25]	0	34 [33,5 ; 35]	0
VB	10 [6,5 ; 5]	0	17 (68)	0	5 (71,4)	0	4 (80)	1	5 (100)	0	6 (85,7)	0	6 (66,7)	0
Césarienne	8 (44,4)	0	8 (32)	0	2 (28,6)	0	0	0	0	0	1 (14,3)	0	3 (33,3)	0
Extraction instrumentale	3 (16,7)	0	9 (36)	0	0	0	0	0	0	0	3 (42,9)	0	1 (11,1)	0
HRP	0	0	6 (24)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Précidence du cordon	0	0	0	0	1 (14,3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Circulaire du cordon	0	0	5 (20)	0	1 (14,3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (11,1)	0
ARCF-toutes causes	9 (50)	0	19 (76)	1	3 (42,9)	0	0	0	2 (40)	0	2 (28,6)	0	3 (33,3)	0
ARCF sans cause retrouvée	9 (100)	0	8 (42)	0	1 (33,3)	0	0	0	2 (100)	0	2 (100)	0	2 (66,7)	0
Apgar M1	8,4 [2,5 ; 10]	0	1,5 [0,75 ; 3,25]	0	8 [4,5 ; 9,5]	0	9,5 [7 ; 10]	1	10 [10 ; 10]	0	9 [8 ; 10]	0	8 [8 ; 10]	1
Apgar M5	10 [9,25 ; 10]	0	7 [4 ; 8]	2	10 [9 ; 10]	0	10 [8,7 ; 10]	1	10 [10 ; 10]	0	10 [9,25 ; 10]	0	9,5 [9 ; 10]	1
pH cordon	7,25 [7,17 ; 7,31]	0	7 [6,9 ; 7,2]	4	7,33 [7,21 ; 7,37]	0	7,33 [7,31 ; 7,35]	1	7,3 [7,28 ; 7,31]	2	7,18 [7,15 ; 7,24]	3	7,27 [7,23 ; 7,37]	2
Lactate au cordon (mmol/L)	5,1 [4,3 ; 7,2]	3	10,1 [9 ; 14,6]	5	3,7 [2,5 ; 4]	2	4,8 [3,6 ; 4,8]	2	NA	4	7,4 [6,6 ; 9,1]	4	3,3 [2,7 ; 4,4]	2
PRISE EN CHARGE EN SALLE DE NAISSANCE														
MCE	0	0	7 (28)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Adrénaline	0	0	7 (28)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Intubation	0	0	17 (68)	0	1 (14,3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EVOLUTION														
Clinique														
Début de la crise (jours)	2 [0 ; 2]	0	0 [0 ; 1]	0	2 [0 ; 3,5]	0	1 [0 ; 2]	0	0,5 [0 ; 1,5]	1	1 [0,5 ; 2]	0	0 [0 ; 4]	1
Crise locale	16 (88,9)	0	12 (48)	0	2 (28,6)	0	4 (80)	0	3 (60)	0	4 (57,1)	0	1 (11,1)	0
Crise généralisée	2 (11,1)	0	10 (40)	0	5 (71,4)	0	4 (80)	0	2 (40)	0	5 (71,4)	0	8 (88,9)	0
EME	4 (22,2)	0	11 (44)	0	5 (71,4)	0	4 (80)	0	4 (80)	0	1 (14,3)	0	7 (77,8)	0
Paraclinique														
IRM cérébrale anormale	18 (100)	0	23 (92)	0	6 (85,7)	0	3 (60)	0	5 (100)	0	7 (100)	0	3 (33,3)	0
Tracé EEG														
Synchronisé	9 (50)	0	5 (20)	0	0	1	0	0	0	0	4 (57,1)	0	1 (11,1)	0
Organisé	14 (77,7)	0	7 (28)	0	0	0	2 (40)	0	0	0	5 (71,4)	0	2 (22,2)	0
Symétrique	1 (5,5)	0	4 (16)	0	2 (28,6)	0	0	0	0	0	1 (14,3)	0	1 (11,1)	0
Contraux	12 (66,7)	0	6 (24)	0	1 (14,3)	0	2 (40)	0	0	0	5 (71,4)	0	1 (11,1)	1
Enrichissement	16 (88,9)	1	17 (68)	0	1 (14,3)	1	5 (100)	0	1 (20)	0	6 (85,7)	0	1 (11,1)	1
Décès	1 (5,5)	0	9 (36)	0	5 (71,4)	0	0	0	1 (20)	0	0	0	6 (66,7)	0

n : nombre
 SA : semaine d'aménorrhée
 NA : données manquantes
 PC : périmètre crânien
 IQR : interquartile
 VB : voie basse
 ATCD : antécédent
 MAP : menace d'accouchement prématuré
 MCE : massage cardiaque externe
 EME : état de mal épileptique
 IRM : imagerie par résonance magnétique
 EEG : électroencéphalogramme
 HRP : hémotome rétrocervical
 ARCF : anomalie du rythme cardiaque fœtal

3. REPONSE AU TRAITEMENT ANTIEPILEPTIQUE D'URGENCE SELON LE PROTOCOLE DE SERVICE ET RECOURS A UN TRAITEMENT DE FOND EN FONCTION DE L'ETIOLOGIE SOUS-JACENTE

Comme présenté dans le *Tableau III*, la réponse au traitement d'urgence selon le protocole de service était satisfaisante (arrêt des manifestations électro-cliniques dans un délai de 2 heures et absence de récurrence de crise sous traitement bien mené pendant une durée de 24 heures) en cas d'AVC (88,2 % ; n = 15), d'EAI (75% ; n = 18), de syndrome épileptique néonatal (75 % ; n = 3) et d'hématome/hémorragie cérébrale (83,3 % ; n = 5). En revanche, elle n'était que de 28,6 % (n = 2) en cas de maladie métabolique. De plus aucun des patients ayant une malformation cérébrale n'a répondu au traitement anti-épileptique d'urgence.

L'introduction du traitement était particulièrement retardée (plus d'une heure après les premiers signes cliniques et/ou électro-encéphalographique) en cas d'AVC et de syndrome épileptique néonatal.

En cas d'AVC, 47 % (n = 8) des patients ont répondu à la première ligne de traitement par phénobarbital. Au total 76,5 % (n = 13) des patients ont vu leurs convulsions céder après la première ou la deuxième ligne de traitement par phénytoïne. L'un des patients n'a pas reçu de traitement d'urgence. Il avait présenté à 2 jours de vie des clonies du membre supérieur gauche et n'avait pas été traité dans son service d'hospitalisation initiale. Puis des crises focales infracliniques à 3 et 5 jours de vie ont été détectées à l'EEG. Il a été choisi de le traiter à 5 jours de vie par lévétiracetam sur avis des neurologues du centre d'étude.

En revanche, en cas d'EAI, 37,5 % (n = 9) des patients ont répondu à la première ligne de traitement par phénobarbital. Au total seulement 54,2 % (n = 4) des patients ont vu leurs convulsions céder après la première ou la deuxième ligne de traitement par phénytoïne. Néanmoins, par la suite, 50 % (n = 5) des patients ont répondu au clonazépam. L'un des patients a été traité à 5 jours de vie par lévétiracetam sur avis

des neurologues devant une crise convulsive infraclinique. Il n'a donc pas reçu de traitement d'urgence.

Il n'y a pas de différence significative dans la réponse globale au traitement antiépileptique d'urgence entre les groupes « AVC » et « EAI » ($p = 0,43$). De même pour la réponse à la première ligne de traitement par phénobarbital ($p = 0,78$), à la deuxième ligne par phénytoïne ($p = 0,21$) et à la troisième par clonazépam ($p = 1$).

En cas d'hématome/hémorragie cérébrale, 50 % ($n = 3$) des patients ont répondu à la première ligne de traitement par phénobarbital. L'un des patients a été traité à 3 jours de vie par lévétiracetam sur avis des neurologues devant une crise convulsive infraclinique. Il n'a donc pas reçu de traitement d'urgence.

Le clonazépam, en troisième ligne de traitement d'urgence, semble inefficace en cas de maladie métabolique, de syndrome épileptique néonatal et de malformation cérébrale.

De plus, en cas d'AVC, d'EAI, de maladie métabolique et de malformation cérébrale, certains patients n'ayant pas répondu après la deuxième ligne de traitement, n'ont pas reçu de traitement par clonazépam. Ils ont reçu un traitement de fond, après échec de la phénytoïne, sur avis des neurologues du centre d'étude.

Enfin le recours à un traitement de fond est très variable en fonction de l'étiologie. Les molécules les plus utilisées sont le lévétiracétam et le topiramate. Les médicaments anti-épileptiques sont parfois associés, notamment en cas de maladie métabolique, de syndrome épileptique néonatal, de malformation cérébrale et en l'absence de diagnostic étiologique.

Tableau III : Réponse au traitement anti-épileptique d'urgence en fonction de l'étiologie et recours à un traitement de fond au cours de l'hospitalisation

PATHOLOGIE	Accident vasculaire cérébral n = 18		Encéphalopathie Anoxo-Ischémique n = 25		Maladie métabolique n = 7		Syndromes épileptiques néonataux n = 5		Malformation cérébrale n = 5		Hémorragie intra-cérébrale n = 7		Absence de diagnostic étiologique n = 9	
	n (%)	NA	n (%)	NA	n (%)	NA	n (%)	NA	n (%)	NA	n (%)	NA	n (%)	NA
TRAITEMENT D'URGENCE														
Introduction														
Immédiate	7 (38,9)	1	21 (84)	1	5 (71,4)	1	1 (20)	0	0	0	1	4 (57,1)	0	6 (66,7)
1ère ligne : Phénobarbital	17 (94,4)	0	24 (96)	0	7 (100)	0	4 (80)	0	5 (100)	0	0	6 (85,7)	0	9 (100)
Dose de charge	17 (100)	0	24 (100)	0	7 (100)	0	4 (100)	0	5 (100)	0	0	6 (100)	0	9 (100)
Entretien	0	0	1 (4,2)	0	1 (14,3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Efficace	8 (47)	0	9 (37,5)	0	1 (14,3)	0	1 (25)	0	0	0	0	3 (50)	0	1 (11,1)
2ème ligne : Phénytoïne	9 (50)	0	15 (60)	0	6 (85,7)	0	3 (60)	0	5 (100)	0	0	3 (42,9)	0	8 (88,7)
Dose de charge	9 (100)	0	15 (100)	0	6 (100)	0	3 (100)	0	5 (100)	0	0	3 (100)	0	8 (100)
Entretien	2 (22,2)	0	3 (20)	0	2 (33,3)	0	3 (100)	0	2 (40)	0	0	2 (66,7)	0	3 (37,5)
Efficace	5 (55,6)	0	4 (26,7)	0	1 (16,7)	0	2 (66,7)	0	0	0	0	2 (66,7)	0	1 (12,5)
3ème ligne : Clonazépam	3 (16,7)	0	10 (40)	0	4 (57,1)	0	1 (20)	0	2 (40)	0	0	0	0	4 (44,4)
Efficace	2 (66,7)	0	5 (50)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vitaminothérapie	0	0	4 (16)	0	5 (71,4)	0	3 (60)	0	1 (20)	0	0	0	0	4 (44,4)
Analgésie														
Morphine	3 (16,7)	1	16 (64)	2	6 (85,7)	0	0	0	1 (20)	0	0	2 (28,6)	0	6 (66,7)
Sédation														
Midazolam	1 (5,5)	1	12 (48)	2	4 (57,1)	0	0	0	2 (40)	0	0	1 (14,3)	0	2 (22,2)
Protocole d'urgence efficace	15 (88,2)	0	18 (75)	0	2 (28,6)	0	3 (75)	0	0	0	0	5 (83,3)	0	2 (22,2)
TRAITEMENT DE FOND														
Lévétiacétam	8 (44,4)	0	5 (20)	0	3 (42,8)	0	5 (100)	0	3 (60)	0	0	4 (57,1)	0	6 (66,7)
Topiramate	2 (11,1)	0	7 (28)	0	2 (28,6)	0	3 (60)	0	2 (40)	0	0	0	0	5 (55,6)
Oxcarbazépine	0	0	0	0	1 (14,3)	0	3 (60)	0	0	0	0	0	0	1 (11,1)
Vigabatrine	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (60)	0	0	0	0	1 (11,1)
Valproate de sodium	0	0	0	0	0	0	1 (20)	0	0	0	0	0	0	0
Vitaminothérapie	0	0	0	0	5 (71,4)	0	2 (40)	0	1 (20)	0	0	0	0	3 (33,3)
Nombre de patients	10 (55,5)	0	12 (48)	0	5 (71,4)	0	5 (100)	0	4 (80)	0	0	4 (57,1)	0	7 (77,8)

n : nombre

NA : données manquantes

4. TYPES DE CRISES CONVULSIVES ET DESCRIPTION DU TRACE EEG SELON LES ETIOLOGIES

Le type de crise convulsive et les tracés EEG sont très variables en fonction de l'étiologie sous-jacente. Les données sont décrites dans le *Tableau II*.

