

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2023

N° : 131

**THÈSE**  
**PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Diplôme d'État  
Mention DES de pédiatrie

PAR

HORNARD Armelle, Marie-Alice, Claude  
Née le 24 février 1995 à SAINT-MANDÉ (94)

-----

**La « nouvelle » place du LÉVÉTIRACÉTAM dans la prise en charge de l'état de mal épileptique chez l'enfant : étude rétrospective multicentrique sur 151 enfants de plus de trois mois.**

-----

Président de thèse : LAUGEL Vincent, Professeur universitaire - Praticien hospitalier  
Directrice de thèse : BAER Sarah, Chef de clinique universitaire – Assistant hospitalier

---

**RESUME :**

**Introduction :** Plusieurs études récentes ont montré la place importante du Lévétiracétam dans l'état de mal épileptique (EME) de l'enfant, avec une bonne tolérance et une facilité d'utilisation. Nous avons mis à jour dans certains centres hospitaliers alsaciens le protocole d'EME avec introduction du Lévétiracétam IV après échec des Benzodiazépines.

**Matériel et méthode :** Nous avons inclus les enfants âgés de plus de 3 mois dans plusieurs centres régionaux (CHU de Strasbourg, CH de Mulhouse et CH de Haguenau) ayant présenté un EME entre novembre 2019 et mai 2023. Nous avons séparé les patients ayant bénéficié en 2<sup>ème</sup> intention du Lévétiracétam IV (introduit entre novembre 2021 et mai 2023) et de la Fosphénytoïne IV ainsi que les orages de crises. Durant la période de novembre 2019 à octobre 2021 inclus, nous avons pu inclure uniquement des patients dans le groupe Fosphénytoïne (PHE) (en raison du protocole en vigueur durant cette durée), les patients du groupe Lévétiracétam (LEV) ont été inclus à partir de la période de novembre 2021 ou plus tard en fonction de la date d'application du nouveau protocole.

**Résultats :** Dans cette étude rétrospective, 151 épisodes d'EME concernant 127 enfants ont pu être inclus, 102 dans le groupe Fosphénytoïne (PHE 67%) et 49 dans le groupe Lévétiracétam (LEV 43%). L'âge médian au moment de l'EME était de 39 mois (34,8 mois pour LEV et 44,4 mois pour PHE). Un antécédent d'EME était présent dans 40% des cas (39% chez PHE et 43% chez LEV), un diagnostic d'antécédent de maladie épileptique au moment de l'état de mal est retrouvé dans 52% des cas (55% pour PHE et 47% pour LEV).

L'analyse statistique réalisée sur 127 premiers épisodes d'EME sur la période retrouve un arrêt des crises significativement plus important pour le groupe LEV (69,6% chez les patients LEV et 53,2% chez les patients PHE), une durée d'hospitalisation significativement plus courte pour LEV et une moindre proportion d'hospitalisation en USC pour LEV. La survenue d'un effet indésirable n'est pas significativement différente entre les deux groupes.

Les orages de crises concernaient 46 patients (34 épisodes dans le groupe PHE et 12 dans le groupe LEV). Pour les orages de crises, l'efficacité est atteinte chez 50% des patients (6/12) LEV et 32,3% des patients (11/34) PHE.

**Conclusion :** Le Lévétiracétam est significativement non-inférieur à la Fosphénytoïne chez les patients de plus de 3 mois présentant un EME réfractaire aux Benzodiazépines avec de nombreux avantages comme la manipulation et la possibilité d'utilisation au long cours ce qui nous semble pertinent dans l'EME de l'enfant. D'autres études seraient cependant intéressantes sur une période plus longue et un échantillon plus grand.

---

Rubrique de classement : Pédiatrie

---

Mots-clés : état de mal épileptique, enfant, Lévétiracétam, épilepsie, Fosphénytoïne

---

Président :

Pr LAUGEL Vincent, Professeur universitaire - Praticien hospitalier

Directrice :

Dr Sarah BAER, Chef de Clinique universitaire – Assistant hospitalier

Assesseurs :

Dr DE MELO Charlie, Praticien hospitalier

Dr DE SAINT MARTIN Anne, Praticien hospitalier

Dr LOMBARD Marie-Ange, Praticien hospitalier

---

Adresse de l'auteur :

[armelle.hornard@chru-strasbourg.fr](mailto:armelle.hornard@chru-strasbourg.fr)

---















NOME DO CURSO	CR	TEMAS DE PESQUISA ACREDITADA / CREDITADA	NUM. DE CURSOS DE GRADUAÇÃO DE REFERÊNCIA
BIOMÉTRIA	4	- Teoria de amostras - Estatística descritiva - Estatística inferencial	1101 - Estatística inferencial (opção estatística)
BIOQUÍMICA	4	- Teoria de bioquímica geral - Bioquímica celular - Bioquímica molecular	4103 - Bioquímica (opção estatística)
BIOFÍSICA	4	- Teoria de biofísica - Biofísica celular - Biofísica molecular	4104 - Biofísica (opção estatística)
BIOGEOGRAFIA	4	- Teoria de biogeografia - Biogeografia celular - Biogeografia molecular	4105 - Biogeografia (opção estatística)
BIOLOGIA	4	- Teoria de biologia - Biologia celular - Biologia molecular	4106 - Biologia (opção estatística)
BIOLOGIA AMBIENTAL	4	- Teoria de biologia ambiental - Biologia ambiental celular - Biologia ambiental molecular	4107 - Biologia ambiental (opção estatística)
BIOLOGIA MARINHA	4	- Teoria de biologia marinha - Biologia marinha celular - Biologia marinha molecular	4108 - Biologia marinha (opção estatística)
BIOLOGIA MOLECULAR	4	- Teoria de biologia molecular - Biologia molecular celular - Biologia molecular molecular	4109 - Biologia molecular (opção estatística)
BIOLOGIA REPRODUTIVA	4	- Teoria de biologia reprodutiva - Biologia reprodutiva celular - Biologia reprodutiva molecular	4110 - Biologia reprodutiva (opção estatística)
BIOLOGIA VEGETAL	4	- Teoria de biologia vegetal - Biologia vegetal celular - Biologia vegetal molecular	4111 - Biologia vegetal (opção estatística)
BIOLOGIA ZOOLOGIA	4	- Teoria de biologia zoológica - Biologia zoológica celular - Biologia zoológica molecular	4112 - Biologia zoológica (opção estatística)
BIOLOGIA CELULAR	4	- Teoria de biologia celular - Biologia celular celular - Biologia celular molecular	4113 - Biologia celular (opção estatística)
BIOLOGIA DE EVOLUÇÃO	4	- Teoria de biologia evolutiva - Biologia evolutiva celular - Biologia evolutiva molecular	4114 - Biologia evolutiva (opção estatística)
BIOLOGIA DE SISTEMAS	4	- Teoria de biologia de sistemas - Biologia de sistemas celular - Biologia de sistemas molecular	4115 - Biologia de sistemas (opção estatística)
BIOLOGIA DE PLANTAS	4	- Teoria de biologia de plantas - Biologia de plantas celular - Biologia de plantas molecular	4116 - Biologia de plantas (opção estatística)
BIOLOGIA DE ANIMAIS	4	- Teoria de biologia de animais - Biologia de animais celular - Biologia de animais molecular	4117 - Biologia de animais (opção estatística)
BIOLOGIA DE MICRO-ORGANISMOS	4	- Teoria de biologia de micro-organismos - Biologia de micro-organismos celular - Biologia de micro-organismos molecular	4118 - Biologia de micro-organismos (opção estatística)
BIOLOGIA DE FUNGOS	4	- Teoria de biologia de fungos - Biologia de fungos celular - Biologia de fungos molecular	4119 - Biologia de fungos (opção estatística)
BIOLOGIA DE BACTÉRIAS	4	- Teoria de biologia de bactérias - Biologia de bactérias celular - Biologia de bactérias molecular	4120 - Biologia de bactérias (opção estatística)
BIOLOGIA DE VIRUS	4	- Teoria de biologia de vírus - Biologia de vírus celular - Biologia de vírus molecular	4121 - Biologia de vírus (opção estatística)
BIOLOGIA DE PROTOZOÁRIOS	4	- Teoria de biologia de protozoários - Biologia de protozoários celular - Biologia de protozoários molecular	4122 - Biologia de protozoários (opção estatística)
BIOLOGIA DE INVERTEBRADOS	4	- Teoria de biologia de invertebrados - Biologia de invertebrados celular - Biologia de invertebrados molecular	4123 - Biologia de invertebrados (opção estatística)
BIOLOGIA DE VERMEDES	4	- Teoria de biologia de vermes - Biologia de vermes celular - Biologia de vermes molecular	4124 - Biologia de vermes (opção estatística)
BIOLOGIA DE ANFÍBIOS	4	- Teoria de biologia de anfíbios - Biologia de anfíbios celular - Biologia de anfíbios molecular	4125 - Biologia de anfíbios (opção estatística)
BIOLOGIA DE REPTÍLIOS	4	- Teoria de biologia de répteis - Biologia de répteis celular - Biologia de répteis molecular	4126 - Biologia de répteis (opção estatística)
BIOLOGIA DE AVES	4	- Teoria de biologia de aves - Biologia de aves celular - Biologia de aves molecular	4127 - Biologia de aves (opção estatística)
BIOLOGIA DE MAMÍFEROS	4	- Teoria de biologia de mamíferos - Biologia de mamíferos celular - Biologia de mamíferos molecular	4128 - Biologia de mamíferos (opção estatística)
BIOLOGIA DE INSETOS	4	- Teoria de biologia de insetos - Biologia de insetos celular - Biologia de insetos molecular	4129 - Biologia de insetos (opção estatística)
BIOLOGIA DE ARACNÍDEOS	4	- Teoria de biologia de aracnídeos - Biologia de aracnídeos celular - Biologia de aracnídeos molecular	4130 - Biologia de aracnídeos (opção estatística)
BIOLOGIA DE NEMATÓDEOS	4	- Teoria de biologia de nematódeos - Biologia de nematódeos celular - Biologia de nematódeos molecular	4131 - Biologia de nematódeos (opção estatística)
BIOLOGIA DE MOLUSCOS	4	- Teoria de biologia de moluscos - Biologia de moluscos celular - Biologia de moluscos molecular	4132 - Biologia de moluscos (opção estatística)
BIOLOGIA DE CRUSTÁCEOS	4	- Teoria de biologia de crustáceos - Biologia de crustáceos celular - Biologia de crustáceos molecular	4133 - Biologia de crustáceos (opção estatística)
BIOLOGIA DE EQUÍDEOS	4	- Teoria de biologia de equídeos - Biologia de equídeos celular - Biologia de equídeos molecular	4134 - Biologia de equídeos (opção estatística)
BIOLOGIA DE CARNÍVOROS	4	- Teoria de biologia de carnívoros - Biologia de carnívoros celular - Biologia de carnívoros molecular	4135 - Biologia de carnívoros (opção estatística)
BIOLOGIA DE HERBÍVOROS	4	- Teoria de biologia de herbívoros - Biologia de herbívoros celular - Biologia de herbívoros molecular	4136 - Biologia de herbívoros (opção estatística)
BIOLOGIA DE INVERTEBRADOS MARINHOS	4	- Teoria de biologia de invertebrados marinhos - Biologia de invertebrados marinhos celular - Biologia de invertebrados marinhos molecular	4137 - Biologia de invertebrados marinhos (opção estatística)
BIOLOGIA DE VERMEDES MARINHOS	4	- Teoria de biologia de vermes marinhos - Biologia de vermes marinhos celular - Biologia de vermes marinhos molecular	4138 - Biologia de vermes marinhos (opção estatística)
BIOLOGIA DE ANFÍBIOS MARINHOS	4	- Teoria de biologia de anfíbios marinhos - Biologia de anfíbios marinhos celular - Biologia de anfíbios marinhos molecular	4139 - Biologia de anfíbios marinhos (opção estatística)
BIOLOGIA DE REPTÍLIOS MARINHOS	4	- Teoria de biologia de répteis marinhos - Biologia de répteis marinhos celular - Biologia de répteis marinhos molecular	4140 - Biologia de répteis marinhos (opção estatística)
BIOLOGIA DE AVES MARINHAS	4	- Teoria de biologia de aves marinhas - Biologia de aves marinhas celular - Biologia de aves marinhas molecular	4141 - Biologia de aves marinhas (opção estatística)
BIOLOGIA DE MAMÍFEROS MARINHOS	4	- Teoria de biologia de mamíferos marinhos - Biologia de mamíferos marinhos celular - Biologia de mamíferos marinhos molecular	4142 - Biologia de mamíferos marinhos (opção estatística)
BIOLOGIA DE INSETOS MARINHOS	4	- Teoria de biologia de insetos marinhos - Biologia de insetos marinhos celular - Biologia de insetos marinhos molecular	4143 - Biologia de insetos marinhos (opção estatística)
BIOLOGIA DE ARACNÍDEOS MARINHOS	4	- Teoria de biologia de aracnídeos marinhos - Biologia de aracnídeos marinhos celular - Biologia de aracnídeos marinhos molecular	4144 - Biologia de aracnídeos marinhos (opção estatística)
BIOLOGIA DE NEMATÓDEOS MARINHOS	4	- Teoria de biologia de nematódeos marinhos - Biologia de nematódeos marinhos celular - Biologia de nematódeos marinhos molecular	4145 - Biologia de nematódeos marinhos (opção estatística)
BIOLOGIA DE MOLUSCOS MARINHOS	4	- Teoria de biologia de moluscos marinhos - Biologia de moluscos marinhos celular - Biologia de moluscos marinhos molecular	4146 - Biologia de moluscos marinhos (opção estatística)
BIOLOGIA DE CRUSTÁCEOS MARINHOS	4	- Teoria de biologia de crustáceos marinhos - Biologia de crustáceos marinhos celular - Biologia de crustáceos marinhos molecular	4147 - Biologia de crustáceos marinhos (opção estatística)
BIOLOGIA DE EQUÍDEOS MARINHOS	4	- Teoria de biologia de equídeos marinhos - Biologia de equídeos marinhos celular - Biologia de equídeos marinhos molecular	4148 - Biologia de equídeos marinhos (opção estatística)
BIOLOGIA DE CARNÍVOROS MARINHOS	4	- Teoria de biologia de carnívoros marinhos - Biologia de carnívoros marinhos celular - Biologia de carnívoros marinhos molecular	4149 - Biologia de carnívoros marinhos (opção estatística)
BIOLOGIA DE HERBÍVOROS MARINHOS	4	- Teoria de biologia de herbívoros marinhos - Biologia de herbívoros marinhos celular - Biologia de herbívoros marinhos molecular	4150 - Biologia de herbívoros marinhos (opção estatística)