En cas d'AVC, la médiane de survenue des crises convulsives était de 2 jours [0 ; 2]. La majorité des crises étaient focales (88,9 % ; n = 16). L'anomalie prédominante à l'EEG était l'asymétrie. Les IRM seront décrites (paragraphe VII-7, page 91-92). Un enfant est suite à une décision de limitation et arrêt des thérapeutiques actives (LATA) dans un contexte de transposition des gros vaisseaux avec récurrence d'AVC massif controlatéral.

En cas d'EAI, la médiane de survenue des crises, en jour, était de 0 [0 ; 1]. Le type de crise convulsive était variable. L'anomalie prédominante à l'EEG était l'asymétrie. Les IRM seront (paragraphe VII-7, page 91-92). Neuf patients sont décédés suite à une décision de LATA.

En cas de maladie métabolique, la médiane de survenue des crises convulsives était de 2 jours [0 ; 3,5]. 71,4 % des crises étaient généralisées (n = 5) avec état de mal convulsif pour 71,4 % (n = 5) des patients. Tous les tracés EEG étaient anormaux : plus ou moins asynchrones, mal organisés, asymétriques, discontinus, avec peu d'enrichissement. Les anomalies retrouvées en IRM étaient un hypersignal diffus de la SB (n = 6 ; 100 %), une atteinte des NGC (n = 3 ; 50 %), une atteinte du FCS (n = 2 ; 33 %), une anomalie de la gyration (n = 4 ; 66,7 %) et un cas de dysgénésie cérébelleuse. La spectroscopie était anormale dans 83,3 % des cas (n = 5). Une IRM était normale. Cinq enfants sont décédés, dont quatre patients suite à une décision de LATA et un patient suite à un arrêt cardio-respiratoire non récupéré dans un contexte d'EME.

En cas de syndromes épileptiques néonataux, la médiane de survenue des crises était de 1 jour [0 ; 2]. La clinique des crises était variable. Les tracés EEG pouvaient être asynchrones, asymétriques, mal organisés, discontinus. En revanche, tous les tracés se sont enrichis. Les anomalies retrouvées à l'IRM cérébrale étaient un hypersignal de la SB (n = 2 ; 40 %) et une spectroscopie anormale (n = 2 ; 40 %). Deux patients avaient une IRM normale (patients n° 5 et 21). Enfin aucun décès n'est survenu dans ce groupe.

En cas de malformation cérébrale, la médiane de survenue des crises était de 0,5 jour [0 ; 1,5]. Il y avait 60% de crises focales (n = 3) et 80% d'EME (n = 4). Tous les tracés étaient asynchrones, asymétriques, mal organisés et discontinus. Un seul patient avait un tracé qui s'enrichissait (patient n° 24). Un enfant est décédé suite à une décision de LATA.

En cas d'hématome et/ou d'hémorragie cérébrale, la médiane de survenue des crises était de 1 jour [0,5 ; 2]. Il y avait 71,4 % de crises généralisées (n = 5). Un seul patient a présenté un EME. L'anomalie prédominante à l'EEG était l'asymétrie. Aucun décès n'a été relevé.

Dans le groupe « Absence de diagnostic étiologique », 6 (67%) patients sont décédés ; trois suite à une décision de LATA, une suite à un arrêt cardiorespiratoire sur malaise grave, un suite à une dégradation cardio-respiratoire et un suite à un choc septique à point de départ digestif avec défaillance multiviscérale.

Un tracé de « *burst-suppression* » a été retrouvé dans un cas (14,3 %) dans le groupe « pathologie métabolique » et dans quatre cas (44,4 %) dans le groupe « absence de diagnostic étiologique ».

Les deux patients du groupe « Infection intra-cérébrale » seront décrit plus loin (paragraphe VII-9, page 95 et 96).

5. SEMIOLOGIE DES CRISES CONVULSIVES EN FONCTION DES ETIOLOGIES

La sémiologie des crises convulsives était très variable en fonction de l'étiologie sous-jacente. Elle est décrite dans le *Tableau IV*.

En cas d'AVC il y avait une prédominance de clonies hémicorporelles (55,6 % ; n = 10), de clonies focales d'un seul membre (33,3 % ; n = 6) et de désaturation/apnée/cyanose (27,8 % ; n = 5). Aucune crise infraclinique/paucisymptomatique n'a été relevée.

En cas d'EAI la sémiologie était très variable avec le plus souvent des clonies des quatre membres (28 % ; n = 7) et un mâchonnement (36 % ; n = 9). Dans 28 % (n = 7) des cas, les patients ont présenté des crises infracliniques/paucisymptomatiques avec diagnostic sur l'EEG.

En cas de maladie métabolique, les patients présentaient dans 42,8 % (n = 3) des clonies des quatre membres, des épisodes de désaturation/apnée/cyanose et des anomalies à type d'élévation/déviations/fixité du regard. Aucune crise infraclinique/paucisymptomatique n'a été recueillie.

La sémiologie des crises convulsives en cas de syndromes épileptiques néonataux et de malformation cérébrale était assez similaire avec une majorité d'anomalies à type de désaturation/apnée/cyanose et d'élévation/déviations/fixité du regard. La sémiologie restait relativement variable dans ces deux groupes.

En cas d'hématome/hémorragie cérébrale, la sémiologie des crises convulsives était dominée par les clonies des quatre membres et les accès toniques (42,9 % ; n = 3).

En cas d'absence de diagnostic étiologique, la sémiologie des crises était très variable.

Tableau IV : Sémiologie des crises convulsives en fonction des étiologies

PATHOLOGIE	Accident vasculaire cérébral n = 18		Encéphalopathie Anoxo-ischémique n = 25		Maladie métabolique n = 7		Syndromes épileptiques néonataux n = 5		Malformation cérébrale n = 5		Hématome/Hémorragie intra-cérébrale n = 7		Absence de diagnostic étiologique n = 9	
	n (%)	NA	n (%)	NA	n (%)	NA	n (%)	NA	n (%)	NA	n (%)	NA	n (%)	NA
SEMIOLOGIE DES CRISES CONVULSIVES														
Motrice														
Clonies des 4 membres	1 (5,6)	0	7 (28)	0	3 (42,8)	1	2 (40)	0	1 (20)	0	3 (42,9)	0	6 (66,7)	0
Clonies hémicorporales	10 (55,6)	0	4 (16)	0	1 (14,3)	1	1 (20)	0	1 (20)	0	1 (14,3)	0	1 (11,1)	0
Clonies focales membre	6 (33,3)	0	0	0	0	1	1 (20)	0	0	0	0	0	1 (11,1)	0
Accès tonique	0	0	4 (16)	0	1 (14,3)	1	1 (20)	0	1 (20)	0	3 (42,9)	0	3 (30)	0
Hypotonie	2 (11,1)	0	3 (12)	0	2 (28,6)	1	1 (20)	0	1 (20)	0	0	0	3 (33,3)	0
Mouvement de pédalage	0	0	2 (8)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2 (22,2)	0
Clonies des paupières	2 (11,1)	0	3 (12)	0	1 (14,3)	1	2 (40)	0	1 (20)	0	1 (14,3)	0	1 (11,1)	0
Mâchonnement	3 (16,7)	0	9 (36)	0	1 (14,3)	1	2 (40)	0	2 (40)	0	0	0	1 (11,1)	0
Déviation de la tête	0	0	1 (4)	0	1 (14,3)	1	1 (20)	0	2 (40)	0	0	0	1 (11,1)	0
Elevation/déviation/fixité du regard	2 (11,1)	0	3 (12)	0	3 (42,8)	1	3 (60)	0	4 (80)	0	2 (28,6)	0	3 (33,3)	0
Anomalie du système nerveux autonome														
Désaturation/apnée/cyanose	5 (27,8)	0	5 (20)	0	3 (42,8)	1	3 (60)	0	3 (60)	0	2 (28,6)	0	3 (33,3)	0
Bradycardie	1 (5,6)	0	2 (8)	0	1 (14,3)	1	1 (20)	0	0	0	0	0	1 (11,1)	0
Coma	0	0	0	0	1 (14,3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Infraclinique/paucisymptomatique	0	0	7 (28)	0	0	1	0	0	1 (20)	0	1 (14,3)	0	0	0

n : nombre

NA : données manquantes

Tableau V : Evolution à 6 et 12 mois des survivants en fonction de l'étiologie

PATHOLOGIE	Accident vasculaire cérébral n = 17		Encéphalopathie Anoxo-ischémique n = 16		Maladie métabolique n = 2		Syndromes épileptiques néonataux n = 5		Malformation cérébrale n = 4		Hématome/Hémorragie intra-cérébrale n = 7		Absence de diagnostic étiologique n = 9	
	n (%) / médiane (IQR)	NA	n (%) / médiane (IQR)	NA	n (%) / médiane (IQR)	NA	n (%) / médiane (IQR)	NA	n (%) / médiane (IQR)	NA	n (%) / médiane (IQR)	NA	n (%) / médiane (IQR)	NA
EVOLUTION A LONG TERME														
6 MOIS DE VIE														
Libre de crise	15 (88,2)	2	15 (93,7)	1	0	1	4 (80)	0	0	1	3 (42,6)	4	1 (33,3)	0
Traitement de fond	4 (23,6)	2	6 (37,5)	1	1 (50)	1	5 (100)	0	3 (75)	1	0	4	3 (100)	0
Nombre de MAE	1 [1 ; 1]	2	1 [1 ; 1]	1	3 [3 ; 3]	1	3 [2 ; 3]	0	4 [2,5 ; 4]	1	0	4	3 [2,5 ; 3]	0
12 MOIS DE VIE														
Libre de crise	10 (58,8)	6	13 (81,2)	3	0	1	2 (40)	2	0	1	NA	7	0	1
Traitement de fond	2 (11,7)	6	0	3	1 (50)	1	3 (60)	2	3 (75)	1	NA	7	2 (66,7)	1
Nombre de MAE	1 [1 ; 1]	6	0	3	3 [3 ; 3]	1	1 [1 ; 1,5]	2	3 [3 ; 3,5]	1	NA	7	2,5 [2,25 ; 2,75]	1

n : nombre

IQR : interquartile

NA : données manquantes

MAE : médicament anti-épileptique

6. EVOLUTION DES PATIENTS A L'AGE DE 6 ET 12 MOIS EN FONCTION DES ETIOLOGIES

Les données sont décrites dans le *Tableau V*. Le nombre de données manquantes (perdus de vue, âge au moment du recueil de données < 12 mois), notamment à l'âge de 12 mois, est important et à prendre en compte pour l'interprétation des résultats.

En cas d'AVC, d'EAI et d'hématome/hémorragie cérébrale l'évolution était favorable à l'âge de 6 mois et 12 mois.

L'évolution à moyen terme en cas de maladie métabolique, de syndrome épileptique néonatal et de malformation cérébrale sont décrites respectivement dans les *Tableau VI*, *Tableau VII* et *Tableau VIII*.

Tableau VI : Description clinique, réponse au traitement, évolution à long terme en fonction de l'étiologie métabolique

Patient	Garçon	Décédé	Début crise	Crise focale	Crise généralisée	EME	Réponse au traitement d'urgence	Evolution à 6 mois	Evolution à 12 mois	ETIOLOGIE
16	oui	oui	j 0	oui	oui	oui	non	-	-	Encéphalopathie épileptique Déficit en protéine bi-fonctionnelle par mutation C.1378T>C de l'exon 17 du gène HSD17B4 autosomique récessif transmis par les parents
42	oui	oui	j 10	-	-	-	oui (phénytoïne)	-	-	Déficit en complexe pyruvate-déshydrogénase (PDH)
49	oui	oui	j 0	non	oui	oui	non	-	-	Mutation hétérozygote sur le gène SLC52A1 (transporteur de Riboflavine) héritée de la maman
55	oui	non	j 0	non	oui	oui	non	Pas de crise sous Lévétiracétam, gabapentine et phosphate de pyridoxal	Pas de crise sous Lévétiracétam, gabapentine et phosphate de pyridoxal	Encéphalopathie convulsivante myoclonique pyridoxal-phosphate dépendante par mutation dans le gène de la pyridoxamine 5' phosphate oxidase (PNPO)
61	oui	non	j 3	non	oui	non	oui (phénobarbital)	NA	NA	Hypoglycémie transitoire sans étiologies retrouvée
65	oui	oui	j 4	oui	non	oui	non	-	-	Déficit en sulfite oxydase avec déficit en cofacteur molybdène
73	oui	oui	j 2	non	oui	oui	non	-	-	Maladie peroxysomale

j : jour

EME : état de mal épileptique

NA : données manquantes

Tableau VII : Description clinique, réponse au traitement, évolution à long terme en fonction du syndrome épileptique néonatal

Patient	Garçon	Décédé	Début crise	Crise focale	Crise généralisée	EME	Réponse au traitement d'urgence	Evolution à 6 mois	Evolution à 12 mois	ETIOLOGIE
5	non	non	j 0	oui	oui	oui	non	Pas de crise sous lévétiracétam	Pas de crise sous lévétiracétam	Convulsions néonatales bénignes (KCNQ2 négatif)
21	non	non	j 5	oui	oui	non	oui (phénobarbital)	Pas de crise sous lévétiracétam et oxcarbazépine	Pas de crise sous oxcarbazépine	Epilepsie rolandique focale néonatale secondairement généralisée par mutation KCNQ2 en mosaïque de novo
52	oui	non	j 0	oui	non	oui	oui (phénytoïne)	Pas de crise sous valproate de sodium, topiramate, lévétiracétam	Crise sous topiramate et valproate de sodium	Epilepsie à point de départ occipital par mutation du gène SLC13A5
66	oui	non	j 2	oui	oui	oui	oui (phénytoïne)	Pas de crise sous valproate de sodium, lamotrigine, vigabatrine	NA	Encéphalopathie épileptique à début néonatale par mutation du gène SCN2A
72	non	non	j 1	non	oui	oui	non	Crise sous oxcarbazépine, valproate de sodium, lamotrigine, vigabatrine	NA	Encéphalopathie épileptique à début néonatale par mutation du gène SCN2A

j : jour

EME : état de mal épileptique

NA : données manquantes

Tableau VIII : Description clinique, réponse au traitement, évolution à long terme en fonction de la malformation cérébrale

Patient	Garçon	Décédé	Début crise	Crise focale	Crise généralisée	EME	Réponse au traitement d'urgence	Evolution à 6 mois	Evolution à 12 mois	ETIOLOGIE
3	oui	non	j 0	oui	non	oui	non	Crise sous vigabatrine	Crise sous évérolimus, vigabatrine, zonisamide	Sclérose tubéreuse de Bourneville
18	oui	non	j 0	oui	non	non	non	Crise sous vigabatrine, lamotrigine, valproate de sodium, topiramate	Crise sous valproate de sodium, topiramate, lamotrigine	Dysplasie de la zone centrale gauche (formation nodulaire du centre semi-ovale frontale gauche entourant le sillon prérolandique sans effet de masse associant une lésion sus-épendymaire périventriculaire gauche). Suspicion de sclérose tubéreuse de Bourneville.
32	non	oui	j 1	non	oui	oui	non	Crise sous lamotrigine, valproate de sodium, vigabatrine, lévétiracétam	crise sous lamotrigine, lévétiracétam, vigabatrine	Dysplasie corticale pariétale droite
39	oui	non	NA	non	oui	oui	non	-	-	Syndrome polymalformatif, sténose des orifices pyriformes et malformations cérébrales multiples (malformations cérébrales multiples avec héli-mégaloencéphalie gauche associée à des anomalies de gyration et héli-atrophie droite avec pachygyrie fronto-temporo-pariétéo-occipitale associée à des anomalies de migration neuronales diffuses)
102	oui	non	j 3	oui	non	oui	non	NA	NA	Polymicrogyrie frontale droite temporale et pariétale bilatérale et hypersignal marqué de la substance blanche périventriculaire antérieure et postérieure. Biopsie musculaire : lipidose musculaire majeure.

j : jour

EME : état de mal épileptique

NA : données manquantes

7. ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL ET LESIONS EN IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE

Les 18 patients du groupe « AVC » ont bénéficié d'une IRM cérébrale avec les séquences suivantes : séquences pondérées en T1 coupes axiales et sagittales, séquences pondérées en T2 DUAL coupes axiales et T2 TSE coupes coronales, séquence en diffusion axiale avec calcul de la cartographie ADC, séquence de susceptibilité magnétique SWIp, séquence d'angio-IRM du polygone de Willis et séquence de perfusion ASL.

77,8 % (n = 14) d'AVC ischémiques, 16,7 % (n = 3) d'AVC ischémohémorragiques (ou ischémiques avec transformation hémorragique) et un cas d'infarctus veineux hémorragique ont été identifiés. La répartition des différentes anomalies est décrite dans le *Tableau IX*.

8. ENCEPHALOPATHIE ANOXO-ISCHEMIQUE : LESIONS EN IMAGERIE CEREBRALE PAR RESONANCE MAGNETIQUE ET EVOLUTION SELON LE SCORE CLINIQUE DE SARNAT ET SARNAT

Les 25 patients du groupe « EAI » ont bénéficié d'une IRM cérébrale 1,5 Tesla Philips (âge moyen 5,7 jours (4 ; 12)) avec les séquences suivantes : séquence de pondération T1 TSE en coupe axiale et sagittale, séquence de pondération T2 FLAIR en coupe axiale et TSE en coupe frontale, séquence de susceptibilité en coupe axiale, séquence de diffusion avec calcul de la cartographie d'ADC +/- séquence de spectro-IRM à TE long et TE court avec monovoxel placé dans les noyaux gris centraux.

Les lésions du cortex, de la SG profonde, de la SB sous-corticale et les lésions hémorragiques associées ont été relevées. Leur répartition est décrite dans le *Tableau X*. L'atteinte de la SB sous-corticale est majoritaire avec 80 %

d'hypersignal en séquence T2 (n = 20) et 72 % de restriction de diffusion (n = 18). L'atteinte des NGC était de localisation très variable.

Enfin, l'évolution immédiate des EAI en fonction du score clinique Sarnat et Sarnat a été étudiée (*Tableau XI*) :

- un patient avait un score de Sarnat à 1,
- neuf patients (36 %) un score de Sarnat à 2
- huit patients (32 %) un score de Sarnat à 3. L'un des patients Sarnat 3 n'a pas été mis en hypothermie thérapeutique car son terme de naissance était < 36 SA.
- Sept patients n'ont pas eu d'évaluation de Score de Sarnat et n'ont pas bénéficié de l'hypothermie thérapeutique, car ils ont été transférés, dans le centre d'étude, après H6 de vie pour crise convulsive néonatale dans le cadre d'une EAI.

La réponse au traitement d'urgence semble identique, quel que soit le score de Sarnat. De plus, le recours à un traitement de fond semble moins fréquent en cas de score Sarnat 3 (n = 3 ; 37,5 % - versus - n = 5 ; 55,5 % en cas de Sarnat 2).

Les données de spectroscopie étaient disponibles pour 17 patients (68 %). Six patients (35,2 %) présentaient une diminution du rapport N-Acétyl Aspartate (NAA)/créatine sans pic de lactate pathologique. Un patient (5,9 %) présentait un pic de lactate important pathologique. Dans 58,8 % (n = 10), la spectroscopie était normale.

Tableau IX : Description des lésions en imagerie par résonance magnétique en cas d'AVC

Accident vasculaire cérébral (n = 18)		NA
	n (%)	
IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE		
Unilatéral	15 (83)	0
Gauche	9 (60)	0
Droit	6 (40)	0
Bilatéral	3 (16,7)	0
Superficiel	17 (94,4)	0
Profond	10 (55,5)	0
Localisé	13 (72,2)	0
Multiple	5 (27,8)	0
Diffusion		
<i>Hypersignal</i>	17 (94,4)	1
<i>Chute du coefficient ADC</i>	17 (94,4)	1
Atteinte du faisceau cortico-spinal	6 (33,3)	1
Anomalie du polygone de Willis	5 (27,8)	1
Ischémique	14 (77,8)	0
Ischémo-hémorragique	3 (16,7)	0
Infarctus veineux hémorragique	1 (5,6)	0

ADC : Apparent Diffusion Coefficient

n : nombre

NA : données manquantes

Tableau X : Description des lésions en imagerie par résonance magnétique en cas d'EAI

Encéphalopathie anoxo-ischémique (n = 25)		NA
	n (%)	
IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE		
Atteinte corticale		
Hypersignal T1	13 (52)	0
Hypersignal T2	2 (8)	0
Atteinte de la SG profonde		
Restriction de diffusion	14 (56)	2
Atteinte du bras postérieur de la capsule interne	9 (36)	0
<i>Hypersignal T1</i>		
Thalami	13 (52)	2
Pallidum	7 (28)	2
Putamen	5 (20)	2
Noyau caudé	2 (8)	2
<i>Hypersignal T2</i>		
Thalami	12 (48)	2
Putamen	6 (24)	2
Atteinte de la SB sous-corticale		
Restriction de diffusion	18 (72)	1
Hypersignal T2	20 (80)	0
Atteinte hémorragique	10 (40)	0

n : nombre

NA : données manquantes

SG : substance grise

SB : substance blanche

Tableau XI : Evolution immédiate des EAI en fonction du score clinique Sarnat et Sarnat

Encéphalopathie Anoxo-Ischémique (n = 25)	n (%)	NA
SCORE DE SARNAT ET SARNAT		
Hypothermie thérapeutique	16 (64)	0
SARNAT 1	1 (4)	0
Hypothermie thérapeutique	0	0
Crise focale	1	0
Crise généralisée	1	0
EMC	0	0
Infraclinique	0	0
Réponse au traitement d'urgence	1	0
Traitement de fond	0	0
Décès	0	0
SARNAT 2	9 (36)	0
Hypothermie thérapeutique	9 (100)	0
Crise focale	3 (33,3)	0
Crise généralisée	4 (44,4)	0
EMC	3 (33,3)	0
Infraclinique	3 (33,3)	0
Réponse au traitement d'urgence	5 (55,5)	0
Traitement de fond	5 (55,5)	0
Décès	3 (33,3)	0
SARNAT 3	8 (32)	0
Hypothermie thérapeutique	7 (87,5)	0
Crise focale	4 (50)	0
Crise généralisée	2 (25)	0
EMC	3 (37,5)	0
Infraclinique	2 (25)	0
Réponse au traitement d'urgence	6 (75)	0
Traitement de fond	3 (37,5)	0
Décès	5 (62,5)	0
SCORE NON FAIT	7 (28)	0
Hypothermie thérapeutique	0	0
Crise focale	5 (71)	0
Crise généralisée	3 (43)	0
EMC	5 (71)	0
Infraclinique	0	0
Réponse au traitement d'urgence	5 (71)	0
Traitement de fond	4 (57)	0
Décès	1 (14,3)	0

n : nombre

NA : données manquantes

EMC : état de mal convulsif

9. INFECTION INTRACEREBRALE

Deux patients ont présenté des crises convulsives dans le cadre d'une infection intra-cérébrale.