## C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

### C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dr. e. a. DR-SSO Oatis  
 Dr. e. a. DR-SSO Gagné-Lin  
 Dr. e. a. DR-SSO BOITMAN Alexis  
 Dr. e. a. DR-SSO Gagné-Philippe  
 Dr. e. a. DR-SSO Gagné  
 Dr. e. a. DR-SSO Ruelin

### C2 - MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dr. C. GAGNÉ, Titulaire  
 Dr. J. DESRO, Titulaire

### C3 - MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dr. e. a. DR-SSO GAGNÉ  
 Dr. e. a. DR-SSO Gagné  
 Dr. e. a. DR-SSO Gagné  
 Dr. e. a. DR-SSO Gagné-Philippe  
 Dr. e. a. DR-SSO Gagné

## E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr. JACQUES Gagné	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Médecin en chef de service de 24 heures</li> <li>– Service de Médecine Interne, Médecine Préventive et de Santé Publique, Médecine d'Urgence et de Soins Intensifs et de Soins Palliatifs</li> </ul>
Dr. JEAN-PIERRE Gagné	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Médecin spécialiste en Médecine Interne et Endocrinologie</li> <li>– Service d'Endocrinologie (AMV) et SMU</li> </ul>
Dr. e. a. DR-SSO BOITMAN Alexis	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Médecin spécialiste en Endocrinologie</li> <li>– Service de Endocrinologie (AMV) et SMU</li> </ul>
Dr. ALAIN GAGNÉ	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Médecin en chef de service</li> <li>– Service de Soins de Support de la Région Est de la Région de Québec (SOSUR) (AMV) et SMU</li> </ul>
Dr. JÉRÉMIE GAGNÉ	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Révis. de Spécialité: Médecine – Ophtalmologie – Pédiatrie (SMU)</li> <li>– Service des Maladies Infectieuses et Parasitaires / Réseau Réseau OVI</li> </ul>
Dr. HÉLÈNE GAGNÉ	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Révis. de Santé Publique et Santé communautaire</li> <li>– Service de Santé Publique – Prévention et Santé (AMV) et SMU</li> </ul>
Dr. e. a. DR-SSO Gagné	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Médecin spécialiste en Médecine Interne – Endocrinologie – Pédiatrie (SMU)</li> <li>– SMU</li> </ul>
Dr. JÉRÉMIE GAGNÉ	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Médecin spécialiste en Pédiatrie</li> <li>– Service de Pédiatrie – Pédiatrie (AMV) et SMU</li> </ul>
Dr. JÉRÉMIE GAGNÉ	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Médecin spécialiste en Pédiatrie – Pédiatrie (AMV) et SMU</li> <li>– Unité de Soins Intensifs et Soins de Support de Pédiatrie (SOSUR) et Réseau d'Urgence</li> </ul>
Dr. e. a. DR-SSO GAGNÉ-Philippe	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Médecin en chef de service</li> <li>– Service de Soins de Support de la Région Est de la Région de Québec (SOSUR) (AMV) et SMU</li> </ul>
Dr. e. a. DR-SSO Gagné-Philippe	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Révis. de Gynécologie et Obstétrique</li> <li>– Service Gynécologie et Obstétrique (AMV) et SMU</li> </ul>
Dr. THOMAS GAGNÉ	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Révis. de Soins – Chirurgie de Réflexe</li> <li>– Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Réseau de Pédiatrie</li> </ul>
Dr. e. a. DR-SSO Gagné	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Révis. de Pédiatrie – SMU/ICU – Pédiatrie Interne et Pédiatrie</li> <li>– SMU</li> </ul>

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- a) **Mandat et à vie** (fin des années 1960) :
- DRAMON Pierre (Biosciences, Biochimie moléculaire)
  - DRITTE Louis (Sciences de l'énergie nucléaire et chimie)
- b) **pour trois ans** (de septembre 2000 au 31 août 2003) :
- DELIOTTE Jean-François (Science de l'environnement)
  - CHAPUIS Pierre (Biologie moléculaire et chimie)
  - DRAMON Jean-Marc (Prothèses)
  - DRICOTTE Marie (Physique Mécatronique)
  - DEHLE Jean-François (Mécatronique, Bioproduits et Biomatériaux)
  - DEPOND Michel (Mécatronique, Mécatronique, Mécatronique)
  - DELTRE Pierre (Science de l'Environnement, Traitement de la pollution)
  - DOULLIARD Sandrine (Métier)
- c) **pour trois ans** (de septembre 2003 au 31 août 2006) :
- DRICOTTE Marie (Physique Mécatronique)
  - DELIOTTE Jean-François (Science de l'environnement)
  - DELTRE Pierre (Science de l'environnement)
  - DEHLE Jean-François (Mécatronique)
- d) **pour trois ans** (de septembre 2006 au 31 août 2010) :
- DELTRE Pierre (Science de l'environnement)

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

N°	NOM	Année
----	-----	-------

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

Dr CHARRON Dominique	2005-2020
Dr DEHLE Michel	2005-2020
Dr LOUÉ Frédéric	2005-2020
Dr ROUSSEL Pierre	2005-2020
Dr BOUILLON Stéphane	2005-2020
Dr BOUILLON Stéphane	2005-2020





## SERMENT D'HIPPOCRATE

(version proposée en 2012 par le Conseil National de l'Ordre des Médecins)

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

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

# Remerciements

La réalisation de cette thèse a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute ma gratitude

Monsieur le Professeur LAUGEL Vincent, nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites de présider cette thèse.

Madame la Docteure BAER Sarah, merci pour ta patience, ta disponibilité et surtout tes judicieux conseils. Ce fut un très grand plaisir de travailler avec toi et j'ai hâte de poursuivre cette collaboration dans les prochains mois dans le service de neuropédiatrie.

Monsieur le Docteur DE MELO Charlie, Madame la Docteure DE SAINT MARTIN Anne, Madame la Docteure LOMBARD Marie-Ange, vous me faites un très grand honneur d'avoir siégé au sein de ce jury.

Au Docteur François SEVERAC pour ses conseils statistiques et son expertise

A mes parents, qui m'ont soutenu depuis les tous premiers jours puis dans les premières années des études de médecine ainsi que tout au long de l'externat et de l'internat, sans leur aide je ne serais pas qui je suis et je ne pourrai accomplir ce travail.

A mes plus fidèles compagnons depuis le début de cette aventure médicale pour leur écoute, leurs conseils et leur énergie.

A mes co-internes sans qui ces années d'internat n'auraient pas été pareilles.

A toutes les rencontres de ces dernières années pendant les gardes, le travail quotidien, les journées d'option, les vacances, la chorale, le scoutisme qui m'ont conforté dans cette voie.

A toutes les personnes que je n'ai pas citées mais à qui je suis reconnaissante et qui m'ont aidé à mener à bien cette thèse.

## Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>15</b>
<b>Liste des tableaux et figures</b> .....	<b>19</b>
<b>Liste des annexes</b> .....	<b>20</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>21</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>22</b>
<b>1. Épidémiologie et définition</b> .....	<b>22</b>
<b>2. Physiopathologie</b> .....	<b>24</b>
<b>3. La prise en charge actuelle</b> .....	<b>24</b>
a) La reconnaissance et les premiers gestes.....	24
b) La première ligne de traitement.....	25
c) La deuxième ligne de traitement.....	26
<b>4. La pharmacologie des molécules étudiées</b> .....	<b>27</b>
<b>5. Quelques publications récentes</b> .....	<b>29</b>
a) L'étude EcLIPSE .....	29
b) L'étude ConSEPT .....	30
c) L'étude ESETT .....	31
<b>6. Les objectifs du travail présenté</b> .....	<b>32</b>
<b>Matériel et méthode</b> .....	<b>33</b>
<b>1. La sélection de la population</b> .....	<b>33</b>
<b>2. Les données recueillies</b> .....	<b>35</b>
a) Les caractéristiques de l'individu .....	35
b) Les caractéristiques de l'état mal épileptique étudié.....	35
c) La posologie des antiépileptiques utilisés.....	36
d) Le comité d'éthique .....	36
e) Les critères de jugements .....	37
<b>3. L'analyse statistique des données</b> .....	<b>37</b>
<b>Résultats</b> .....	<b>40</b>
<b>1. Le processus d'inclusion</b> .....	<b>40</b>
a) Flow-chart .....	40
b) Période d'inclusion .....	41



<b>2. Les caractéristiques de la population .....</b>	<b>42</b>
<b>3. Résultats de la population totale .....</b>	<b>45</b>
a) Étude de l'efficacité : le Lévétiracétam est non-inférieur à la Fosphénytoïne .....	45
b) Étude de la tolérance : meilleure tolérance du Lévétiracétam que de la Phénytoïne.....	46
<b>4. La particularité des orages, une analyse descriptive .....</b>	<b>47</b>
<b>5. La particularité de certains syndromes épileptiques .....</b>	<b>48</b>
a) Le syndrome de Lennox-Gastaut.....	48
b) Le syndrome de Dravet.....	49
<b>6. Particularité des patients déjà traités par Lévétiracétam.....</b>	<b>50</b>
<b>7. Retour à domicile sous Lévétiracétam.....</b>	<b>51</b>
<b><i>Discussion .....</i></b>	<b>52</b>
<b>1. La place du Lévétiracétam dans les états de mal épileptiques de l'enfant en 2023</b>	<b>52</b>
a) Une population étudiée comparable aux échantillons déjà analysés .....	52
b) Une non-infériorité du lévétiracétam connue depuis plusieurs années.....	53
c) La prise en charge actuelle.....	54
<b>2. Les difficultés des définitions actuelles.....</b>	<b>55</b>
a) L'état de mal épileptique.....	55
b) Les orages de crises.....	56
c) La définition appliquée en pratique clinique .....	57
<b>3. Efficacité du Lévétiracétam dans l'état de mal épileptique pédiatrique.....</b>	<b>58</b>
a) Pourquoi le Lévétiracétam intraveineux ? .....	58
b) Pourquoi une posologie de 40 mg/kg pour le Lévétiracétam ?.....	58
c) La posologie de Fosphénytoïne de 15 mg/kg d'équivalent Phénytoïne est-elle discutable ?.....	60
d) Une baisse des hospitalisations en USC pour les patients traités par Lévétiracétam .....	61
e) Quel devenir et place du lévétiracétam dans l'épilepsie de l'enfant en contexte de fièvre dans les prochaines années ?.....	61
f) Quel devenir et place du Lévétiracétam chez l'enfant avec comorbidité dans les prochaines années ? .....	62
g) Quelle place du Lévétiracétam dans certains syndromes épileptiques particuliers de l'enfant ?	
63	
<b>4. Les utilisations futures du lévétiracétam .....</b>	<b>63</b>
a) L'introduction progressive du Lévétiracétam dans la prise en charge de l'état de mal épileptique néonatal.....	63
b) Le lévétiracétam déjà bien utilisé dans les états de mal épileptiques chez l'adulte .....	65
c) L'arrivée du Brivéracétam dans les années à venir ? .....	65

5. Les limites de l'étude .....	66
<i>CONCLUSION</i> .....	68
<i>Annexes</i> .....	70
<i>Bibliographie</i> .....	78

## Liste des tableaux et figures

**Tableau 1** : Comparaison des 2 molécules pharmacologiques (le Lévétiracétam et la Fosphénytoïne)

**Tableau 2** : Caractéristiques de la population totale avant pondération, du groupe LEV et du groupe PHE

**Tableau 3** : Évaluation du critère de jugement principal de l'efficacité du Lévétiracétam par rapport à la Phénytoïne

**Tableau 4** : Évaluation du critère de jugement secondaire de la tolérance du Lévétiracétam par rapport à la Phénytoïne

**Figure 1** : Représentation de l'EME selon la nouvelle classification de l'ILAE 2015 (4)

**Figure 2** : Schémas des récepteurs GABA et NMDA à la surface des neurones au début (A et B) et après 30 minutes d'évolution de l'EME (C et D)

**Figure 3** : Chronologie d'inclusion des patients se présentant à l'hôpital de Haguenau et de Strasbourg

**Figure 4** : Chronologie d'inclusion des patients se présentant à l'hôpital de Mulhouse

**Figure 5** : Flow chart de l'inclusion rétrospective des 151 EME pédiatriques de novembre 2019 à mai 2023

**Figure 6** : Répartition des 151 épisodes d'EME sur l'ensemble des mois de l'année

**Figure 7** : Définition opérationnelle des temps T1 et T2 de l'état de mal épileptique d'après l'ILAE 2015

## Liste des annexes

**Annexe 1** : Algorithme de prise en charge de l'état de mal épileptique de l'adulte non obèse selon les recommandations de la SFMU/SRLF de 2018