Le premier était un garçon qui a présenté une méningite à *Listeria monocytogenes*. Il était né à terme, eutrophe, d'une grossesse sans particularité. Les informations concernant sur la présence ou non de facteur de risque d'infection néonatale bactérienne précoce n'étaient pas disponibles. A 14 jours de vie, il a présenté, dans un contexte septique, des épisodes de désaturations et de bradycardies faisant suspecter des crises convulsives, avec installation progressive d'un coma. Il a reçu une dose de charge de phénobarbital qui a été efficace. Il n'a pas été nécessaire d'introduire un traitement de fond. L'équipe a décidé de ne pas réaliser d'imagerie cérébrale, devant l'absence d'indication, face à une évolution clinique favorable sous traitement. L'EEG sous phénobarbital et morphine montrait un tracé synchronisé, organisé, symétrique, continu avec enrichissement. Aucune crise n'a été enregistrée sous traitement. Il n'a pas été suivi par la suite au sein du centre d'étude.

La seconde patiente était une fille née à 34 SA et 3 jours, suite à une menace d'accouchement prématurée. Elle était eutrophe et s'était bien adaptée à la vie extra-utérine. Il n'y avait pas de facteur de risque d'infection néonatale bactérienne précoce en dehors de cette prématurité spontanée. Elle a présenté une méningite à *Escherichia Coli non K1* dans un contexte de choc septique au même germe à 8 jours de vie. Elle a présenté un EME généralisé, avec cliniquement, une déviation du regard, des mouvements toniques des deux membres supérieurs avec mouvements d'extension et d'élévation des membres et des épisodes de bradycardie. Elle a été traitée par une dose de charge de phénobarbital, puis une dose de charge de phénytoïne et enfin par du clonazépam. Le phénobarbital a également été entretenu. Le protocole d'urgence a été inefficace. En effet, l'EME a persisté en infra-clinique. Tous les tracés EEG sous traitement et sédation par midazolam étaient

pathologiques (asynchrones, mal organisés, asymétriques, discontinus, sans enrichissement). Un traitement de fond par lévétiracétam et topiramate a été mis en place respectivement à 9 jours et 10 jours de vie. Cependant il a été inefficace. Son IRM cérébrale était pathologique :

- anomalies bilatérales de signal de la SB, de la SG et des NGC, aux étages sus et sous tentoriel, en restriction de diffusion avec déviation de la ligne médiane et effacement des citernes de la base témoignant d'un engagement sous falcoriel et d'un engagement temporal.
- corne occipitale gauche siège d'un niveau liquide-liquide sans hyposignal en séquence de susceptibilité magnétique et prise de contraste des parois ventriculaires témoignant d'une ventriculite
- pétéchies hémorragiques aux étages sus et sous tentoriel, avec nécrose corticale frontale droite.
- probable thrombus partiel du sinus sagittal supérieur en T1 après injection.
- prise de contraste méningée diffuse à l'étage sous et supra tentoriel .

Elle est décédée à 16 jours de vie suite à une décision de LATA devant un pronostic neurologique défavorable faisant craindre l'évolution vers une encéphalopathie multikystique.

IX. DISCUSSION

1. RESULTATS PRINCIPAUX ET IMPLICATIONS : REPONSE AU TRAITEMENT ANTIEPILEPTIQUE D'URGENCE

a. OBJECTIF PRIMAIRE

Notre étude a permis d'évaluer la réponse au traitement antiépileptique d'urgence en cas de convulsions néonatales, selon le protocole de service local, en fonction de l'étiologie sous-jacente : EAI, AVC (ischémique, ischémo-hémorragique ou infarctus veineux), pathologie métabolique, hématome et/ou hémorragie intracérébrale, malformation cérébrale, syndromes épileptiques néonataux et infection intracérébrale.

La réponse au traitement d'urgence selon le protocole de service était satisfaisante (arrêt des manifestations électro-cliniques dans un délai de 2 heures et absence de récurrence de crise sous traitement bien mené pendant une durée de 24 heures) en cas d'AVC (88,2 % ; n = 15), d'EAI (75% ; n = 18), de syndromes épileptiques néonataux (75 % ; n = 3) et d'hématome/hémorragie cérébrale (83,3 % ; n = 5). En revanche, elle n'était que de 28,6 % (n = 2) en cas de maladie métabolique. Enfin, aucun des patients présentant une malformation cérébrale n'a répondu au traitement antiépileptique d'urgence.

Le phénobarbital en première ligne était efficace dans au moins 50 % des cas, en cas d'AVC, d'EAI, d'hémorragie/hématome intracérébral et de syndromes épileptiques néonataux. Certains auteurs ont montré, toutes étiologies confondues, que 58 % des patients avaient répondu au phénobarbital (20 à 40 mg/kg) (20).

La phénytoïne en deuxième ligne (après échec du phénobarbital) était efficace en cas d'AVC (55,6 %), de syndromes épileptiques néonataux (66,7 %) et

d'hématome/hémorragie intracérébral (66,7 %), ce qui est comparable aux résultats de la littérature. Il a été montré, quelles que soient les étiologies, que l'association du phénobarbital et de la phénytoïne (administrée en deuxième ligne pour récurrence de crise) est efficace dans 57 % des cas, lorsque le patient avait reçu du phénobarbital (139). D'après nos résultats, il semblerait que la phénytoïne, en seconde ligne de traitement, n'ait d'intérêt qu'en cas d'hématome/hémorragie intracérébral et de syndromes épileptiques néonataux.

Le clonazépam, en troisième ligne de traitement d'urgence, semble inefficace en cas de maladie métabolique, de syndrome épileptique néonatal et de malformation cérébrale. Il n'existe pas d'étude randomisée contrôlée sur l'efficacité du clonazépam chez le nouveau-né.

Il n'y avait pas de différence significative dans la réponse au traitement antiépileptique d'urgence entre les groupes « AVC » et « EAI » ($p = 0,43$). De même pour la réponse à la première ligne de traitement par phénobarbital ($p = 0,78$), à la deuxième ligne par phénytoïne ($p = 0,21$) et à la troisième par clonazépam ($p = 1$).

Nous n'avons pas comparé l'efficacité du protocole d'urgence pour les autres groupes de pathologies, compte-tenu du faible nombre de patients. De plus, nous pouvons émettre l'hypothèse qu'il pourrait exister des mécanismes d'action et une pharmacodynamique très variables en fonction de la cause sous-jacente. Ils rendent probablement la réponse au traitement antiépileptique d'urgence différente d'une étiologie à l'autre (facteur confondant). Nous n'avons pas retrouvé de données dans la littérature pour étayer notre hypothèse.

Dans certains cas, le traitement d'urgence était introduit de manière retardée (plus d'une heure après les premiers signes cliniques et/ou électro-encéphalographiques), et ce particulièrement en cas d'AVC et de syndromes épileptiques néonataux. Ceci pourrait être expliqué par le fait qu'une majorité des patients est née en dehors du centre d'étude. En effet, ils n'ont fréquemment reçu un

traitement antiépileptique d'urgence qu'une fois transférés dans le centre d'étude. On pourrait émettre l'hypothèse qu'un retard à la prise en charge modifierait la réponse au traitement d'urgence. De même, nous n'avons pas retrouvé de données dans la littérature pour étayer notre hypothèse.

Le recours à un traitement de fond était très variable en fonction de l'étiologie. Les molécules les plus utilisées étaient le lévétiracétam et le topiramate (selon le protocole de service). Les médicaments anti-épileptiques étaient parfois associés, notamment en cas de maladie métabolique, de syndrome épileptique néonatal, de malformation cérébrale et en l'absence de diagnostic étiologique, pathologies les plus résistantes aux traitements anti-épileptiques. Dans tous les cas, l'indication était posée par un neurologue qui faisait le choix de la molécule à administrer.

b. OBJECTIFS SECONDAIRES

Parmi les patients ayant présenté des crises convulsives en période néonatale, il y avait une majorité d'EAI (32 %) et d'AVC (23 %). Il y avait également 6,4 % de syndromes épileptiques néonataux et 11,5 % d'absence de diagnostic étiologique. Lorsque l'on regarde la répartition des étiologies dans la littérature, une récente revue a été publiée par Nunes et al. en 2019 (148). Nos résultats diffèrent. En effet, ils ont retrouvé parmi 151 patients : 51 % de causes génétiques (44,4 % de canalopathies, 2 % d'anomalies chromosomiques, 4,6 % d'autre cause), 16,6 % d'AVCian, 4 % d'EAI et 6 % d'absence de diagnostic. Les auteurs expliquent leur faible taux d'EAI par un biais, sans plus d'explication. Il faudrait reprendre d'autres études afin de compléter l'analyse de la répartition des étiologies en cas de crises convulsives néonatales.

Concernant l'analyse de la sémiologie des crises convulsives, Nunes et al. se sont basés sur la classification publiée en 2017 de l'ILAE (148). Dans notre travail, nous ne nous sommes pas basé sur cette classification. Il n'est donc pas possible de comparer nos résultats. Néanmoins, il serait intéressant pour nous de refaire notre

travail, en nous basant sur cette classification, afin de voir si nos résultats seraient concordants.

Dans notre travail, nous nous sommes intéressés aux caractéristiques du tracé EEG (synchronisation, organisation, symétrie, continuité et enrichissement) en fonction de l'étiologie sous-jacente. Le caractère focal ou généralisé des crises était basé sur la clinique. Nunes et al. (148) se sont, quand à eux, seulement intéressés au caractère focal, multifocal ou généralisé du tracé EEG. Il est donc difficile de comparer nos résultats. Néanmoins, ils diffèrent concernant les tracés de « *burst-suppression* ». En effet, dans cette revue, en cas d'erreurs innées du métabolisme et de canalopathie, il y avait un tracé de « *burst-suppression* » respectivement dans 100% et 50,7% des cas. Dans notre étude, un tracé de « *burst-suppression* » a été retrouvé dans un cas (14,3 %) dans le groupe « pathologie métabolique » et dans quatre cas (44,4 %) dans le groupe « absence de diagnostic étiologique ».

Concernant l'évolution à moyen terme (6 et 12 mois de vie), elle semble, comme attendue, très variable en fonction de l'étiologie sous-jacente. Néanmoins nous avons un grand nombre de données manquantes dans certains groupes, ce qui rend difficile une évaluation fiable de l'évolution des patients. De plus nous n'avons pas de score reproductible d'évaluation du devenir, notamment neuro-développemental, pour ces patients.

Concernant l'imagerie cérébrale en cas d'AVC, comme attendu, d'après la littérature, dans la majorité des cas l'AVC est d'origine ischémique artérielle (31). Dans notre cohorte, nous retrouvons, comme dans la littérature, une majorité de garçons, de mère primipare et des ARCF avec hyperlactacidémie au cordon à la naissance pouvant témoigner d'une hypoxie *per partum* (31).

En cas d'EAI, il y avait une proportion similaire de patients classés Sarnat 2 et 3. Aucune différence significative de réponse globale au traitement anti-épileptique d'urgence entre ces deux groupes n'a été retrouvée ($p = 0,62$). De même, pour le

recours à un traitement de fond ($p = 0,64$). Ce résultat interroge sur la capacité du score de Sarnat et Sarnat à évaluer la gravité des patients avant la mise en hypothermie thérapeutique ou sur la fiabilité des évaluations cliniques des patients de la cohorte ayant présenté une EAI. Néanmoins les crises convulsives peuvent survenir au cours de l'hypothermie ou après la levée de l'hypothermie (83). Sept patients (28 %) du groupe n'ont pas bénéficié d'une hypothermie thérapeutique (transfert > H6 de vie). Au cours de la période d'étude, 90 patients ont présenté une EAI (avec et sans crise convulsives néonatales). Au total 17 patients (19 %) n'ont pas bénéficié d'hypothermie thérapeutique (terme de naissance < 36 SA, syndrome hémorragique non contrôlé, transféré dans le service à > H6 de vie pour convulsions néonatales).

Pour finir, les lésions de la SB sous-corticale, en cas d'EAI, étaient majoritaires avec 72 % ($n = 18$) de restriction de diffusion et 80 % d'hypersignal T2 ($n = 20$). Ce résultat est étonnant. En effet, chez le nouveau-né à terme, la SG, composée du cortex et des NGC, est plus sensible à l'hypoxie-ischémie que la SB. Cependant, la localisation des lésions dépend de l'intensité et de la durée de l'atteinte ischémique (85).

2. FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE

Notre étude est un travail complémentaire à l'étude de Nunes et al. (148). Néanmoins, il est le premier à évaluer la réponse au traitement par phénobarbital, phénytoïne et clonazepam chez le nouveau-né de > 34 SA en cas de crises convulsives néonatales selon l'étiologie sous-jacente. En revanche, notre étude présente des limites. Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective avec recueil de données sur dossiers médicaux (données manquantes). Elle manque de puissance. En effet, notre cohorte est de petite taille et certains groupes de pathologie ont un très faible effectif ($n = 2$).

3. INTERPRETATION DES RESULTATS

Actuellement les molécules antiépileptiques d'urgence utilisées de manière courante en cas de convulsions néonatales, sont les médicaments pour lesquels les praticiens ont le plus d'expérience. Cependant les études contrôlées randomisées, qui comparent les différents médicaments antiépileptiques administrés en période néonatale, sont insuffisantes et limitées. De plus elles concernent les crises convulsives néonatales de toutes étiologies confondues (20,139,145,146).

Cette étude suggère que notre protocole local d'urgence de traitement des crises convulsives néonatales est efficace dans certaines étiologies (AVC, EAI, syndromes épileptiques néonataux et hématome/hémorragie cérébrale). En effet, dans 75 % à 85,7 % des cas, les crises convulsives ont cessé après la deuxième ligne de traitement (phénobarbital puis phénytoïne) en cas d'AVC, de syndrome épileptique néonatal et d'hématome/hémorragie cérébrale. En cas d'EAI, 75 % des crises convulsives cèdent après la troisième ligne de traitement (phénobarbital puis phénytoïne puis clonazepam).

En revanche, il semble inefficace en cas de malformation cérébrale et très peu efficace en cas de pathologie métabolique. Il serait probablement plus adapté dans ce cas, d'introduire de manière immédiate un traitement de fond après avis des neurologues, quant au choix de la molécule. Cela ne serait possible que si un faisceau d'arguments permet de faire un diagnostic étiologique précoce.

Il serait intéressant de réaliser une étude prospective, avec une plus grande cohorte, afin d'évaluer la réponse au traitement antiépileptique d'urgence en cas de convulsions néonatales selon l'étiologie sous-jacente. Ainsi un protocole de traitement adapté à chaque étiologie sous-jacente suspectée ou confirmée pourrait être proposé.

4. PERSPECTIVES

D'autres traitements ont été évalués dans la prise en charge thérapeutique des crises convulsives néonatales.

Le bumétanide, en tant que molécule antiépileptique, a notamment été étudiée en cas d'EAI (étude NEMO). Il s'agit d'une molécule diurétique de l'anse de Henlé. Il agit en inhibant directement le récepteur NKCC1 et empêche donc l'activation des récepteurs neuronaux GABA excitateurs. Son action est comparable à celle du phénobarbital. Le principal effet secondaire retrouvé était la perte auditive (149). Cette molécule n'est pas utilisée en pratique courante en France dans le traitement des crises convulsives néonatales.

Une étude de faisabilité contrôlée randomisée (NeoNATI) a évalué la sécurité et l'efficacité du traitement préventif par topiramate en cas d'EAI avec hypothermie thérapeutique. Cette étude suggère que l'administration de topiramate dans cette indication est sûre, mais qu'elle ne réduit pas le taux de mortalité et la survenue d'anomalies du neurodéveloppement à l'âge de 18-24 mois (150).

Un essai clinique de phase 2b contrôlé randomisé en double aveugle est en cours pour l'évaluation de l'efficacité du levetiracetam en intra-veineux (40 à 60 mg/kg en dose de charge, puis 10 mg/kg/8h en dose d'entretien comparé à une dose de charge de 20 à 40 mg/kg puis une dose d'entretien à 1,5 mg/kg/8h) en première ligne du traitement des convulsions néonatales toutes causes confondues (NEOLEV2). Les résultats ne sont pas encore disponibles (151).

Une étude multicentrique, ouverte et à un bras est en cours. Elle a pour objectif d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et l'innocuité du brivaracétam chez les nouveau-nés qui présentent des crises électroencéphalographiques répétées résistantes au phénobarbital (152). Les résultats ne sont pas encore disponibles. Le

brivaracétam a l'AMM en « association à d'autres antiépileptiques dans le traitement des crises partielles, avec ou sans généralisation secondaire, chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans atteints d'épilepsie » (avis HAS 20 juillet 2016).

X. CONCLUSION

Cette étude suggère que notre protocole local d'urgence de traitement des crises convulsives néonatales est efficace dans certaines étiologies (AVC, EAI, syndromes épileptiques néonataux et hématome/hémorragie cérébrale). En revanche, il semble inefficace en cas de malformation cérébrale ou insuffisant en cas de pathologie métabolique.

Il serait intéressant de réaliser une étude prospective, afin d'évaluer la réponse au traitement antiépileptique d'urgence en cas de convulsions néonatales selon l'étiologie sous-jacente. Ainsi un protocole de traitement adapté à chaque étiologie sous-jacente suspectée ou confirmée pourrait être proposé.

XI. ANNEXE 1

Protocole d'urgence de traitement des crises convulsives

En première ligne :

- Phénobarbital

- Dose de charge 20 mg/kg en intra-veineux.

En deuxième ligne si échec du phénobarbital :

- Phénytoïne

- Dose de charge 15 à 20 mg/kg en intra-veineux.
- Traitement d'entretien (courte durée) à 5 mg/kg/8h en cas d'inefficacité de la dose de charge (entre H5 et H8) à adapter en fonction du taux de barbitémie. Si le taux de barbitémie est élevé, la dose d'entretien est passée à toutes les 12h et/ou diminuée.

En troisième ligne, si inefficacité de la dose de charge de phénytoïne, après avis du neuropédiatre :

- Clonazépam

- Posologie d'entretien : 0,05 à 0,1 mg/kg en intra-veineux toutes les 6h puis toutes les 4h.
- Arrêter ou diminuer le traitement concomitant par midazolam.
- Si efficacité du clonazépam, poursuite du traitement en entretien sur une courte durée. Décroissance au minimum sur 48-72h car risque de récurrence par effet rebond.

Mise en place d'un traitement de fond dans certains cas (à discuter avec le neuropédiatre): lévétiracétam, topiramate, oxcarbazépine, vigabatrine, valproate de sodium.

Traitement adjuvant

Il est débuté en cas d'état de mal convulsif résistant au phénobarbital et inexpliqué :

- **Pyridoxine** : 30 mg/kg/j par voie orale
- **Phosphate de pyridoxal** : 50 mg/kg/j en 4 prises par voie orale
- **Acide folinique** : 5 à 10 mg/j par voie orale
- **Biotine (Vitamine B8)** : 10 mg/kg/j en 3 prises par voie orale

Le traitement est poursuivi plusieurs jours puis arrêté sur avis des métaboliciens

Efficacité du traitement

Elle est définie par :

- L'arrêt des manifestations électro-cliniques dans un délai de 6 heures après l'administration du traitement.
- L'absence de récurrence de crise (clinique et/ou EEG) sous traitement bien mené pendant une durée de 24 heures minimum.

XII. ANNEXE 2

SCORE SARNAT ET SARNAT

	<i>Normal</i>	Encéphalopathie modérée	Encéphalopathie sévère
Conscience	<i>bébé bien présent quand ouvre les yeux : regarde, fixe, suit la cible</i>	bébé peu présent si ouvre les yeux : regard dans le vague	comateux
1. Activité motrice globale	<i>harmonieuse, variée</i>	pauvre ou agitation mouvements stéréotypés : boxe, pédalage	absente ou trémulations de décortication
2. Posture	<i>normale flexion des 4 membres</i>	extension des membres flexion distale	décérébré enroulement des membres supérieurs
3. Tonus axial	<i>normal ou hypotonie modérée</i>	hypotonie franche	flaccide
Tonus périphérique	<i>bonne ouverture des mains</i>	mains et pieds crispés	flaccide
4. Succion	<i>efficace</i>	faible ou mâchonnements sans aspiration	absente
5. SNA Pupilles FC Respiration	<i>normales, réactives normale, modulée normale</i>	myosis lente périodique ou hyperventilation	mydriase aréactive immuable apnée ou gasps
Réflexes du tronc (cornéens, toux) à examiner si conscience altérée	<i>présents</i>	<i>présents</i>	abolis
6. Convulsions	<i>absentes</i>	<i>+/- présentes</i>	<i>+/- présentes</i>

XIII. TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

FIGURE A : Etat d'hyperexcitabilité du cerveau néonatal avec des pics pour les récepteurs NMDA et AMPA et une action excitatrice des récepteurs GABA (page 12).

FIGURE B : Concentration accrue de chlore dans les neurones immatures en comparaison aux neurones matures par activation des récepteurs GABA (page 13).

FIGURE C : Classification des crises convulsives néonatales selon la Ligue Internationale contre l'Epilepsie (2017) (page 16).

FIGURE D : Tracés aEEG de type 1 à 3, avec amplitude minimale et maximale en μV (page 21).

FIGURE E : Tracé dit en "dent de scie" avec brusque variation de l'amplitude, correspondant à des crises convulsives (page 22).

FIGURE F : Démarche diagnostique devant une suspicion d'accident vasculaire cérébral ischémique artériel néonatal (page 26).

FIGURE G : Démarche étiologique devant un accident vasculaire cérébral ischémique artériel néonatal (page 27).

FIGURE H : IRM cérébrale chez un nouveau né à terme à 7 jours de vie. AVC sylvien superficiel droit ischémique (page 28).

FIGURE I-a et I-b : Tracé EEG d'un nouveau-né de 2 jours de vie ayant un AVC sylvien droit. Séquence de pointes rythmiques en région centrale droite (a). Tracé intercritique (b) (page 29).

FIGURE J : : Hématome sous-dural supratentorial gauche aigu avec effet de masse sur le ventricule latéral gauche en TDM (page 32).

FIGURE K : Hématome sous-dural frontal bilatéral en TDM (à gauche) et hémorragie sous-arachnoïdienne subaiguë en IRM T1 (à droite) (page 32).

FIGURE L : Hématomes infratentoriels intraparenchymateux et sous-dural, suspectés en ETF sur une hyperéchogénicité mal délimitée, étendue et une hydrocéphalie triventriculaire (à gauche) confirmée en IRM T1 (à droite). Présence d'un volumineux céphalhématome pariétal (page 33).