**Annexe 2** Algorithme de prise en charge de l'état de mal épileptique de l'enfant de plus de 3 mois (novembre 2021)

**Annexe 3** : Critères diagnostiques du syndrome de Lennox-Gastaut selon l'ILAE 2022

**Annexe 4** : Critères diagnostiques du syndrome de Dravet selon l'ILAE 2022

**Annexe 5** : Tableau de revue de la littérature des essais pédiatriques concernant l'utilisation du Lévétiracétam dans les états de mal épileptiques pédiatriques depuis l'AMM du Lévétiracétam IV en France

## Liste des abréviations

ACR : Arrêt cardio-respiratoire

Ant : antérieur

ATE : anti-épileptique

ATU : Autorisation Temporaire  
d'Utilisation

ANSM : Agence nationale de sécurité du  
médicament et des produits de santé

ARS : orages

BZD : Benzodiazépines

CGTC : Crise généralisée tonico-clonique

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CH : Centre Hospitalier

CSE : état de mal généralisé

DIA : Diazépam

Diff : différence

EI : effets indésirables

EMA : Agence Européenne du Médicament

EME : État de Mal Épileptique

Epi : épilepsie

F : Fille

Foc : focal

G : Garçon

GABA : récepteurs du neurotransmetteur  
acide gamma-aminobutyrique

Gnl : généralisée

Hosp : hospitalisation

ILAE : Ligue Internationale contre  
l'Épilepsie

IOT : Intubation oro-trachéale

IV : Intraveineux

LEV : Lévétiracétam

Mal : maladie

Majo : majorité

Moy : moyenne

Nbre : nombre

NMDA : récepteurs au glutamate de type  
N-méthyl-D-aspartate

PHE : Phénytoïne

SE : status epilepticus

Sem : semaine

SFMU : Société Française de Médecine  
d'Urgence

SRLF : Société de Réanimation de Langue  
Française

Ttt : traitement

UHCD : Unité d'Hospitalisation de Courte  
Durée

USC : Unité de Soins Continus

USFDA : Food and Drug Administration of  
United States

VPA : Acide Valproïque

# Introduction

## 1. Épidémiologie et définition

L'état de mal épileptique (EME) est une urgence médicale et l'urgence neurologique la plus fréquente en pédiatrie avec une incidence de 17 à 23/100 000 enfants par an <sup>(1)</sup>. Il est plus fréquent que chez l'adulte mais moins léthal, avec une morbidité plus importante entre 10 et 20 % de séquelles et une mortalité, selon les études et la définition utilisée comme référence, estimée entre 2,7 et 8% <sup>(2,3)</sup>. En effet, la prévalence de l'EME est plus importante aux âges extrêmes de la vie, dans la petite enfance et chez la personne âgée.

Il en existe de nombreuses causes dont la plus fréquente est l'EME fébrile, même si cette étiologie est en décroissance, notamment dans un contexte de syndrome de Dravet mais il existe aussi de nombreux syndromes épileptiques associés ou non à un trouble du neurodéveloppement, quelques maladies métaboliques, une maladie oncologique ... <sup>(4)</sup>

Il est difficile de définir de manière précise cet état, la définition ayant beaucoup évolué au fil des années. La ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE) définit l'état de mal épileptique comme " une condition résultant de l'échec des mécanismes responsable de l'arrêt de la crise ou de la mise en place de mécanismes qui prolonge la crise (T1). C'est une condition qui suggère la mise en place d'un traitement dès T1 et si elle persiste à T2 peut avoir des conséquences à long terme incluant la mort neuronale, les lésions neuronales et l'altération du travail neuronal en fonction du type et de la durée de la crise". <sup>(5)</sup> A noter, qu'il n'existe pas de différence entre la définition chez l'adulte, chez l'enfant mais en période néonatale.

Il a été démontré qu'une prise en charge précoce permettait une résolution plus rapide des crises, associées à une meilleure récupération.

La définition opérationnelle actuellement utilisée vise à l'utilisation précoce des thérapeutiques pour limiter le risque de pérennisation de la crise et donc le risque de séquelles. Le temps T1 est défini comme le moment d'introduction des premières thérapeutiques pour limiter le risque de persistance de l'activité épileptique et T2 comme le risque de persistance de l'activité électrique anormale associé au risque de conséquences à long terme.

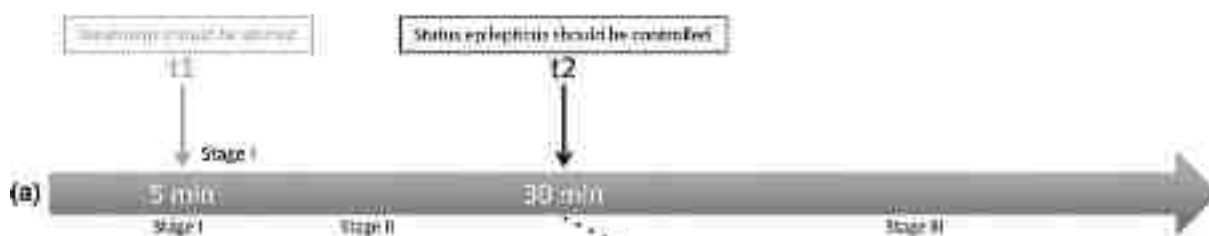


Figure 1 : Représentation de l'EME selon la nouvelle classification de l'ILAE 2015 <sup>(5)</sup>

Dans certains cas particuliers, il est admis d'initier le traitement dès 3 minutes de crise car le risque d'évolution vers un état de mal épileptique est trop important ou le risque vital plus présent notamment en cas de cyanose.

Un des grands enjeux de la prise en charge épileptique est aussi le devenir développemental d'un point de vue comportemental et des apprentissages qui peut aussi être altéré par les traitements médicamenteux eux-mêmes

## 2. Physiopathologie

Sur le plan physiopathologique, il existe quelques particularités pédiatriques comparativement aux adultes. En premier lieu, on peut noter que le cerveau pédiatrique est en plein développement ce qui permet notamment un rôle dans le devenir après l'EME et permet donc une possibilité de récupération. De plus, on retrouve une différence sur le système exciteur (glutamatergique) avec chez l'enfant des circuits moins nombreux mais avec un métabolisme plus actif contrairement à l'adulte où il existe plus de circuits excitateurs avec un métabolisme moindre <sup>(6)</sup>.

Dans le déroulé de l'état de mal épileptique, il existe un état de neuro-inflammation médié par les cytokines, que l'épisode d'EME soit fébrile ou non, altérant la neurotransmission et l'activité transcriptionnelle des gènes régulateurs de la plasticité synaptique. Le stress oxydatif, surajouté à la neuro inflammation médiée par les cytokines aggrave ces phénomènes. L'activité gliale et la production de cytokines sont 2 phénomènes âge-dépendants <sup>(6)</sup>.

## 3. La prise en charge actuelle

### a) La reconnaissance et les premiers gestes

Le premier point clé de la prise en charge repose sur la reconnaissance de cet état <sup>(7)</sup>. La prise en charge habituelle se déroule avec dans un premier temps la mise en sécurité du patient comprenant l'acronyme ABC (*Airway, Breath, Circulation*), la mise en position latérale de sécurité et l'oxygénothérapie en fonction des situations.

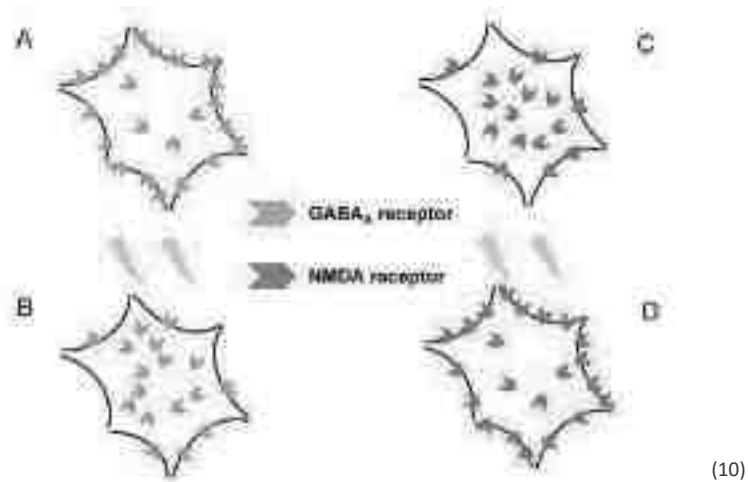


b) La première ligne de traitement

Ensuite, le choix des différentes molécules dans les grandes catégories dépend de nombreux facteurs. En effet, la comparaison des différentes Benzodiazépines a émis les conclusions suivantes : il n'existe pas de différence entre le Diazépam IV et Lorazépam IV ; Le Midazolam (toutes formes IM/IN/buccal hors IV) serait probablement plus efficace que le Diazépam (toutes formes IV/IR) ; le Midazolam intranasale étant utilisé que de manière exceptionnelle en France. Il existe un niveau de preuve scientifique décroissant entre la première ligne thérapeutique, la deuxième et la troisième ligne de traitement <sup>(8,9)</sup>.

Si la crise persiste plus de 5 minutes, il est commun d'administrer en premier lieu des Benzodiazépines, les plus communes en France étant le Midazolam intra-jugal (Buccolam®) dont la posologie dépend de l'âge sans dépasser 10 mg ou le Diazépam intrarectal 0.5 mg/kg/j (maximum 10 mg) ou le Clonazépam 0.05 mg/kg (maximum 1 mg) intraveineux en cas de disponibilité d'une voie vasculaire d'abord rapide. Le choix entre les différentes molécules s'effectue selon les habitudes de pratique des centres, l'expérience des praticiens prenant en charge l'enfant et les disponibilités de voie d'abord.

Si la crise persiste 5 minutes après la première dose de Benzodiazépines, une deuxième dose peut être administrée. Il en est ainsi du fait de la présence sur le plan physiologique de récepteur GABA à la surface des cellules en grand nombre à la phase initiale d'un état de mal, sur lesquels agissent les Benzodiazépines. Dans les suites, les récepteurs GABA sont internalisés pour laisser place au récepteur NMDA, habituellement après 30 minutes d'évolution, alors naturellement résistant aux molécules de la famille des Benzodiazépines. En situation standard, il existe pour le cerveau immature, une sous expression des récepteurs GABA et une surexpression des récepteurs au glutamate en comparaison à chez l'adulte <sup>(6)</sup>.



**Figure 2** : Schémas des récepteurs GABA et NMDA à la surface des neurones au début (A et B) et après 30 minutes d'évolution de l'EME (C et D). GABA = récepteurs du neurotransmetteur acide gamma-aminobutyrique, NMDA = récepteurs au glutamate de type N-méthyl-D-aspartate.

En plus de l'inefficacité probable d'une 3<sup>ème</sup> dose de Benzodiazépines, il a été démontré que les effets indésirables étant dose dépendant, la réalisation d'une 3<sup>ème</sup> dose entraîne fréquemment une insuffisance respiratoire aiguë nécessitant une hospitalisation en soins intensifs ou en réanimation pour la mise en place d'un support ventilatoire sans preuve évidente d'une efficacité surajoutée <sup>(11)</sup>.

A noter que l'administration d'une Benzodiazépine est efficace dans deux tiers des cas. En cas d'échec de ces dernières, soit dans un tiers des cas, on parle alors d'état de mal épileptique établi (*Established status epilepticus* en anglais) <sup>(5)</sup>.

### c) La deuxième ligne de traitement

Il est donc recommandé en deuxième ligne, soit après 15 minutes d'évolution de l'EME, d'administrer une molécule de type Phénytoïne ou Fosphénytoïne. Ces dernières sont des molécules anciennes de manipulation complexe et comportant de nombreux effets indésirables tels que l'insuffisance respiratoire, l'hypotension artérielle ... <sup>(11)</sup>

Il est aussi possible d'utiliser l'Acide Valproïque, principalement utilisé chez l'adulte, en raison de la possibilité lors d'un EME inaugural pédiatrique d'une maladie métabolique qui risquerait d'être décompensée par l'administration de cette dernière, il n'est ainsi que très rarement utilisé en population pédiatrique.

De manière plus récente, avec une AMM délivrée en septembre 2000 pour les comprimés, mars 2003 pour la forme buvable et 2006 pour la forme injectable, le Lévétiracétam est largement utilisé comme traitement de fond des épilepsies sensibles depuis plusieurs années. Il a fait son apparition dans le traitement des états de mal sous forme intraveineuse avec les recommandations de la SFMU et SRLF de l'année 2018.

Nous ne parlerons pas ici des états de mal épileptiques des enfants de moins de 3 mois qui présentent une des particularités de prise en charge liées aux étiologies différentes et une évolution clinique différente. La prise en charge de ces derniers repose sur le Phénobarbital, le Valproate de sodium et la Fosphénytoïne. Cependant des études récentes pourraient bien modifier bientôt la prise en charge avec l'introduction du Lévétiracétam comme alternative.

#### 4. La pharmacologie des molécules étudiées

Le Lévétiracétam est un analogue du Piracétam et un dérivé de la pyrrolidinone possédant une association de plusieurs mécanismes d'action : il interagit avec la protéine synaptique SV2A (synaptic vesicle protein 2A), interférant alors avec la libération des neurotransmetteurs calcium dépendante au niveau de la fente synaptique. Un autre mécanisme correspond à l'action sur la concentration calcique intra-neuronale en inhibant les canaux calciques et en réduisant la libération du calcium des réserves intra-neurales. Il existe aussi un effet partiel sur le zinc et les beta-carbolines des canaux GABAergiques et GLYCINergiques <sup>(13)</sup>.

La Phénytoïne ou Fosphénytoïne est une molécule agissant au niveau des canaux sodiques voltages dépendants de manière générale avec une activité d'inhibition <sup>(13-15)</sup>.