FIGURE M : Hématome extradural, temporo-pariétal droit subaigu (flèches) et hémorragie sous-arachnoïdienne pariéto-occipitale gauche (têtes de flèches) à l'IRM T1 (page 33).

FIGURE N : Classification des dysplasies corticales focales selon l'ILAE (page 35).

FIGURE O : Imagerie des dysplasies corticales focales de type 2 en IRM (page 35).

FIGURE P : Sclérose tubéreuse de Bourneville (page 37).

FIGURE Q : Polymicrogyrie postérieure bilatérale (page 38).

FIGURE R : Tracé EEG de lissencéphalie (page 39).

FIGURE S : IRM cérébrale d'un nouveau-né à terme (EAI) (page 43).

FIGURE T : IRM à 8 jours de vie (EAI) (page 43).

FIGURE U : Tracé EEG critique et intercritique en cas d'EAI (page 45).

FIGURE V : Tracé EEG paroxystique en cas d'EAI (page 45)

FIGURE W : Tracé de "*suppression burst*" ou bouffées-applatissements (page 50).

FIGURE X : Epilepsie néonatale associée à une erreur du métabolisme (page 53).

FIGURE 1 : Flow chart (page 74).

TABLEAU I : Données démographiques de la population de l'étude (page 75).

TABLEAU II : Données démographiques, type de crise et de tracé électroencéphalographique selon les étiologies (page 78).

TABLEAU III : Réponse au traitement anti-épileptique d'urgence en fonction de l'étiologie et recours à un traitement de fond au cours de l'hospitalisation (page 81).

TABLEAU IV : Sémiologie des crises convulsives en fonction des étiologies (page 86).

TABLEAU V : Evolution à 6 et 12 mois des survivants en fonction de l'étiologie (page 86).

TABLEAU VI : Description clinique, réponse au traitement, évolution à long terme en fonction de l'étiologie métabolique (page 88).

TABLEAU VII : Description clinique, réponse au traitement, évolution à long terme en fonction du syndrome épileptique néonatal (page 89).

TABLEAU VIII : Description clinique, réponse au traitement, évolution à long terme en fonction de la malformation cérébrale (page 90).

TABLEAU IX : Description des lésions en imagerie par résonance magnétique en cas d'AVC (page 93).

TABLEAU X : Description des lésions en imagerie par résonance magnétique en cas d'EAI (page 94).

TABLEAU XI : Evolution immédiate des EAI en fonction du score clinique Sarnat et Sarnat (page 95).

XIV. BIBLIOGRAPHIE

1. Lanska MJ, Lanska DJ, Baumann RJ, Kryscio RJ. A population-based study of neonatal seizures in Fayette County, Kentucky. *Neurology*. avr 1995;45(4):724-32.
2. Saliba RM, Annegers JF, Waller DK, Tyson JE, Mizrahi EM. Incidence of neonatal seizures in Harris County, Texas, 1992-1994. *Am J Epidemiol*. 1 oct 1999;150(7):763-9.
3. Kaminska A, Mourdie J, Barnerias C, Bahi-Buisson N, Plouin P, Huon C. [Management of neonatal seizures]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. sept 2007;14(9):1137-51.
4. Scher MS, Alvin J, Gaus L, Minnigh B, Painter MJ. Uncoupling of EEG-clinical neonatal seizures after antiepileptic drug use. *Pediatr Neurol*. avr 2003;28(4):277-80.
5. Miller SP, Weiss J, Barnwell A, Ferriero DM, Latal-Hajnal B, Ferrer-Rogers A, et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. *Neurology*. 26 févr 2002;58(4):542-8.
6. Saliba É. 42 - Les convulsions néonatales : bases physiopathologiques pour la thérapeutique. In: Saliba É, éditeur. *Néonatalogie : bases scientifiques* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2017 [cité 8 sept 2019]. p. 543-53. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978229473742800042X>
7. Ben-Ari Y, Holmes GL. Effects of seizures on developmental processes in the immature brain. *Lancet Neurol*. déc 2006;5(12):1055-63.
8. Rakhade SN, Jensen FE. Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms. *Nat Rev Neurol*. juill 2009;5(7):380-91.
9. Roubertie A, Masson F, de Villepin-Touzery A, Suau B, Barbanel G, Rideau A, et al. [Neonatal seizures management]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. juill 2011;18 Suppl 2:S56-64.
10. Dzhala VI, Talos DM, Sdrulla DA, Brumback AC, Mathews GC, Benke TA, et al. NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. *Nat Med*. nov 2005;11(11):1205-13.
11. Holmes GL, Gairisa JL, Chevassus-Au-Louis N, Ben-Ari Y. Consequences of neonatal seizures in the rat: morphological and behavioral effects. *Ann Neurol*. déc 1998;44(6):845-57.
12. Holmes GL. Seizure-induced neuronal injury: animal data. *Neurology*. 12 nov 2002;59(9 Suppl 5):S3-6.
13. Bahi-Buisson N, Mention K, Léger PL, Valayanopoulos V, Nabbout R, Kaminska A, et al. [Neonatal epilepsy and inborn errors of metabolism]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. mars 2006;13(3):284-92.
14. NeonatalSeizureClassification-ProofForWeb.pdf [Internet]. [cité 27 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ilae.org/files/dmfile/NeonatalSeizureClassification-ProofForWeb.pdf>

15. Scher MS, Aso K, Beggarly ME, Hamid MY, Steppe DA, Painter MJ. Electrographic seizures in preterm and full-term neonates: clinical correlates, associated brain lesions, and risk for neurologic sequelae. *Pediatrics*. janv 1993;91(1):128-34.
16. Scher MS, Hamid MY, Steppe DA, Beggarly ME, Painter MJ. Ictal and interictal electrographic seizure durations in preterm and term neonates. *Epilepsia*. avr 1993;34(2):284-8.
17. Shellhaas RA, Clancy RR. Characterization of neonatal seizures by conventional EEG and single-channel EEG. *Clin Neurophysiol*. 1 oct 2007;118(10):2156-61.
18. Biagioni E, Ferrari F, Boldrini A, Roversi MF, Cioni G. Electroclinical correlation in neonatal seizures. *Eur J Paediatr Neurol*. 1 janv 1998;2(3):117-25.
19. Lamblin MD, André M, Auzoux M, Bednarek N, Bour F, Charollais A, et al. [Indications of electroencephalogram in the newborn]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. juill 2004;11(7):829-33.
20. Boylan GB, Rennie JM, Pressler RM, Wilson G, Morton M, Binnie CD. Phenobarbitone, neonatal seizures, and video-EEG. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. mai 2002;86(3):F165-170.
21. Lamblin M-D, André M. [Electroencephalogram of the full-term newborn. Normal features and hypoxic-ischemic encephalopathy]. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol*. févr 2011;41(1):1-18.
22. Hellström-Westas L, Rosén I, Svenningsen NW. Silent seizures in sick infants in early life. Diagnosis by continuous cerebral function monitoring. *Acta Paediatr Scand*. sept 1985;74(5):741-8.
23. Greisen G, Hellström-Westas L, Lou H, Rosén I, Svenningsen NW. EEG depression and germinal layer haemorrhage in the newborn. *Acta Paediatr Scand*. mai 1987;76(3):519-25.
24. Hellström-Westas L, Rosén I, Svenningsen NW. Cerebral function monitoring during the first week of life in extremely small low birthweight (ESLBW) infants. *Neuropediatrics*. févr 1991;22(1):27-32.
25. Hellström-Westas L, Rosén I, Svenningsen NW. Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. janv 1995;72(1):F34-38.
26. Bednarek N, Delebarre G, Saad S, Loron G, Mezguiche F, Morville P. [Continuous two channel electroencephalography: description, applications, benefits and pitfalls]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. août 2008;15(8):1326-31.
27. al Naqeeb N, Edwards AD, Cowan FM, Azzopardi D. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics*. juin 1999;103(6 Pt 1):1263-71.
28. Ortibus EL, Sum JM, Hahn JS. Predictive value of EEG for outcome and epilepsy following neonatal seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. mars 1996;98(3):175-85.
29. Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, Murphy L, Robertson R, Stewart J, et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics*. avr 2006;117(4):1270-80.

30. Toet MC, Groenendaal F, Osredkar D, van Huffelen AC, de Vries LS. Postneonatal epilepsy following amplitude-integrated EEG-detected neonatal seizures. *Pediatr Neurol.* avr 2005;32(4):241-7.
31. Saliba E, Debillon T, Auvin S, Baud O, Biran V, Chabernaud J-L, et al. Accidents vasculaires cérébraux ischémiques artériels néonataux : synthèse des recommandations. *Arch Pédiatrie.* févr 2017;24(2):180-8.
32. Darmency-Stamboul V, Chantegret C, Ferdynus C, Mejean N, Durand C, Sagot P, et al. Antenatal factors associated with perinatal arterial ischemic stroke. *Stroke.* sept 2012;43(9):2307-12.
33. Chabrier S, Saliba E, Nguyen The Tich S, Charollais A, Varlet M-N, Tardy B, et al. Obstetrical and neonatal characteristics vary with birthweight in a cohort of 100 term newborns with symptomatic arterial ischemic stroke. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* mai 2010;14(3):206-13.
34. Estan J, Hope P. Unilateral neonatal cerebral infarction in full term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* mars 1997;76(2):F88-93.
35. Tuckuviene R, Christensen AL, Helgestad J, Johnsen SP, Kristensen SR. Paediatric arterial ischaemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis in Denmark 1994-2006: a nationwide population-based study. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. avr 2011;100(4):543-9.
36. Harteman JC, Groenendaal F, Kwee A, Welsing PMJ, Benders MJNL, de Vries LS. Risk factors for perinatal arterial ischaemic stroke in full-term infants: a case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* nov 2012;97(6):F411-416.
37. Mann JR, McDermott S, Pan C, Hardin JW. Maternal hypertension and intrapartum fever are associated with increased risk of ischemic stroke during infancy. *Dev Med Child Neurol.* janv 2013;55(1):58-64.
38. Grunt S, Mazenauer L, Buerki SE, Boltshauser E, Mori AC, Datta AN, et al. Incidence and outcomes of symptomatic neonatal arterial ischemic stroke. *Pediatrics.* mai 2015;135(5):e1220-1228.
39. Panayiotopoulos CP. *The epilepsies : seizures, syndromes and management.* Oxfordshire (UK) Bladon Medical Publishing 2005. Chapter 5 : Neonatal Seizures and Neonatal Syndromes. In.
40. Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al. American Heart Association Stroke Council.
41. Lequin MH, Dudink J, Tong KA, Obenaus A. Magnetic resonance imaging in neonatal stroke. *Semin Fetal Neonatal Med.* oct 2009;14(5):299-310.
42. Kirton A, Armstrong-Wells J, Chang T, Deveber G, Rivkin MJ, Hernandez M, et al. Symptomatic neonatal arterial ischemic stroke: the International Pediatric Stroke Study. *Pediatrics.* déc 2011;128(6):e1402-1410.
43. Küker W, Möhrle S, Mader I, Schöning M, Nägele T. MRI for the management of neonatal cerebral infarctions: importance of timing. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Paediatr Neurosurg.* oct 2004;20(10):742-8.