	PHÉNYTOÏNE-FOSPHÉNYTOÏNE	LÉVÉTIRACÉTAM
Posologies	15 mg/kg Suivi des taux plasmatiques (résiduels ou de pics)	40 mg/kg Absence de dosage plasmatique nécessaire
Administration	Conversion en équivalent phénytoïne, source d'erreur de dosage pour la Fosphénytoïne utilisée le plus fréquemment. Fosphénytoïne = prodrogue de la Phénytoïne, non-indiquée chez le moins de 5 ans (réévaluation ANSM en mai 2023)	Facile, rapide
Interactions	Liaison à l'albumine Interaction avec le CYP450	Faible
Effets indésirables communs	Ophtalmologique (diplopie, vision floue...) Anomalie des examens de laboratoire (NFS, ionogramme, bilan hépatique) Dermatologique (éruption cutanée, prurit, syndrome de STEVENS-JOHNSON ...) ORL (vertige, sensation de vertige ...) Système musculosquelettique (douleur, faiblesse ...)	
Effets indésirables	Système cardiovasculaire (hypotension, vasodilatation, ACR, trouble du rythme ...) Système respiratoire (trouble ou arrêt respiratoire) Immuno-allergologique (lupus ...) Système uro-néphrologique (néphropathie interstitielle)	Psychiatrique : Anxiété, peur Digestif (douleur, nausées, vomissements ...) Toxicologique (syndrome malin des neuroleptiques) Adaptation rénale mais pas hépatique
Index thérapeutique	Étroit	Large
Relai per os	ATU pour la forme sirop (Epanutin®)	Possible (solution buvable, granule, comprimé)

**Tableau 1** : Comparaison des 2 molécules pharmacologiques (le Lévétiracétam et la Phénytoïne)  
ACR = Arrêt cardio-respiratoire, ATU = Autorisation Temporaire d'Utilisation <sup>(16-19)</sup>

Au total, d'un point de vue pharmacologique, le Lévétiracétam présente un meilleur profil de tolérance et d'utilisation que la Phénytoïne <sup>(20)</sup>.

Le Lévétiracétam présente aussi un avantage financier non négligeable en raison des difficultés actuelles de notre système de santé français <sup>(21)</sup>. En effet, le prix aux Hôpitaux Universitaire de Strasbourg (l'information nationale n'ayant pu être trouvée), est variable selon les marchés et les appels d'offres mais il est actuellement en août 2023 de 0.36 euros pour l'ampoule de Lévétiracétam et de 142.63 euros pour l'ampoule de Fosphénytoïne.

## 5. Quelques publications récentes

Le Lévétiracétam a récemment été utilisé dans la prise en charge des états de mal épileptiques comme nous avons pu le découvrir via les études EcLIPSE, ConSEPT et ESETT <sup>(22-24)</sup>.

Ces études américaines et anglaises ont permis de mettre en évidence une absence d'infériorité entre la Fosphénytoïne ou Phénytoïne et le Lévétiracétam avec un meilleur profil de tolérance de ce dernier. En effet, le Lévétiracétam présente une utilisation plus aisée, un profil de tolérance plus favorable et une efficacité moins dépendante des fonctions hépatiques, du taux d'albumine sanguin ... Les différentes études citées ci-après ont été réalisées sur de large échantillon de population entre 2019 et 2020, elles ont été le principal moteur du changement de protocole à l'origine de notre travail.

### a) L'étude EcLIPSE

On peut citer dans un premier temps, l'étude EcLIPSE (*Emergency treatment with Levetiracetam or Phenytoine in convulsive Status Epilepticus in children*) publiée en 2019. Cette étude ouverte randomisée uniquement pédiatrique (286 enfants âgés de 6 mois à 18 ans) avec 152 enfants ayant été traités par Lévétiracétam et 134 traités par Phénytoïne, a permis de mettre en évidence une absence de différence dans la durée de l'arrêt clinique de l'état de mal entre le Lévétiracétam (70%) et la Phénytoïne (64%).

De plus, il n'est pas rapporté de différence significative sur la nécessité d'un autre antiépileptique (37,5% pour le Lévétiracétam contre 37,3% pour la Phénytoïne), ni sur la nécessité d'une hospitalisation en soins intensifs (Lévétiracétam 63,8% contre Phénytoïne 53,7%).

Concernant les effets indésirables, ils en retrouvaient chez 16 patients dans le groupe Lévétiracétam et 18 patients dans le groupe Phénytoïne, avec une agitation le plus souvent décrite pour le Lévétiracétam <sup>(22,25)</sup>.

#### b) L'étude ConSEPT

Secondairement, on peut rapporter l'étude ConSEPT (*Convulsive Status Epilepticus Pediatric Trial*), publiée la même année en 2019. Il s'agit aussi d'une étude ouverte randomisée uniquement pédiatrique (233 enfants âgés de 3 mois à 16 ans) réalisée en Australie et en Nouvelle-Zélande qui confirme l'absence de différence d'efficacité dans l'arrêt de l'état de mal entre le Lévétiracétam (50%) et la Phénytoïne (60%) en y ajoutant la notion de 5 minutes après administration en critère primaire et au-delà de 2h en critère secondaire (54% pour la Phénytoïne et 51% pour le Lévétiracétam).

Pour le contrôle à 2h, on notait la présence de patients du groupe avec le traitement par Phénytoïne ayant reçu secondairement LEV et inversement permettant d'obtenir un taux d'arrêt total à 2h de 37% dans le groupe Phénytoïne et 40% dans le groupe Lévétiracétam.

On ne retrouve pas de différence significative pour la notion de nécessité de traitement de 3ème ligne dans les 2 heures suivant le début de perfusion de la molécule étudiée (78% Phénytoïne et 72% Lévétiracétam), le temps d'efficacité de la molécule pour l'arrêt des crises (22 minutes pour la Phénytoïne et 17 minutes pour le Lévétiracétam), l'admission en unité de

soins continus (30% pour la Phénytoïne et 33% pour le Lévétiracétam), les effets secondaires respiratoires ayant nécessité une hospitalisation en USC ou une intubation séquence rapide dans les premières 24h (18% pour la Phénytoïne et 26% pour le Lévétiracétam), les décès dans les premières 24h (0 dans les 2 groupes), les effets cardiovasculaires, la durée d'hospitalisation (médiane à 47h pour le groupe Phénytoïne et 52h pour le groupe Lévétiracétam), la durée d'hospitalisation en soins continus (médiane à 20h pour la Phénytoïne et 33h pour le Lévétiracétam), l'évolution 1 mois après la sortie ou 2 mois après la randomisation (23).

c) L'étude ESETT

Enfin, on peut s'intéresser à l'étude ESETT (*Established Status Epilepticus Treatment Trial*) publiée en 2020. Cette étude multicentrique randomisée en aveugle chez 384 enfants de plus de 2 ans et des adultes confirmait les résultats précédents avec une absence de crise clinique dans l'heure suivant le début de l'injection ; elle comparait les molécules en trio entre l'Acide Valproïque (efficace à 46%), le Lévétiracétam (efficace à 47%) et la Fosphénytoïne (PHE 45%), sans mise en évidence d'une différence significative. Elle conforte aussi la notion de possibilité d'association des différentes molécules.

Sur l'évaluation de la tolérance des molécules, ont été recueillis les effets indésirables cardiovasculaires comprenant l'hypotension (0,7% pour les patients traités par Lévétiracétam, 3,2% avec la Fosphénytoïne et 1,6% avec le Valproate de sodium) et les arythmies (0,7% pour le Lévétiracétam et 0% pour les 2 autres groupes) ; les effets indésirables respiratoires avec les dépressions respiratoires (8% avec le Lévétiracétam, 12,8% avec la Fosphénytoïne, 8% avec le Valproate de sodium) et les décès (4,7% avec le Lévétiracétam, 2,4% avec la Fosphénytoïne et 1,6% avec le Valproate de sodium).

Sur l'efficacité, a été rapporté la récurrence de crise entre 1-12h (9% LEV, 15% FOS et 9% VPA). Les enfants étaient hospitalisés en USC (60% avec le Lévétiracétam, 59,3% avec la Fosphénytoïne et 58,7% avec le Valproate de sodium) pour une durée médiane de 1 jour pour les 3 groupes et une hospitalisation médiane totale de 3 jours pour les 3 molécules <sup>(24,26-29)</sup>.

Dans une étude récente publiée en juin 2023, après une revue de la littérature allant de 1978 à 2022 du traitement des états de mal pédiatriques réalisée par Meyer et al, un nouvel algorithme est proposé, incluant le Lévétiracétam comme option en deuxième ligne, après échec de 2 Benzodiazépines différentes. Elle souligne l'importance de la chronologie, du dosage et de la séquence des antiépileptiques et les limites des connaissances actuelles concernant les états de mal épileptiques pédiatriques <sup>(30)</sup>.

## 6. Les objectifs du travail présenté

Le but de ce travail est d'étudier l'utilisation du Lévétiracétam en deuxième ligne dans la prise en charge des états de mal épileptiques pédiatriques en région Alsace, chez l'enfant de plus de 3 mois, tant sur le plan de l'efficacité (non-infériorité, récurrence ou nécessité de mise en place d'un autre antiépileptique dans les 24h) que sur la tolérance (lieu d'hospitalisation, durée d'hospitalisation) et la facilité d'utilisation. Il intervient après la modification du protocole de prise en charge des états de mal épileptiques pédiatriques au sein de la région Alsace (Centres hospitaliers de Strasbourg, Haguenau, Mulhouse et Colmar) afin d'évaluer la pertinence de la nouvelle prise en charge.



# Matériel et méthode

## 1. La sélection de la population

Afin de mener à bien ce projet, nous avons récupéré les données d'enfants âgés de 3 mois à 17 ans et 11 mois durant la période de janvier 2019 à mai 2023 au CHU de Strasbourg, CH de Haguenau et CH de Mulhouse ayant présenté un état de mal épileptique pour lequel ils ont bénéficié, après échec des Benzodiazépines, de l'administration en 2ème ligne de la Fosphénytoïne ou du Lévétiracétam. L'échec des Benzodiazépines était considéré quel que soit le nombre d'administration (de 1 à 3 doses) et quel que soit la molécule administrée (Diazépam intrarectal, Lorazépam intraveineux, Midazolam intra-jugal ou intra-nasal).

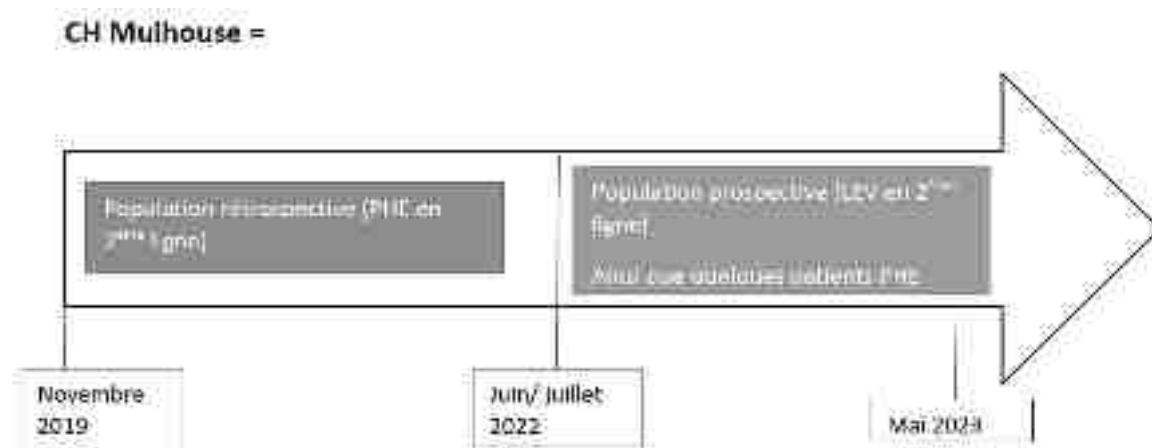
Il s'agit d'une étude non interventionnelle rétrospective multicentrique. Elle consiste en la comparaison de la prise en charge de l'état de mal épileptique pédiatrique avant et après la mise en place du nouveau protocole (**Annexe 2**).

Nous considérons les patients admis entre janvier 2019 et octobre 2021 inclus comme les témoins de l'étude (patients ayant reçus de la Fosphénytoïne). A l'inverse de la plupart des patients inclus à partir de novembre 2021 pour les centres de Haguenau et de Strasbourg et de juillet 2022 pour le centre de Mulhouse, qui seront considérés comme les sujets d'étude car ayant bénéficié de l'administration de Lévétiracétam en deuxième ligne en cas d'état de mal épileptique résistant aux Benzodiazépines. Certains patients de la période de novembre 2021 à mai 2023 ont été inclus dans le groupe PHE (ayant reçu de la Fosphénytoïne) selon la date d'application du nouveau protocole dans les différents centres participants à l'étude ou en cas de protocole personnalisé.

Il s'agit d'une étude « avant-après », c'est à dire que le protocole en place jusqu'à octobre 2021 inclus a été modifié pour l'ensemble des nouveaux patients pris en charge à partir de cette date, ou en fonction de la date d'application du nouveau protocole qui a pu être plus tardive dans les centres périphériques de Haguenau et Mulhouse (à partir de juillet 2022) présentant un EME.



*Figure 3 : Chronologie d'inclusion des patients se présentant à l'hôpital de Haguenau et de Strasbourg. PHE = phénytoïne, LEV = lévétiracétam*



*Figure 4 : Chronologie d'inclusion des patients se présentant à l'hôpital de Mulhouse. PHE = phénytoïne, LEV = lévétiracétam*

Nous avons exclu de cette étude les états de mal épileptiques cédant après l'administration des Benzodiazépines, les patients qui bénéficient du Phénobarbital en deuxième ligne, les patients de moins de 3 mois et de plus de 18 ans, les patients ayant reçu la Phénytoïne/Fosphénytoïne ou le Lévétiracétam en première ligne. Les patients de moins de 3 mois bénéficient d'une prise en charge spécifique se rapprochant de l'état de mal épileptique néonatal et les patients de plus de 18 ans sont considérés comme répondant à l'arbre décisionnel adulte (**Annexe 1**).