44. Rutherford M, Counsell S, Allsop J, Boardman J, Kapellou O, Larkman D, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in term perinatal brain injury: a comparison with site of lesion and time from birth. *Pediatrics*. oct 2004;114(4):1004-14.
45. Brasseur-Daudruy M, Bordarier C, Cellier C, Eurin D, Marret S, André C, et al. [Cerebral infarction in full-term newborns: MR imaging features]. *J Radiol*. sept 2008;89(9 Pt 1):1085-93.
46. van der Aa NE, Benders MJNL, Vincken KL, Groenendaal F, de Vries LS. The course of apparent diffusion coefficient values following perinatal arterial ischemic stroke. *PLoS One*. 2013;8(2):e56784.
47. Anthonioz C, Loisel D, Delorme B, Pasco-Papon A, Aube C, Caron C. [MRI aspects of anoxic-ischemic encephalopathy of the term and premature newborn]. *J Radiol*. nov 2006;87(11 Pt 1):1651-70.
48. Vento M, de Vries LS, Alberola A, Blennow M, Steggerda S, Greisen G, et al. Approach to seizures in the neonatal period: a European perspective. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. avr 2010;99(4):497-501.
49. Damiano D, Abel M, Romness M, Oeffinger D, Tylkowski C, Gorton G, et al. Comparing functional profiles of children with hemiplegic and diplegic cerebral palsy in GMFCS Levels I and II: Are separate classifications needed? *Dev Med Child Neurol*. oct 2006;48(10):797-803.
50. Lee J, Croen LA, Lindan C, Nash KB, Yoshida CK, Ferriero DM, et al. Predictors of outcome in perinatal arterial stroke: a population-based study. *Ann Neurol*. août 2005;58(2):303-8.
51. Ilves P, Tomberg T, Kepler J, Laugesaar R, Kaldoja M-L, Kepler K, et al. Different plasticity patterns of language function in children with perinatal and childhood stroke. *J Child Neurol*. juin 2014;29(6):756-64.
52. Ballantyne AO, Spilkin AM, Trauner DA. Language outcome after perinatal stroke: does side matter? *Child Neuropsychol J Norm Abnorm Dev Child Adolesc*. nov 2007;13(6):494-509.
53. Schwilling E, Krägeloh-Mann I, Konietzko A, Winkler S, Lidzba K. Testing the language of German cerebral palsy patients with right hemispheric language organization after early left hemispheric damage. *Clin Linguist Phon*. févr 2012;26(2):135-47.
54. Ballantyne AO, Spilkin AM, Hesselink J, Trauner DA. Plasticity in the developing brain: intellectual, language and academic functions in children with ischaemic perinatal stroke. *Brain J Neurol*. nov 2008;131(Pt 11):2975-85.
55. Christophe C, Ziereisen F, Christiaens F, Massez A, Johansson A. [Imaging of neonatal traumatic neurologic lesions]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. janv 2003;10(1):67-75.
56. Towner D, Castro MA, Eby-Wilkens E, Gilbert WM. Effect of mode of delivery in nulliparous women on neonatal intracranial injury. *N Engl J Med*. 2 déc 1999;341(23):1709-14.
57. Noguchi K, Ogawa T, Inugami A, Toyoshima H, Sugawara S, Hatazawa J, et al. Acute subarachnoid hemorrhage: MR imaging with fluid-attenuated inversion recovery pulse sequences. *Radiology*. sept 1995;196(3):773-7.
58. Chassoux F. Malformations du développement cortical. 2019;20.

59. Kaminska A, Moutard M-L, Plouin P, Soufflet C. L'EEG en pédiatrie [Internet]. [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: https://www.jle.com/fr/ouvrages/e-docs/leeg_en_pediatrie_266887/ouvrage.phtml
60. Denne C, Gerstl E-M, Mayer K, Steinborn M, Hahn H, Burdach S. Présentation inhabituelle de la sclérose tubéreuse de Bourneville de chez un nourrisson : à propos d'un cas. *Arch Pédiatrie*. juin 2011;18(6):660-4.
61. Webb DW, Osborne JP. New research in tuberous sclerosis. *BMJ*. 27 juin 1992;304(6843):1647-8.
62. Bender BL, Yunis EJ. The pathology of tuberous sclerosis. *Pathol Annu*. 1982;17 (Pt 1):339-82.
63. Grewal PK, Hewitt JE. Glycosylation defects: a new mechanism for muscular dystrophy? *Hum Mol Genet*. 15 oct 2003;12 Spec No 2:R259-264.
64. Barkovich AJ, Peck WW. MR of Zellweger syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. juill 1997;18(6):1163-70.
65. Takahashi Y, Suzuki Y, Kumazaki K, Tanabe Y, Akaboshi S, Miura K, et al. Epilepsy in peroxisomal diseases. *Epilepsia*. févr 1997;38(2):182-8.
66. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. juin 2010;86(6):329-38.
67. Zupan Simunek V. [Birth asphyxia in term newborns: Diagnosis, prognosis, neuroprotection]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. mai 2010;17(5):578-82.
68. Shankaran S, Pappas A, Laptook AR, McDonald SA, Ehrenkranz RA, Tyson JE, et al. Outcomes of safety and effectiveness in a multicenter randomized, controlled trial of whole-body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. oct 2008;122(4):e791-798.
69. Hankins GDV, Speer M. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstet Gynecol*. sept 2003;102(3):628-36.
70. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol*. avr 2014;123(4):896-901.
71. Zupan Simunek V. [Definition of intrapartum asphyxia and effects on outcome]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. févr 2008;37 Suppl 1:S7-15.
72. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. oct 1976;33(10):696-705.
73. Obeid R, Sogawa Y, Gedela S, Naik M, Lee V, Telesco R, et al. The Correlation Between a Short-term Conventional Electroencephalography in the First Day of Life and Brain Magnetic Resonance Imaging in Newborns Undergoing Hypothermia for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatr Neurol*. 2017;67:91-7.
74. Saliba É. 43 - L'encéphalopathie anoxique-ischémique du nouveau-né à terme : bases physiopathologiques de la neuroprotection. In: Saliba É, éditeur. *Néonatalogie : bases*

scientifiques [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2017 [cité 29 sept 2019]. p. 555-67. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294737428000431>

75. Miller SP, Ramaswamy V, Michelson D, Barkovich AJ, Holshouser B, Wycliffe N, et al. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *J Pediatr.* avr 2005;146(4):453-60.
76. Pinto LC, Giliberti P. Neonatal seizures: background EEG activity and the electroclinical correlation in full-term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. Analysis by computer-synchronized long-term polygraphic video-EEG monitoring. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape.* sept 2001;3(3):125-32.
77. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 31 janv 2013;(1):CD003311.
78. Gunn AJ, Thoresen M. Hypothermic neuroprotection. *NeuroRx J Am Soc Exp Neurother.* avr 2006;3(2):154-69.
79. Drury PP, Bennet L, Gunn AJ. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Semin Fetal Neonatal Med.* oct 2010;15(5):287-92.
80. Meau-Petit V, Tasseau A, Lebaill F, Ayachi A, Layouni I, Patkai J, et al. [Induced hypothermia in the term newborn infant after perinatal asphyxia]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* mars 2010;17(3):282-9.
81. Skranes JH, Løhaugen G, Schumacher EM, Osredkar D, Server A, Cowan FM, et al. Amplitude-Integrated Electroencephalography Improves the Identification of Infants with Encephalopathy for Therapeutic Hypothermia and Predicts Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years of Age. *J Pediatr.* 2017;187:34-42.
82. Saliba E, Debillon T. [Hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy in fullterm newborns]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* sept 2010;17 Suppl 3:S67-77.
83. Martinello K, Hart AR, Yap S, Mitra S, Robertson NJ. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* juill 2017;102(4):F346-58.
84. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ.* 9 févr 2010;340:c363.
85. Gire C, Nicaise C, Roussel M, Soula F, Girard N, Somma-Mauvais H, et al. [Hypoxic-ischemic encephalopathy in the full-term newborn. Contribution of electroencephalography and MRI or computed tomography to its prognostic evaluation. Apropos of 26 cases]. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol.* avr 2000;30(2):97-107.
86. Rutherford MA, Pennock JM, Counsell SJ, Mercuri E, Cowan FM, Dubowitz LM, et al. Abnormal magnetic resonance signal in the internal capsule predicts poor neurodevelopmental outcome in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* août 1998;102(2 Pt 1):323-8.
87. Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Kapellou O, Gindner D, Allsop JM, Rutherford MA, et al. Predicting motor outcome and death in term hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neurology.* 14 juin 2011;76(24):2055-61.

88. Ramenghi LA, Rutherford M, Fumagalli M, Bassi L, Messner H, Counsell S, et al. Neonatal neuroimaging: going beyond the pictures. *Early Hum Dev.* oct 2009;85(10 Suppl):S75-77.
89. Dixon G, Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Silburn SR, Zubrick SR, et al. Early developmental outcomes after newborn encephalopathy. *Pediatrics.* janv 2002;109(1):26-33.
90. Nash KB, Bonifacio SL, Glass HC, Sullivan JE, Barkovich AJ, Ferriero DM, et al. Video-EEG monitoring in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Neurology.* 8 févr 2011;76(6):556-62.
91. Toet MC, Lemmers PMA. Brain monitoring in neonates. *Early Hum Dev.* févr 2009;85(2):77-84.
92. Spitzmiller RE, Phillips T, Meinzen-Derr J, Hoath SB. Amplitude-integrated EEG is useful in predicting neurodevelopmental outcome in full-term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *J Child Neurol.* sept 2007;22(9):1069-78.
93. Toet M, Hellstrom-Westas L, Groenendaal F, Eken P, de Vries LS. Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* juill 1999;81(1):F19-23.
94. Thornberg E, Ekström-Jodal B. Cerebral function monitoring: a method of predicting outcome in term neonates after severe perinatal asphyxia. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. juin 1994;83(6):596-601.
95. Toet MC, van Rooij LGM, de Vries LS. The use of amplitude integrated electroencephalography for assessing neonatal neurologic injury. *Clin Perinatol.* déc 2008;35(4):665-78, v.
96. Robertson CM, Perlman M. Follow-up of the term infant after hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatr Child Health.* mai 2006;11(5):278-82.
97. Lezine I, Brunet O. [Presentation of a French scale of tests for infants]. *Ann Med Psychol (Paris).* avr 1950;108(1 4):499.
98. Baud O, Trousson C, Biran V, Leroy E, Mohamed D, Alberti C, et al. Two-year neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants treated with early hydrocortisone: treatment effect according to gestational age at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* janv 2019;104(1):F30-5.
99. Gaschignard J, Levy C, Romain O, Cohen R, Bingen E, Aujard Y, et al. Neonatal Bacterial Meningitis: 444 Cases in 7 Years. *Pediatr Infect Dis J.* mars 2011;30(3):212-7.
100. Ben Hamouda H, Ben Haj Khalifa A, Hamza MA, Ayadi A, Soua H, Khedher M, et al. [Clinical outcome and prognosis of neonatal bacterial meningitis]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* sept 2013;20(9):938-44.
101. Wiswell TE, Baumgart S, Gannon CM, Spitzer AR. No lumbar puncture in the evaluation for early neonatal sepsis: will meningitis be missed? *Pediatrics.* juin 1995;95(6):803-6.
102. Oliveira CR, Morriss MC, Mistrot JG, Cantey JB, Doern CD, Sánchez PJ. Brain magnetic resonance imaging of infants with bacterial meningitis. *J Pediatr.* juill 2014;165(1):134-9.
103. Holt DE, Halket S, de Louvois J, Harvey D. Neonatal meningitis in England and Wales: 10 years on. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* mars 2001;84(2):F85-89.