## 2. Les données recueillies

### a) Les caractéristiques de l'individu

Pour chaque épisode d'EME, nous avons recueilli premièrement les caractéristiques de chaque patient avec son sexe, son âge, la présence ou non d'une épilepsie maladie diagnostiquée au moment de l'EME, la présence d'un antécédent d'EME ou non avant l'évènement étudié et les traitements ayant été administrés pour le faire céder, le nombre de traitement habituel au long cours en place, un traitement en cours par Lévétiracétam au moment de l'EME, un traitement antérieur par Lévétiracétam.

### b) Les caractéristiques de l'état mal épileptique étudié

Ensuite, nous avons recueilli les principales caractéristiques de l'état de mal épileptique, avec la durée totale de la crise (durée entre les premiers symptômes et l'arrêt clinique de la crise), le type de crise (généralisé ou focal), les traitements de premières lignes avec le temps d'administration, le traitement de deuxième ligne avec le temps d'administration et le temps d'efficacité (Fosphénytoïne ou Lévétiracétam), la présence d'une fièvre ou non, le service d'hospitalisation (réanimation pédiatrique, soins continus pédiatriques, service de neurologie pédiatrique ou UHCD), la notion d'effets indésirables quel qu'en soit la nature, la survenue

d'une récurrence d'EME ou la nécessité d'ajouter un traitement de 3ème ligne ou d'une deuxième molécule de deuxième ligne pour faire céder l'EME, la durée totale d'hospitalisation, le traitement de sortie, la réalisation d'une ponction lombaire en cas de fièvre.

Nous nous sommes aussi intéressés à la réalisation durant l'hospitalisation des différents examens complémentaires (EEG, IRM, TDM, bilan infectieux dont la PL, bilan métabolique, surveillance/monitorage du traitement).

c) La posologie des antiépileptiques utilisés

Les patients inclus avaient reçu 2 doses de Benzodiazépines (en l'absence de voie d'abord du Midazolam 0.2-0.3 mg/kg max 10 mg ou du Diazépam 0.5mg/kg max 10 mg, et si un abord veineux était disponible du Clonazépam 0.05 mg/kg max 1 mg). Dans le groupe PHE, les patients avaient bénéficié d'un traitement par Fosphénytoïne 15mg/kg d'équivalent Phénytoïne en perfusion sur 20 minutes ; et dans le groupe LEV, les patients recevaient du Lévétiracétam à la dose de 40 mg/kg (max 3 g) en perfusion sur 15 minutes.

d) Le comité d'éthique

L'accord du comité d'éthique pour le traitement des données est en cours d'obtention y compris le numéro RNI ; par la suite, il sera envoyé un courrier de non-opposition à l'ensemble des parents des enfants inclus et aux enfants eux-mêmes avec un courrier adapté à l'âge (7-12 ans et 12-17 ans), en l'absence de retour négatif de leur part, les données seront considérées comme utilisables en vue d'une publication scientifique.

#### e) Les critères de jugements

Le critère de jugement principal est l'efficacité du traitement, il s'agit d'un indicateur composite, que l'on évalue sur la nécessité d'adjoindre un nouveau traitement pour faire céder l'EME et/ou la mise en évidence d'une récurrence d'EME dans les 24h suivant l'évènement princeps, la durée totale de la crise et la durée totale de l'hospitalisation. Il s'agit pour le critère principal de mettre en évidence une non-infériorité du Lévétiracétam comparativement à la Fosphénytoïne (31,32).

Le critère de jugement secondaire est la tolérance du traitement, qui est aussi un critère composite, que l'on évaluera sur la présence d'un effet indésirable dont le décès et la nécessité d'une hospitalisation en soins continus ou réanimation pédiatrique.

Nous nous sommes aussi intéressés au traitement de sortie des patients inclus dans le groupe LEV et à quelques syndromes épileptiques particuliers tel que le syndrome de Lennox-Gastaut à risque principalement d'orage de crise et le syndrome de Dravet propices à la survenue d'un EME fébrile.

### 3. L'analyse statistique des données

Les caractéristiques des sujets sont décrites en présentant les effectifs et proportions de chaque modalité pour les variables catégorielles et en présentant la médiane assortie du premier et troisième quartile de la distribution pour les variables continues. Étant donné la nature observationnelle de l'étude, nous avons utilisé une méthode de pondération par l'inverse de la probabilité de traitement (inverse probability of treatment weighting : IPTW) basée sur le score de propension afin d'équilibrer les caractéristiques des sujets entre les deux groupes d'intérêt <sup>(33)</sup>.

Le score de propension a été calculé à l'aide d'un modèle de régression logistique multivarié. La variable modélisée était le traitement mis en place pour la prise en charge de l'état de mal épileptique (Fosphénytoïne ou Lévétiracétam). Les variables indépendantes étaient les caractéristiques des sujets qui pouvaient introduire un biais de confusion dans le lien entre le traitement et les différents critères de jugement (âge, sexe, etc...).

L'hypothèse de positivité qui statue que chaque sujet a une probabilité non-nulle de recevoir l'un ou l'autre des traitements a été évaluée graphiquement en présentant la distribution du score de propension dans chacun des groupes. Les poids stabilisés ont ensuite été calculés à partir du score de propension afin de créer une pseudo-population (la population pondérée) dans laquelle la distribution des caractéristiques de base des sujets est indépendante du traitement mis en place<sup>(34)</sup>. Les différences absolues standardisées (DAS) ont été utilisées pour évaluer la comparabilité des groupes avant et après pondération. Une DAS proche de 0 indique une différence insignifiante entre les groupes. Une DAS < 0,1 a été considérée comme un déséquilibre non pertinent<sup>(34)</sup>.

Des modèles de régression bayésiens ont été utilisés pour estimer les effets du traitement dans la population pondérée. Pour chaque critère de jugement binaire, nous avons réalisé une régression logistique univariée pondérée (avec les poids stabilisés) et nous avons estimé la proportion dans chaque groupe ainsi que la différence de proportions entre les deux groupes avec son intervalle de crédibilité à 95%.

Pour les variables continues nous avons réalisé des régressions linéaires après une transformation logarithmique et nous avons présenté la différence de moyennes sur l'échelle d'origine.

Des hypothèses de non-infériorité ont été testées pour les critères d'efficacité (récidive, orage, etc.). Lorsque la probabilité de non-infériorité était supérieure à 95%, une hypothèse de supériorité a également été testée. Pour les critères de sécurité (effets indésirables et admission en unité de soins continus), seule l'hypothèse de supériorité a été testée. Les limites de non-infériorité pour chaque critère ont été fixées en se basant sur la pertinence clinique et peuvent être perçues comme une différence "acceptable" entre les deux groupes. Une limite de 5% sur la différence de proportions a été fixée pour la récidive et l'orage. La limite de non-infériorité était de 15 minutes pour la durée de la crise et de 1 jour pour la durée d'hospitalisation. Les résultats sont présentés sous forme de probabilité de l'effet (c.à.d., la probabilité que la différence soit inférieure à la limite de non-infériorité pour les analyses de non-infériorité et la probabilité que la différence soit inférieure à 0 pour les analyses de supériorité).

Les modèles bayésiens ont été réalisés à l'aide du package "rstanarm" <sup>(35)</sup> en utilisant des distributions *à priori* vaguement informatives. Quatre-mille itérations ont été utilisées (2000 itérations sur 4 chaînes avec un "warmup" de 1000 et un "thinning" de 1) pour produire la distribution *à posteriori*, utilisées pour estimer les différences et calculer les probabilités des effets. Les convergences des chaînes de Markov ont été évaluées graphiquement et en utilisant la statistique de convergence de Gelman-Rubin (R-hat). L'absence d'autocorrélation a été vérifiée graphiquement et le nombre d'itérations nécessaires a été vérifié à l'aide du diagnostic de Raftery et Lewis. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R version 4.1.1.

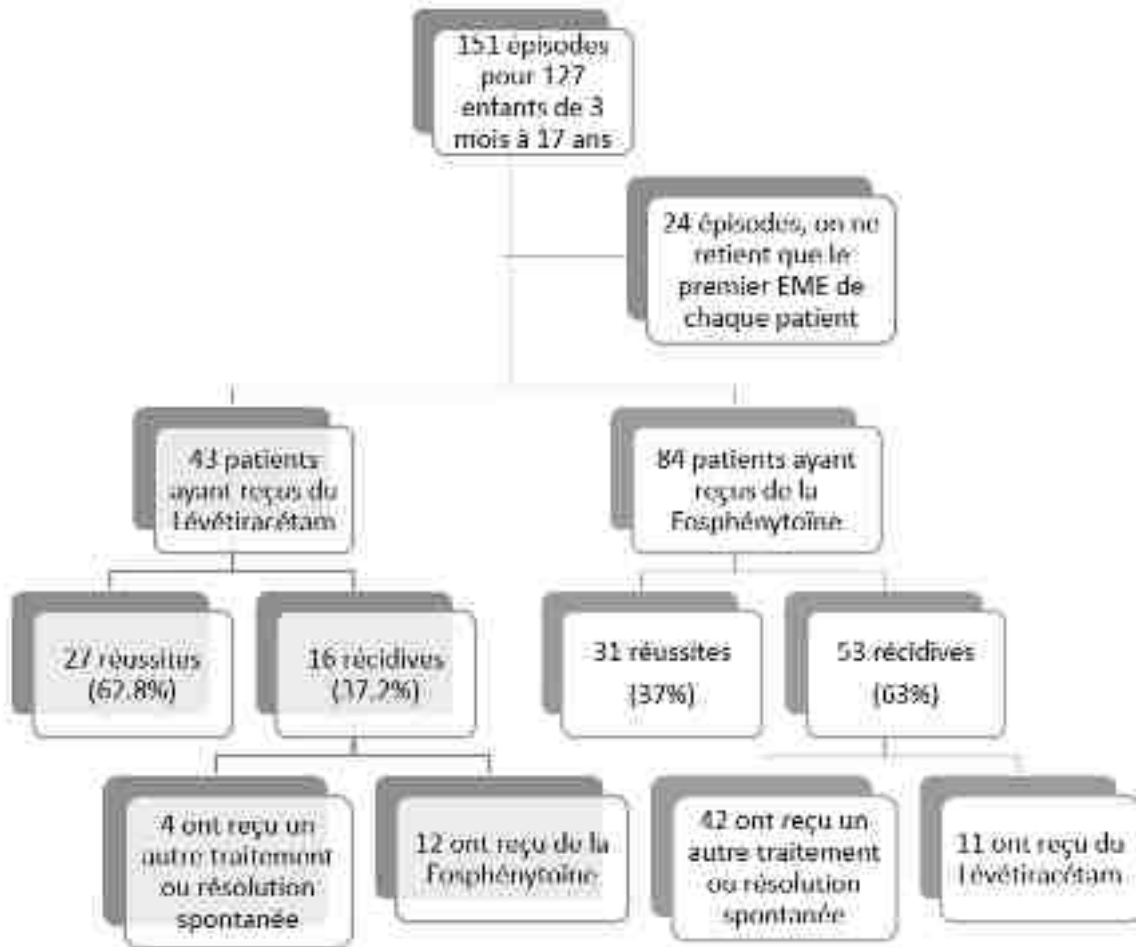
# Résultats

## 1. Le processus d'inclusion

### a) Flow-chart

Durant la période de novembre 2019 à mai 2023, nous avons pu inclure 127 enfants ayant présenté un total de 151 épisodes d'EME sur les hôpitaux de Strasbourg, Mulhouse et Haguenau. Ils ont ensuite été répartis dans les 2 groupes en fonction de la date de l'état de mal épileptique et donc du protocole en place au moment de la prise en charge ; soit dans le groupe Fosphénytoïne (PHE) principalement inclus entre novembre 2019 et octobre 2021 pour 102 épisodes ; soit dans le groupe Lévétiracétam (LEV) principalement entre novembre 2021 et mai 2023 pour 49 épisodes pour les centres de Haguenau et Strasbourg, et sur la période de juillet 2022 à mai 2023 pour l'hôpital de Mulhouse. En fonction de l'hôpital, nous avons pu recueillir 38 épisodes sur Mulhouse, 1 épisode sur Haguenau et 112 épisodes sur Strasbourg.