104. Klinger G, Chin CN, Beyene J, Perlman M. Predicting the outcome of neonatal bacterial meningitis. *Pediatrics*. sept 2000;106(3):477-82.
105. Stevens JP, Eames M, Kent A, Halket S, Holt D, Harvey D. Long term outcome of neonatal meningitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. mai 2003;88(3):F179-184.
106. Corey L, Wald A. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *N Engl J Med*. 1 oct 2009;361(14):1376-85.
107. Hantz S, Alain S. Infections à virus herpès simplex. 2019;14.
108. Kropp RY, Wong T, Cormier L, Ringrose A, Burton S, Embree JE, et al. Neonatal herpes simplex virus infections in Canada: results of a 3-year national prospective study. *Pediatrics*. juin 2006;117(6):1955-62.
109. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, Zeh J, Corey L. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA*. 8 janv 2003;289(2):203-9.
110. Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex infection. *Clin Microbiol Rev*. janv 2004;17(1):1-13.
111. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Frenkel LM, Gruber WC, et al. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics*. août 2001;108(2):223-9.
112. Kimura H, Futamura M, Ito Y, Ando Y, Hara S, Sobajima H, et al. Relapse of neonatal herpes simplex virus infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. nov 2003;88(6):F483-486.
113. Girard N, Barberet M, Combaz X, Chapon F, Pineau S. Imagerie des infections cérébro-méningées du nouveau-né et de l'enfant. 2019;27.
114. Deschamps R, Houeto J-L, Gout O. Manifestations neurologiques des infections. *EMC - Mal Infect*. janv 2008;5(1):1-14.
115. Rozenberg F. Données actuelles sur l'encéphalite herpétique. [/data/revues/1773035X/00420447/27/](#) [Internet]. 14 déc 2012 [cité 29 sept 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/774678>
116. Gourfinkel-An I, Baulac S, Nabbout R, Ruberg M, Baulac M, Brice A, et al. Monogenic idiopathic epilepsies. *Lancet Neurol*. avr 2004;3(4):209-18.
117. Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA. Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent. John Libbey Eurotext; 2005. 624 p.
118. Baxter P. Pyridoxine-dependent seizures: a clinical and biochemical conundrum. *Biochim Biophys Acta*. 11 avr 2003;1647(1-2):36-41.
119. Mills PB, Surtees RAH, Champion MP, Beesley CE, Dalton N, Scambler PJ, et al. Neonatal epileptic encephalopathy caused by mutations in the PNPO gene encoding pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase. *Hum Mol Genet*. 15 avr 2005;14(8):1077-86.
120. Baxter P. Epidemiology of pyridoxine dependent and pyridoxine responsive seizures in the UK. *Arch Dis Child*. nov 1999;81(5):431-3.

121. Baxter P, Griffiths P, Kelly T, Gardner-Medwin D. Pyridoxine-dependent seizures: demographic, clinical, MRI and psychometric features, and effect of dose on intelligence quotient. *Dev Med Child Neurol.* nov 1996;38(11):998-1006.
122. Clayton PT, Surtees R a. H, DeVile C, Hyland K, Heales SJR. Neonatal epileptic encephalopathy. *Lancet Lond Engl.* 10 mai 2003;361(9369):1614.
123. Kuo M-F, Wang H-S. Pyridoxal phosphate-responsive epilepsy with resistance to pyridoxine. *Pediatr Neurol.* févr 2002;26(2):146-7.
124. Torres OA, Miller VS, Buist NM, Hyland K. Folinic acid-responsive neonatal seizures. *J Child Neurol.* août 1999;14(8):529-32.
125. Salbert BA, Pellock JM, Wolf B. Characterization of seizures associated with biotinidase deficiency. *Neurology.* juill 1993;43(7):1351-5.
126. von Moers A, Brockmann K, Wang D, Korenke CG, Huppke P, De Vivo DC, et al. EEG features of glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia.* août 2002;43(8):941-5.
127. Klepper J, Garcia-Alvarez M, O'Driscoll KR, Parides MK, Wang D, Ho YY, et al. Erythrocyte 3-O-methyl-D-glucose uptake assay for diagnosis of glucose-transporter-protein syndrome. *J Clin Lab Anal.* 1999;13(3):116-21.
128. Jaeken J. Genetic disorders of gamma-aminobutyric acid, glycine, and serine as causes of epilepsy. *J Child Neurol.* déc 2002;17 Suppl 3:3S84-87; discussion 3S88.
129. de Koning TJ, Klomp LWJ. Serine-deficiency syndromes. *Curr Opin Neurol.* avr 2004;17(2):197-204.
130. Auer RN. Hypoglycemic brain damage. *Metab Brain Dis.* déc 2004;19(3-4):169-75.
131. Saliba E. 29 - Métabolisme calcique du nouveau-né : physiologie et pathologie. In: *Néonatalogie : bases scientifiques.* Paris: Elsevier Masson; 2017. p. 373-90.
132. Tharp BR. Unique EEG pattern (comb-like rhythm) in neonatal maple syrup urine disease. *Pediatr Neurol.* févr 1992;8(1):65-8.
133. Applegarth DA, Toone JR. Glycine encephalopathy (nonketotic hyperglycinemia): comments and speculations. *Am J Med Genet A.* 15 janv 2006;140(2):186-8.
134. Jaeken J, Corbeel L, Casaer P, Carchon H, Eggermont E, Eeckels R. Dipropylacetate (valproate) and glycine metabolism. *Lancet Lond Engl.* 17 sept 1977;2(8038):617.
135. Dublin AB, Hald JK, Wootton-Gorges SL. Isolated sulfite oxidase deficiency: MR imaging features. *AJNR Am J Neuroradiol.* mars 2002;23(3):484-5.
136. Slot HM, Overweg-Plandsoen WC, Bakker HD, Abeling NG, Tamminga P, Barth PG, et al. Molybdenum-cofactor deficiency: an easily missed cause of neonatal convulsions. *Neuropediatrics.* juin 1993;24(3):139-42.
137. Booth D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 oct 2004;(4):CD004218.

138. Filippi L, la Marca G, Cavallaro G, Fiorini P, Favelli F, Malvagia S, et al. Phenobarbital for neonatal seizures in hypoxic ischemic encephalopathy: a pharmacokinetic study during whole body hypothermia. *Epilepsia*. avr 2011;52(4):794-801.
139. Painter MJ, Scher MS, Stein AD, Armatti S, Wang Z, Gardiner JC, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med*. 12 août 1999;341(7):485-9.
140. Ng E, Klinger G, Shah V, Taddio A. Safety of benzodiazepines in newborns. *Ann Pharmacother*. août 2002;36(7-8):1150-5.
141. Castro Conde JR, Hernández Borges AA, Doménech Martínez E, González Campo C, Perera Soler R. Midazolam in neonatal seizures with no response to phenobarbital. *Neurology*. 8 mars 2005;64(5):876-9.
142. Ogier de Baulny H. Management and emergency treatments of neonates with a suspicion of inborn errors of metabolism. *Semin Neonatol SN*. févr 2002;7(1):17-26.
143. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 29 juin 2004;101(26):9861-6.
144. Ramantani G, Ikonomidou C, Walter B, Rating D, Dinger J. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. *Eur J Paediatr Neurol EJPJN Off J Eur Paediatr Neurol Soc*. janv 2011;15(1):1-7.
145. Fürwentsches A, Bussmann C, Ramantani G, Ebinger F, Philippi H, Pöschl J, et al. Levetiracetam in the treatment of neonatal seizures: a pilot study. *Seizure*. avr 2010;19(3):185-9.
146. McHugh DC, Lancaster S, Manganas LN. A Systematic Review of the Efficacy of Levetiracetam in Neonatal Seizures. *Neuropediatrics*. 2018;49(1):12-7.
147. World Health Organization, Department of Mental Health and Substance Abuse, Agarwal R, World Health Organization, Department of Maternal N Child and Adolescent Health, OASI Institute for Research and Prevention of Mental Retardation (Troina I, et al. Guidelines on neonatal seizures. 2011.
148. Nunes ML, Yozawitz EG, Zuberi S, Mizrahi EM, Cilio MR, Moshé SL, et al. Neonatal seizures: Is there a relationship between ictal electroclinical features and etiology? A critical appraisal based on a systematic literature review. *Epilepsia Open*. 25 janv 2019;4(1):10-29.
149. Pressler RM, Boylan GB, Marlow N, Blennow M, Chiron C, Cross JH, et al. Bumetanide for the treatment of seizures in newborn babies with hypoxic ischaemic encephalopathy (NEMO): an open-label, dose finding, and feasibility phase 1/2 trial. *Lancet Neurol*. mai 2015;14(5):469-77.
150. Filippi L, Fiorini P, Catarzi S, Berti E, Padrini L, Landucci E, et al. Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia (NeoNATI): a feasibility study. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. avr 2018;31(8):973-80.
151. Efficacy of Intravenous Levetiracetam in Neonatal Seizures - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 28 sept 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01720667>

152. A Study to Test the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Brivaracetam in Newborns With Repeated Electroencephalographic Seizures - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 28 sept 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03325439>

XV. RESUME

Titre : Evaluation de la réponse au traitement anti-épileptique d'urgence dans les crises convulsives néonatales.

Introduction : La survenue de crises convulsives chez le nouveau-né est plus fréquente que chez l'enfant et l'adolescent. Leur incidence est en moyenne de 3,5/1000 naissances vivantes, de 1,5/1000 chez le nouveau-né à terme (1,2). Les études contrôlées randomisées, qui comparent les différents médicaments antiépileptiques administrés en période néonatale, sont peu nombreuses. Actuellement les molécules antiépileptiques d'urgence utilisées de manière courante, sont les médicaments pour lesquels les praticiens ont le plus d'expérience.

Objectifs : L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la réponse au traitement anti-épileptique d'urgence, selon le protocole utilisé dans le service chez le nouveau-né > 34 semaines d'aménorrhée (SA) en fonction de chaque étiologie (encéphalopathie anoxo-ischémique (EAI), accident vasculaire cérébral (AVC), hématome/hémorragie cérébrale, pathologie métabolique, syndromes épileptiques néonataux, malformation cérébrale corticale, infection intracérébrale bactérienne et virale).

Méthodes : Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective monocentrique au sein du service de Réanimation et Pédiatrie Néonatales et du service de Neuropédiatrie du Centre Hospitalo-Universitaire Robert-Debré (Paris, France) de janvier 2015 à décembre 2018. L'efficacité du traitement antiépileptique d'urgence (phénobarbital, puis phénytoïne puis clonazépam) était définie par l'arrêt des manifestations électro-cliniques dans un délai de 2 heures et l'absence de récurrence de crise sous traitement bien mené pendant une durée de 24 heures. Les variables dichotomiques étaient comparées à l'aide d'un test exact de Fisher. Le seuil de significativité était $p = 0,05$.

Résultats : 78 patients ont été inclus. 32 % d'EAI ($n = 25$), 23 % d'AVC ($n = 18$), 9 % de pathologie métabolique ($n = 7$) et d'hématome/hémorragie intracérébrale ($n = 7$), 6,4 % de malformation cérébrale ($n = 5$) et de syndromes épileptiques néonataux ($n = 5$), 2,6 % d'infection intracérébrale bactérienne ($n = 2$) et 11,5 % d'absence de diagnostic étiologique ($n = 9$) ont été retrouvés. La réponse au traitement d'urgence était : 88,2 % des AVC ($n = 15$), 75 % des EAI ($n = 18$), 75 % des syndromes épileptiques néonataux ($n = 3$), 83,3 % des hématomes/hémorragies cérébrales ($n = 5$), 28,6 % des maladies métaboliques ($n = 2$). Aucun des patients ayant une malformation cérébrale n'a répondu au traitement antiépileptique d'urgence. Il n'y a pas de différence significative dans la réponse globale au traitement antiépileptique d'urgence entre les groupes « AVC » et « EAI » ($p = 0,43$). De même pour la réponse à la première ligne de traitement par phénobarbital ($p = 0,78$), à la deuxième ligne par phénytoïne ($p = 0,21$) et à la troisième par clonazépam ($p = 1$).

Conclusion : Cette étude suggère que notre protocole local d'urgence de traitement des crises convulsives néonatales est efficace dans certaines étiologies (AVC, EAI, syndromes épileptiques néonataux et hématome/hémorragie cérébrale). En revanche, il semble inefficace en cas de malformation cérébrale ou insuffisant en cas de pathologie métabolique.

Mots clés : convulsions néonatales ; phénobarbital ; phénytoïne ; clonazépam ; électroencéphalogramme ; accident vasculaire cérébral ; encéphalopathie anoxo-ischémique.