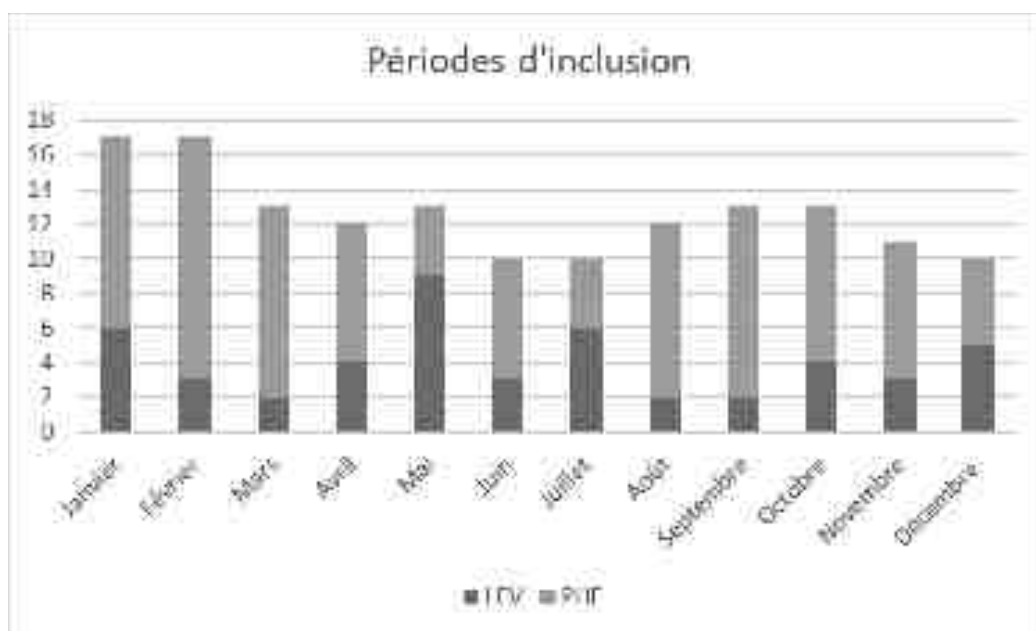




**Figure 5 :** Flow-chart de l'inclusion rétrospective des 151 EME pédiatriques de novembre 2019 à mai 2023. Réussites = arrêt des crises. Les 24 épisodes ont concerné 9 patients (5 patients avec un deuxième épisode, 1 patient avec un troisième épisode, 1 patient avec un quatrième épisode, 1 patient avec cinq épisodes en plus du premier EME analysé et 1 patient avec neuf épisodes en plus du premier EME analysé)

#### b) Période d'inclusion

Les patients ont été inclus de manière homogène sur l'année, il n'a pas été observé de périodicité des inclusions comme on aurait pu le supposer en raison de la prépondérance des états de mal épileptiques fébriles, en dehors peut être de janvier et février où il existe une légère prépondérance d'inclusion.



*Figure 6 : Répartition des 151 épisodes d'EME sur l'ensemble des douze mois de l'année  
LEV = Lévétiracétam ; PHE = Fosphénytoïne*

## 2. Les caractéristiques de la population

Dans un premier temps, nous nous intéresserons aux états de mal épileptiques en incluant les orages de crises puis nous ferons une parenthèse sur les cas particuliers des orages de crises. Nous analyserons que 127 épisodes au total car nous n'avons pris en compte que le premier épisode de chaque patient.

Concernant les caractéristiques générales de la population, l'âge médian est de 39 mois pour la population totale avec 34,8 mois pour le groupe LEV et 44,4 mois pour le groupe PHE. (SMD 0.128)

Les filles représentaient 54 des 127 enfants de la populations totales soit 42.5% de l'effectif total et les garçons 73 des 127 enfants de la populations totales soit 57.5%. Dans le groupe LEV, les filles étaient au nombre de 19 sur 43 patients soit 44.2% et les garçons 24 sur 43 soit 55.8%. Dans le groupe PHE, les filles étaient au nombre de 35 sur 84 soit 41.7 % et les garçons 49 sur 84 soit 58.3%. (SMD 0.051).

On retrouve un antécédent de maladie épileptique, c'est à dire la présence d'une épilepsie maladie déjà diagnostiquée au moment de l'EME, chez 57 patients de la population totale soit dans 44.9 % des cas avec, pour le groupe LEV 18 patients soit 41.9% des cas et pour le groupe PHE 39 patients soit 46.4% des cas. (SMD 0.092).

On retrouve un antécédent d'état de mal épileptique, quel qu'en ait été la prise en charge thérapeutique, chez 40 patients (31.5%) des cas en population totale, avec 16 patients dans le groupe LEV (37.2%) et 24 patients dans le groupe PHE (28.6%). (SMD 0.185)

Les enfants inclus dans l'étude n'avaient pour la plupart pas de traitement antiépileptique au moment de l'EME étudié (74 patients population totale soit 58.3%, avec 25 patients LEV soit 58.1% et 49 patients PHE soit 58.3%) (SMD 0.279).

Les patients traités par Lévétiracétam au long cours au moment de l'EME étudié représentaient 21.3% de la population totale (27 patients) avec 25.6% du groupe LEV et 19% du groupe PHE (SMD 0.157).

Les patients antérieurement traités par Lévétiracétam représentaient 9.4% de la population totale soit 12 patients avec 2 patients LEV (4.7%) et 10 patients PHE (11.9%) (SMD 0.266).

A propos du type de crise objectivé durant cet état de mal, on observait une crise généralisée chez 50 EME (39.4%) dont 19 dans le groupe LEV (44.2%) et 31 dans le groupe PHE (36.9%) (SMD 0.149). Et donc, la présence d'une crise focale était observée pour 77 EME (60.6%) dont 24 dans le groupe LEV (55.8%) et 53 dans le groupe PHE (63.1%).

On retrouve une notion de fièvre au moment de l'état de mal épileptique étudié chez 52 patients (40.9%), 25 patients du groupe LEV (58.1%) et 27 patients groupe PHE (32.1%) (SMD 0.541).

Au total, les deux populations étaient comparables, sauf pour 2 paramètres la maladie épileptique au moment de l'EME étudié et le sexe féminin (tableau 2) ; pour s'abstenir de ces différences et travailler sur une population la plus homogène possible, nous avons travaillé sur une population pondérée.

	Population totale	LEV	PHE	SMD
<b>Nombre</b>	127	43	84	
<b>Sexe : féminin (%)</b>	54 (42.5)	19 (44.2)	35 (41.7)	0.051
<b>Age (médiann [IQR])</b>	3.25 [1.25-7.00]	2.90 [1.33, 6.50]	3.70 [1.16, 7.16]	<b>0.128</b>
<b>Maladie épileptique : OUI (%)</b>	57 (44.9)	18 (41.9)	39 (46.4)	0.092
<b>Antécédents d'EME : OUI (%)</b>	40 (31.5)	16 (37.2)	24 (28.6)	<b>0.185</b>
<b>Traitement antiépileptique actuel (%)</b>				<b>0.279</b>
<b>0</b>	74 (58.3)	25 (58.1)	49 (58.3)	
<b>1-2</b>	31 (24.4)	13 (30.2)	18 (21.4)	
<b>3-5</b>	22 (17.3)	5 (11.6)	17 (20.2)	
<b>Traitement actuel par LEV : OUI (%)</b>	27 (21.3)	11 (25.6)	16 (19.0)	<b>0.157</b>
<b>Traitement antérieur par LEV : OUI (%)</b>	12 (9.4)	2 (4.7)	10 (11.9)	<b>0.266</b>
<b>Type de crise : généralisée (%)</b>	50 (39.4)	19 (44.2)	31 (36.9)	<b>0.149</b>
<b>Température : OUI (%)</b>	52 (40.9)	25 (58.1)	27 (32.1)	<b>0.541</b>

*Tableau 2 : caractéristiques de la population totale avant pondération, du groupe LEV et du groupe PHE.*

*IQR = écart interquartile, LEV = Lévétiracétam, PHE = Fosphénytoïne, SMD = score de propension (Standardized Mean Difference).*

*Si la SMD est supérieure à 0.1, la différence est considérée comme négligeable.*

### 3. Résultats de la population totale

#### a) Étude de l'efficacité : le Lévétiracétam est non-inférieur à la Fosphénytoïne

La durée moyenne de l'état de mal épileptique étudié est difficile à évaluer mais elle est en moyenne de 95,05 minutes, avec 96,4 minutes dans le groupe LEV (2 patients ayant présenté des états de mal de plus de 1000 minutes soit 16h environ) et 93,7 minutes dans le groupe PHE. Cette donnée était absente pour 10 épisodes d'EME (5 pour le groupe LEV et 5 pour le groupe PHE), aucune différence significative n'a pu être mise en évidence (probabilité de non-infériorité 74.6%).

La durée totale moyenne d'hospitalisation était de 6,2 jours pour le groupe PHE et 4,3 jours pour le groupe LEV, il existe une différence significative entre les deux groupes (probabilité de non-infériorité > 99.9%)

La nécessité d'une 3ème ligne pour faire céder l'évènement princeps ou la récurrence dans les 24h suivant l'admission a concerné 46,8% des patients PHE et 30,4% des patients LEV, on retrouve pour ce critère une différence significative (probabilité de non-infériorité 98.9%).

Au total, concernant l'efficacité, une différence significative a pu être mise en évidence pour l'existence d'une récurrence et la durée totale d'hospitalisation mais pas pour la durée totale de l'épisode d'EME.

Critères de jugement principaux	Fosphénytoïne	Lévétiracétam	Différence [IC 95%]	Non-infériorité Pr(Diff < 5%)
Récidive/3 <sup>ème</sup> ligne - % [IC 95%]	46,8% [36,6 – 56,9]	30,4% [17,8 – 44,9]	-16,3% [-32,4 ; 1,4]	<b>98,9%</b>
Durée de la crise (min) – moy [IC 95%] (hors orage, n= 91)	93,7 [74,4 – 118,0]	96,4 [71,3 – 129,9]	2,7 [-31,8 ; 40,7]	74,6%
Durée d'hospitalisation (jours) – moy [IC 95%]	6,2 [5,2 – 7,4]	4,3 [3,3 – 5,4]	-1,9 [-3,4 ; -0,5]	<b>&gt; 99,9%</b>

*Tableau 3* : Évaluation du critère de jugement principal de l'efficacité du Lévétiracétam par rapport à la Phénytoïne

IC = intervalle de confiance, Pr() = probabilité.

La significativité est obtenue si la probabilité de non-infériorité est supérieure à 95%.

b) Étude de la tolérance : meilleure tolérance du Lévétiracétam que de la Phénytoïne

Concernant la tolérance, critère composite se référant à l'hospitalisation en USC et la présence d'un effet indésirable, il n'existe pas de supériorité significative.

En effet, les patients étaient hospitalisés en unité de soins continus pédiatriques ou réanimations pédiatriques dans 77 % des cas (soit 98 patients), 65,8 % des cas dans le groupe LEV (28 patients) et 84% des cas dans le groupe PHE (70 patients) (probabilité de supériorité 99%). Au fil de l'inclusion des patients, on observait une tendance à la baisse de l'hospitalisation des enfants en unité de soins continus pédiatriques pour une hospitalisation directement en service de soins conventionnels.

De plus, les effets indésirables ont été observés chez 5,4% des patients PHE et 2,4% des patients LEV (probabilité de supériorité 84.8%). On note 4 décès dans le groupe PHE en contexte de choc cardiogénique, d'une méningite à pneumocoque et d'oncologie, un seul décès est observé dans le groupe LEV en contexte de cytopathie mitochondriale évolutive.

Critères de jugement secondaires	Fosphénytoïne	Lévétiracétam	Différence [IC 95%]	Supériorité Pr(Diff < 0%)
<b>Admission en USC - % [IC 95%]</b>	84,0% [75,4 – 90,7]	65,8% [51,3 – 78,5]	-18,1% [-33,9 ; -3,5]	<b>99,0%</b>
<b>Evènements indésirables - % [IC 95%]</b>	5,4% [1,7 – 11,2]	2,4% [0,1 – 8,8]	-3,0% [-9,4 ; 3,9]	<b>84,8%</b>

*Tableau 4* : Évaluation du critère de jugement secondaire de la tolérance du Lévétiracétam par rapport à la Phénytoïne

IC = intervalle de confiance, Pr() : probabilité.

La significativité est obtenue si la probabilité de supériorité est supérieure à 97.5%

#### 4. La particularité des orages, une analyse descriptive

Nous avons choisi d'approfondir les orages de crises que nous définirons comme la succession de crises d'épilepsie de courte durée avec retour à l'état de conscience antérieur habituel sur une période donnée, la fréquence étant fonction de chaque patient (épisode inaugural ou patient avec épilepsie maladie). Ces événements ont concerné 46 patients au total, 12 dans le groupe LEV et 34 dans le groupe PHE.

La durée totale de la crise n'a pas été évaluée dans le cadre des orages.

La durée totale d'hospitalisation était de 15 jours en moyenne pour les patients PHE et de 6,5 jours en moyenne pour le groupe LEV.

La présence d'une récurrence ou de la nécessité d'une 3ème ligne d'antiépileptique a été notée chez 23 patients PHE soit 67,6% des cas et chez 6 patients LEV soit 50%.

Il semble y avoir une tendance à la non-infériorité dans cette sous-population, des analyses statistiques n'ont pas pu être réalisées en raison du faible échantillon de la population LEV.

A propos de la tolérance globale des molécules, nous nous sommes intéressés à l'hospitalisation en USC qui a été retrouvée chez 11 patients LEV soit 92% des cas et chez 28 patients PHE soit 82.4% des cas. Il n'a pas été observé d'effets indésirables dans la population LEV alors qu'un effet indésirable a été observé chez les patients PHE. Cependant on note un décès dans la population LEV d'une patiente suivie pour une cytopathie mitochondriale, il s'agit du même décès déjà évoqué dans la population totale (cette population totale étant l'association des EME et des orages de crises).

## 5. La particularité de certains syndromes épileptiques

Il existe plusieurs syndromes épileptiques rares de l'enfant mais qui sont responsables dans l'enfance de nombreux épisodes d'état de mal épileptique du fait d'une épilepsie pharmacorésistante ; nous avons choisi ici de s'intéresser principalement au syndrome de Dravet et au syndrome de Lennox-Gastaut

### a) Le syndrome de Lennox-Gastaut

Le syndrome de LENNOX-GASTAUT, est défini dans la dernière classification de l'ILAE comme l'association de multiples types de crises pharmacorésistantes (crises toniques associées à des absences atypiques ou crises atoniques ou crises myocloniques ou crises généralisées tonico-cloniques ou état de mal non convulsifs ou spasmes épileptiques) survenant avant l'âge de 18 ans, d'un impact cognitif avec déficience intellectuelle initiale ou progressive et de la présence à l'EEG de pointe-onde lente diffuse et d'une activité rapide généralisée paroxystique au sommeil (critères diagnostiques en **Annexe 3**)<sup>(36)</sup>.



Dans notre étude, 1 enfant a pu être inclus uniquement dans le groupe PHE, il s'agissait d'une enfant de 12 ans et 9 mois présentant un syndrome de Lennox-Gastaut dans les suites d'une méningo-encéphalite dans la petite enfance qui a récidivé après l'administration de la Fosphénytoïne et avait finalement cédé après administration de Clonazépam et Phénobarbital. Nous n'avons pas pu inclure de patient dans le groupe LEV.

b) Le syndrome de Dravet

Ensuite, le syndrome de Dravet qui est caractérisé par la présence de crises focales (parfois hémicloniques) ou généralisées cloniques prolongées fébriles et non fébriles dans la première année de vie ; puis plus tardivement de crises myocloniques et d'absences atypiques vers l'âge de 1 à 4 ans ; il apparaît un déclin cognitif et comportemental à mesure de l'évolution de l'épilepsie. (Critères diagnostiques en **Annexe 4**) <sup>(36)</sup>.

Sur le plan physiopathologique et génétique, il s'agit d'une perte de fonction des canaux sodiques voltage dépendant dans la majorité des cas, principalement *SCN1A* (80%), qui diminue le courant sodique et entraîne une hyperexcitabilité <sup>(37)</sup>.

Dans notre étude, 2 enfants ont pu être inclus. Une enfant admise dans le groupe PHE âgée de 9 ans et 11 mois ayant bénéficié d'une première dose de Fosphénytoïne puis devant une récurrence dans les premières 24h d'une nouvelle dose de Fosphénytoïne ayant permis l'amélioration des symptômes. Un enfant de 5 ans et 7 mois inclus dans le groupe LEV ayant bénéficié d'une dose de Lévétiracétam puis d'une dose de Phénobarbital pour permettre l'arrêt de la crise.

Devant le faible nombre de patients pour ces deux syndromes, nous ne pouvons faire que des analyses descriptives.

## 6. Particularité des patients déjà traités par Lévétiracétam

Les patients inclus dans le groupe LEV et ayant déjà un traitement oral par Lévétiracétam ont reçu les mêmes doses que les patients non traités, soit une dose de 40 mg/kg/j. Dans le groupe LEV, 13 patients (7 garçons et 6 filles) étaient déjà sous traitement au long cours par Lévétiracétam.

Dans cette sous-population, on retrouve 3 épisodes d'orages (23%), 9 crises focales (69%) contre 4 crises généralisées (31%). La moyenne d'âge est de 6 ans et 4 mois.

On rapportait une récurrence ou la nécessité d'un autre antiépileptique chez 4 patients (31%), une durée médiane de crises de 90 minutes, une durée moyenne d'hospitalisation totale de 4.5 jours.

Il est observé un décès dans cette population chez une patiente atteinte d'une cytopathie mitochondriale avancée mais aucun autre effet indésirable n'est observé. 10 patients ont été hospitalisés en USC soit 77% des cas.

## 7. Retour à domicile sous Lévétiracétam

Dans le groupe LEV, 24 patients sont sortis avec un traitement au long cours par Lévétiracétam (soit en majorant le traitement déjà en place soit après introduction) soit dans 55,8% des cas. La posologie administrée se trouve entre 20 mg/kg/j en 2 prises et 40 mg/kg/j, pour une médiane de 30 mg/kg/j ; on note une exception d'un patient insuffisant rénal ayant été traité par 10 mg/kg/j.

La plupart des patients sont encore traités à ce jour par Lévétiracétam, on rapporte un arrêt pour mauvaise tolérance comportementale et un arrêt pour récurrence de crises sous traitement. Deux patients traités pour un état de mal épileptique fébrile ont pu progressivement arrêter leur traitement sans récurrence de crises.

# Discussion

## 1. La place du Lévétiracétam dans les états de mal épileptiques de l'enfant en 2023

### a) Une population étudiée comparable aux échantillons déjà analysés

Concernant la population étudiée, elle est en adéquation avec les données épidémiologiques actuelles connues. En effet, dans notre étude, on retrouve une médiane d'âge autour de 36 mois, soit inférieur à 5 ans comme dans les études récentes de Mitchell et al. et Newton et al. <sup>(38,39)</sup>. La principale étiologie rapportée était une fièvre avec une prévalence dans l'échantillon de 42% en cohérence avec l'étude épidémiologique récente de MITCHELL et al, et une autre étude espagnole <sup>(40)</sup>.

Il en est de même pour la proportion de garçons-filles qui est retrouvée dans notre population d'étude à savoir une légère prédominance masculine, semble en adéquation avec la plupart des études récentes. Nous pouvons évoquer pour cela l'étude de Handral et al, un essai randomisé contrôlé ouvert portant sur des enfants de 1 mois à 18 ans comparant la Phénytoïne et le Lévétiracétam publié en 2020, où la proportion de garçons représentait 58.6% de la population totale et les filles 41.4% <sup>(42)</sup> ; ainsi que l'étude de Isguder et al, une étude rétrospective sur les enfants de 1 mois à 18 ans admis en unité de soins continus pédiatriques pour un diagnostic d'EME retrouvant 48.7% de filles et 51.3% de garçons <sup>(43)</sup>.

b) Une non-infériorité du lévétiracétam connue depuis plusieurs années

Les résultats obtenus, soit la non-infériorité du Lévétiracétam en comparaison avec la Fosphénytoïne, sont concordants avec les différents résultats récents.

Depuis 2019, les études comparant le Lévétiracétam, la Phénytoïne et/ou l'Acide Valproïque sont en plein essor, avec une dizaine d'études rapportées récemment <sup>(44)</sup>.

Les différents résultats obtenus retrouvent une non-infériorité du Lévétiracétam voire dans certains essais une supériorité. Concernant la supériorité démontrée, on peut citer l'essai randomisé contrôlé ouvert de Noureen et al. publié en 2019 sur 600 enfants de 1 mois à 4 ans présentant un EME généralisé qui retrouve une supériorité du Lévétiracétam en comparaison avec la Phénytoïne sans différence de sécurité d'utilisation <sup>(45)</sup>.

Devant ces nombreux essais publiés, plusieurs travaux de méta-analyse ont été réalisés <sup>(46-50)</sup>. Nous pouvons approfondir le travail de Almulihi et al ayant inclus quinze études avec un taux d'arrêt de l'EME supérieur à la limite de la significativité pour le Lévétiracétam par rapport à la Phénytoïne ainsi qu'une plus faible récurrence dans les 24h, la Phénytoïne avait un taux de récurrence significativement plus haut <sup>(51)</sup>. Nous nous sommes aussi intéressés à la méta-analyse de 2020 réalisée par Yi et al, reprenant des études chez l'enfant et l'adulte dont la conclusion retrouvait une efficacité similaire du Lévétiracétam par rapport au Lorazépam, à la Phénytoïne et à l'Acide valproïque mais avec un moindre besoin d'assistance ventilatoire et d'hypotension et proposait donc son utilisation en deuxième ligne dans les EME <sup>(52)</sup>.

Nous pouvons aussi nous intéresser à quelques études réalisées à la fois chez l'adulte et chez l'enfants. On peut citer Gamez-Leyva et al., une étude rétrospective sur des patients de 11 à 90 ans, une dose de charge de 1000 mg puis un entretien de 500 à 1500 mg toutes les 12h (médiane de 1000 mg/12h), les facteurs de meilleure efficacité était une origine vasculaire à l'EME et des comorbidités médicales <sup>(53)</sup>.

c) La prise en charge actuelle

Notre étude avant et après le changement du protocole de prise en charge des états de mal épileptiques pédiatriques s'inscrit dans une volonté d'évaluation de cette prise en charge. D'autres auteurs se sont déjà intéressés à cette évaluation, on peut évoquer l'étude de Chegondhi et al, une étude sur une durée de 5 ans évaluant l'administration des antiépileptiques chez les patients hospitalisés pour un EME généralisé en comparant les enfants épileptiques connus et les enfants présentant un EME inaugural ; il observait une tendance au surtraitement chez les patients épileptiques connus mais sans différence sur la mortalité, l'hospitalisation en USC, la durée d'hospitalisation notamment <sup>(54,55)</sup>.

Dans cette même optique, on peut citer l'étude récente publiée en juin 2023 *Epileptic Status in a PEDIatric cohort (ESPED)*, il s'agit d'une étude nationale allemande multicentrique prospective sur 2 ans (2019 -2021) s'intéressant aux médicaments administrés à chaque niveau de la prise en charge en fonction du lieu et de la personne identifiant l'EME. Elle rapportait pour les personnes non-médicales l'administration de Midazolam, du Diazépam et d'un antipyrétique dans les trois plus fréquents ; aux urgences, il s'agissait du Midazolam, du Diazépam et du Propofol (avec une attention particulière avec Propofol et maladie mitochondriale) les plus administrés ; et en service d'hospitalisation, le Midazolam, le

Lévétiracétam et le Phénobarbital en haut de la liste. Il soulignait la place plus importante que jouent les nouveaux antiépileptiques et la nécessité persistante d'une hospitalisation en USC (56).

Notre étude s'intéressant à réactualiser le protocole de prise en charge des EME pédiatriques avec l'évolution des connaissances, on peut la mettre en parallèle de l'algorithme proposé par la société américaine d'épilepsie en 2016 qui propose un algorithme commun pour l'enfant et l'adulte, avec notamment en deuxième le choix entre Fosphénytoïne, Lévétiracétam et Acide Valproïque voire le Phénobarbital si les trois molécules précédentes ne sont pas éligibles (9) ; d'autres études ont aussi proposé différents algorithmes (57-61).

## 2. Les difficultés des définitions actuelles

### a) L'état de mal épileptique

La définition de l'état de mal épileptique est en constante évolution avec une première définition datant de 1999 composée d'une définition opérationnelle avec la notion de crises de plus de 5 minutes ou la succession de plus de 2 crises sans retour à la conscience, et d'une définition mécanique correspondant à une crise généralisée dont les facteurs normaux ne permettent pas de faire céder la crise (61). La définition actuelle utilisée par l'ILAE est citée ci-dessus puis chaque épisode est classé selon 4 grands axes qui sont la sémiologie, l'étiologie, la corrélation électroencéphalographique et l'âge (5,62,63).

La confirmation EEG n'apparaît pas dans la définition première de l'EME mais permet sa classification secondaire.

b) Les orages de crises

Concernant les orages de crises, ces derniers peuvent être traduits par plusieurs termes en anglais, il n'existe pas de définition consensuelle. Il s'agit d'un terme non repris dans la nouvelle classification de l'ILAE (Ligue Internationale contre l'Épilepsie).

Ils peuvent être la traduction d'une détérioration du contrôle de l'épilepsie. Ils peuvent être définis comme une série de crises groupées dont le nombre et la période inter-critique ne font pas l'unanimité. Plusieurs études ont proposé une définition plutôt clinique correspondant à un nombre de crises (allant de 2 à 4) pendant une période limitée (4 à 48h) ; le nombre de crise étant variable selon les définitions et selon le type de crises observé ; le temps limité étant aussi variable selon les définitions (4h-6h-12h-24h-48h) <sup>(64-66)</sup>.

D'autres travaux ont proposé une définition statistique correspondant à une augmentation de la fréquence des crises en comparaison à la fréquence habituelle des crises chez un patient donné ; en effet la définition clinique ne prend pas en compte la variabilité entre le contrôle des crises selon les patients. Il s'agit d'épisodes que l'on retrouve chez des patients ayant déjà présenté un épisode d'EME ou qui présentent une épilepsie maladie comme le syndrome de Lennox-Gastaut.

La première ligne de prise en charge de ces états repose sur les Benzodiazépines et cela fait l'unanimité <sup>(67,68)</sup>.



Dans notre étude, nous avons appliqué le même protocole pour les EME et les orages de crises mais l'étude rétrospective de Sharawat et al, proposait un protocole spécifique de prise en charge de ces orages de crises avec en premier lieu un traitement de l'épisode fébrile si présent, un passage des antiépileptiques oraux en intraveineux ainsi qu'une optimisation des doses, et cela était efficace dans un tiers des cas ; si cela persiste, la deuxième partie du protocole proposait l'introduction d'une nouvelle antiépileptique intraveineux parmi l'Acide Valproïque, la Phénytoïne, le Lévétiacétam, le Brivéracétam, le Lacosamide ou le Phénobarbital, ou l'introduction de Topiramate oral <sup>(69)</sup>. La place du lévétiracétam a aussi fait ses preuves dans l'étude rétrospective de Reiter et al <sup>(70)</sup>.

Si on fait le rapprochement avec notre étude, il semblerait que le Lévétiacétam ne soit pas inférieur à la Fosphénytoïne et pourrait permettre une priorisation dans le choix des nouveaux antiépileptiques du protocole ci-dessus.

### c) La définition appliquée en pratique clinique

En interrogeant différents praticiens de l'hôpital de Strasbourg, la définition de l'EME est très variable entre les médecins des différents services (urgences, réanimations pédiatriques, neuropédiatres) principalement avant la mise en place du nouveau protocole ; lors de la mise en place de ce dernier, plusieurs rappels ont été organisés permettant une homogénéisation des connaissances et donc des pratiques. Cependant, il existe encore actuellement, comme dans la littérature, une variabilité de définition des orages en fonction des neuropédiatres prenant en compte la pathologie de l'enfant, le type de crise et le contrôle habituel de l'épilepsie si cette dernière est connue <sup>(71)</sup>. Notre étude étant rétrospective, nous n'avons pas pu prendre en compte cette variabilité de définitions.

### 3. Efficacité du Lévétiracétam dans l'état de mal épileptique pédiatrique

#### a) Pourquoi le Lévétiracétam intraveineux ?

Dans notre étude nous avons choisi d'étudier le Lévétiracétam intraveineux en raison des nombreux essais ces dernières années mais tout a commencé par l'évaluation princeps de la molécule chez l'enfant.

Comme étude déjà réalisée à propos du traitement par Lévétiracétam intraveineux chez l'enfant, on peut citer une étude rétrospective parue en 2008 par Goraya et al, elle évaluait la tolérance et l'efficacité du Lévétiracétam IV chez des enfants de 3 semaines à 19 ans en cas d'orage, d'EME, de prise orale impossible ou de prophylaxie, pour une posologie moyenne de 20.5 mg/kg/j (20-40 mg/kg par dose toutes les 8h pour les enfants, et toutes les 2h pour les enfants plus grands). La conclusion proposait une utilisation possible, efficace et sûre du Lévétiracétam en cas de nécessité d'un antiépileptique intraveineux quel qu'en soit l'indication <sup>(72)</sup>.

#### b) Pourquoi une posologie de 40 mg/kg pour le Lévétiracétam ?

Dans notre étude, nous avons choisi d'administrer une dose de charge de 40 mg/kg à tous les patients du groupe LEV même si ces derniers étaient déjà traités au long cours par Lévétiracétam. Dans certains cas, si le patient ne bénéficie pas d'un traitement par Lévétiracétam oral au long cours, un complément de dose par 20 mg/kg pour une dose totale de 60 mg/kg pouvait être réalisée afin de faire céder l'épisode.

Dans les différentes études déjà publiées, les doses de charges réalisées allaient de 20 mg/kg à 60 mg/kg, maximum 2.5 à 3 grammes ; aucun essai n'a comparé la différence d'efficacité entre les différents dosages. Par exemple, dans les études ECLIPSE et ConSEPT détaillées plus haut dans l'introduction, la dose administrée était de 40 mg/kg/j permettant de mettre en évidence une absence de différence significative sur l'arrêt à 5 minutes (pour ECLIPSE) et le temps d'efficacité clinique (pour ConSEPT).

Dans l'évaluation rétrospective de Köle et al datant de 2022, concernant des enfants de 1 mois à 18 ans comparant le Lévétiracétam et la Phénytoïne, utilisant les définitions de l'ILAE 2015, les doses de charges administrées allaient de 20 à 60 mg/kg avec une posologie moyenne de 30.9 mg/kg retrouvant une absence de différence significative de taux de cessation et de taux de récurrence dans les 24h <sup>(73)</sup>.

Dans un essai similaire conduit par Besli et al, la posologie moyenne était de 31.9 mg/kg avec la mise en évidence d'une efficacité significativement supérieure du Lévétiracétam en comparaison à la Phénytoïne ; l'efficacité étant définie par l'absence de nécessité d'un traitement additionnel et l'absence de récurrence dans les 12h suivant l'injection <sup>(74)</sup>.

Dans notre nouveau protocole avec le Lévétiracétam, la dose de 40 mg/kg a été choisie en raison de l'utilisation dans 2 des 3 plus grandes études récentes évaluant le Lévétiracétam comparativement à la Phénytoïne plus ou moins l'Acide Valproïque utilisaient la posologie de 40 mg/kg. A l'instar de l'étude de Wani et al, une étude rétrospective randomisée sur des enfants de 1 mois à 12 ans avec une moyenne d'âge de 4 ans, retrouvait avec la posologie de 40 mg/kg une absence de différence significative pour le temps de contrôle, un meilleur contrôle dans les premières 24H pour Lévétiracétam vs Phénytoïne <sup>(75)</sup> mais pas de différence sur la nécessité d'un autre antiépileptique.

La dose de 60 mg/kg n'a pas été retenue dans notre étude pour ne pas risquer une toxicité surajoutée pour les patients déjà traités au long cours par Lévétiracétam.

Après la dose de charge de 40 mg/kg pour le contrôle de l'EME, le Lévétiracétam est poursuivi à la dose de 40 mg/kg/j en 2 prises en intraveineux puis rapidement en PO puis diminué progressivement jusqu'à la dose de 25 mg/kg/j ; ce traitement oral a concerné 55,8% des patients du groupe LEV. La posologie médiane de 30 mg/kg/j dans notre étude, est le reflet d'une sortie plutôt précoce par rapport à l'évènement princeps et donc de la décroissance se poursuivant lors du retour à domicile <sup>(76)</sup>. Il s'agit de la première étude s'intéressant à la posologie de sortie après un épisode d'EME traité par Lévétiracétam.

Le fait d'utiliser la même molécule en injectable et en relai oral permet de faciliter cette étape mais il permet aussi une hospitalisation plus courte pour les enfants. Cette hospitalisation étant cependant nécessaire afin de faciliter l'éducation thérapeutique des enfants et de leurs parents. Cette sortie sous Lévétiracétam après une dose de charge avait déjà été étudié par McTague et al en 2012, avec un pourcentage de 82% des patients pour une durée moyenne de 2 à 18 mois ; les arrêts constatés sont survenus en raison d'une inefficacité pour la majorité et dans un cas pour raison d'agressivité ; les posologies n'ont pas été précisées <sup>(77)</sup>.

c) La posologie de la Fosphénytoïne de 15 mg/kg d'équivalent Phénytoïne est-elle discutable ?

Dans notre étude, pour l'ancien protocole utilisé pour la prise en charge de l'état de mal épileptique de l'enfant jusqu'en 2021 et en cas d'échec du Lévétiracétam pour le contrôle de ce dernier, une dose de 15mg/kg d'équivalent Phénytoïne est administrée. Une évaluation rétrospective datant de 2020 proposée par Srivastava et al, à propos de 51 enfants recevant une dose de Fosphénytoïne allant de 15 à 25 mg/kg retrouvait une dose efficace avec un bon

profil de tolérance pour la dose de 20 mg/kg <sup>(78)</sup>. Le taux d'efficacité dans notre cohorte PHE et la différence entre les 2 groupes LEV et PHE peuvent-ils s'expliquer par une posologie insuffisante ?

d) Une baisse des hospitalisations en USC pour les patients traités par Lévétiracétam

De plus, à mesure du recueil prospectif des différents EME dans le groupe LEV, nous avons observé une tendance à une moins grande proportion d'hospitalisation en USC ou réanimation pédiatrique que sur les premières inclusions du groupe. Cette modification pourrait s'expliquer par une fébrilité initiale sur la tolérance de la molécule puis devant la bonne tolérance observée une plus grande facilité d'hospitalisation directe en service conventionnel.

Ce résultat est cohérent avec la plupart des études récentes mais ces résultats ne sont pas constants et nous pouvons citer l'étude de Vinayagamoothy Vignesh et al, un essai contrôlé randomisé en double aveugle sur des enfants de 3 à 12 mois retrouvant une plus faible proportion d'hospitalisation en USC pour le groupe Phénytoïne par rapport au Lévétiracétam <sup>(79)</sup>.

e) Quel devenir et place du lévétiracétam dans l'épilepsie de l'enfant en contexte de fièvre dans les prochaines années ?

Notre cohorte comportait 52 EME fébriles soit 40,9% de la population, une des principales étiologies des EME pédiatriques. L'étude menée par Tokumoto et al avait d'ailleurs souligné l'importance d'un algorithme de prise en charge en aigu pour ces derniers <sup>(80)</sup>.

Dans les recommandations actuelles, la molécule de référence dans le traitement de fond de ces états fébriles compliqués d'un état de mal repose sur l'Acide Valproïque <sup>(81)</sup>.

Il avait déjà été décrit une tératogénicité de cette molécule si cette dernière était prise durant une grossesse. Cependant, dans l'actualité récente en juin 2023, l'ANSM a fait parvenir aux professionnels de santé une alerte concernant le risque de troubles du neurodéveloppement chez des enfants dont le père aurait été traité par le Valproate de sodium dans les 3 mois péri-conceptionnels ; ce risque est évalué à 6% contre 3% pour le Lévétiracétam notamment.

Cette évaluation avait été demandée par l'EMA, il s'agit d'une étude rétrospective ne permettant pas une décision définitive, des essais ont été demandés pour approfondir les connaissances <sup>(82)</sup>.

Ces dernières inquiétudes risquent de bouleverser les indications de l'Acide Valproïque dans les années futures avec la possibilité qu'elles soient remplacées par le Lévétiracétam. Dans la pratique quotidienne, les parents chez qui nous voulons introduire de l'Acide Valproïque, que ce soit des garçons ou des filles, sont de plus en plus réticents avec le risque d'arrêt prématuré voir de refus complet de traitement. Pour cette raison, le Lévétiracétam pourrait être une bonne alternative en cas de nécessité d'introduire un traitement de fond.

f) Quel devenir et place du Lévétiracétam chez l'enfant avec comorbidité dans les prochaines années ?

Nous souhaitons aussi revenir sur la présence d'un décès dans le groupe LEV qui permet d'évoquer le fait que devant le meilleur profil de tolérance, le Lévétiracétam peut être plus facilement administré chez des enfants parfois instables ou en soins palliatifs pour l'amélioration du confort devant le faible risque d'aggravation de la situation <sup>(83-85)</sup>.

g) Quelle place du Lévétiracétam dans certains syndromes épileptiques particuliers de l'enfant ?

Concernant le syndrome de Lennox-Gastaut, dans notre étude, nous avons pu inclure uniquement un patient dans le groupe PHE donc ayant reçu de la Fosphénytoïne. Cependant, dans la littérature, le Lévétiracétam n'a pas été étudié dans les EME du syndrome de Lennox-Gastaut, peut être en raison de la faible prévalence des EME dans cette population qui présente le plus souvent des orages ou des difficultés chroniques de contrôle des crises ; il a cependant montré son efficacité en association dans le traitement au long cours y compris après échec d'une prise en charge chirurgicale <sup>(87-89)</sup>.

A propos du syndrome de Dravet, nous avons pu inclure un patient dans chaque groupe. La difficulté de ce syndrome avec le Phénytoïne ou la Fosphénytoïne est la similarité entre le mécanisme d'action de ces molécules antiépileptiques soit une inhibition des canaux sodiques voltage dépendant et la mutation génétique déjà responsable d'une perte de fonction de ces canaux. Le Lévétiracétam pourrait donc être une alternative devant un mécanisme d'action complètement différent.

#### 4. Les utilisations futures du lévétiracétam

a) L'introduction progressive du Lévétiracétam dans la prise en charge de l'état de mal épileptique néonatal

L'état de mal épileptique néonatal diffère de l'état de mal épileptique pédiatrique principalement par son étiologie et sa manifestation clinique, traduction d'une physiopathologie différente.

Dans la nouvelle classification de l'épilepsie néonatale proposée par l'ILAE 2021, cette dernière n'inclut pas de définition de cet état, du fait de l'absence de consensus <sup>(89,90)</sup>.

La définition la plus utilisée est " la durée totale des crises représente 50% d'une période définie arbitrairement d'une durée d'une heure " ou " 50% ou plus d'une heure donnée avec enregistrement de crises" <sup>(91)</sup>.

Cependant, depuis quelques années, le Lévétiracétam est progressivement introduit dans les protocoles de prise en charge des nouveau-nés. Nous pouvons citer l'étude rétrospective réalisée en Suisse sur 108 nouveau-nés suggérant une non-infériorité du Lévétiracétam et un profil de tolérance plus acceptable <sup>(92-95)</sup>.

Une étude est en cours dans le nord de la France pour évaluer la supériorité du Lévétiracétam comparativement au Phénobarbital, la supériorité n'a pas été mise en évidence pour le moment (*données du Pr Géraldine Favrais CHU de Caen, actuellement non publiées*).

Après la période néonatale, sur la période charnière entre 1 mois et 3 mois, il existe une zone grise pour savoir s'ils doivent être traités comme un EME néonatal ou comme un EME pédiatrique ; cette question fait encore débat. Même si dans notre étude nous avons exclu les enfants de moins de 3 mois, ils sont fréquemment inclus dans les populations d'étude des EME pédiatriques.

Des études ont aussi comparé le Lévétiracétam au Phénobarbital comme l'étude rétrospective de Lee et al incluant des enfants de 1 mois à 15 ans et laissant supposer que le Lévétiracétam puisse être une alternative au Phénobarbital <sup>(96)</sup>.



b) Le lévétiracétam déjà bien utilisé dans les états de mal épileptiques chez l'adulte

De plus, concernant la population adulte, depuis les recommandations datant de 2018 de la Société de réanimation de langue française, la Société française de médecine d'urgence et le groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques, le Lévétiracétam est utilisé couramment en préhospitalier, dans les services d'urgences et dans les services de soins continus adultes selon le protocole en **Annexe 1** <sup>(97-99)</sup>.

c) L'arrivée du Brivaracétam dans les années à venir ?

Le Brivaracétam est une molécule ayant obtenu l'AMM en janvier 2016 en association avec d'autres antiépileptiques pour les patients de plus de 16 ans présentant une épilepsie partielle. Elle est autorisée chez les enfants de plus de 4 ans par l'USFDA.

Elle présente comme mécanisme d'action, le même que le Lévétiracétam, avec une action au niveau des molécules SV2A mais avec une meilleure affinité <sup>(100)</sup> et un passage de la barrière hémato-encéphalique plus rapide <sup>(101)</sup> pouvant présager d'une application dans l'épilepsie de l'enfant et les états de mal épileptiques.

Plusieurs études ont montré une efficacité chez les enfants de plus de 4 ans présentant une épilepsie focale mais les données sont insuffisantes pour les crises généralisées <sup>(102)</sup>. Le Brivaracétam a montré aussi une efficacité en association dans certains syndromes épileptiques comme le syndrome de Dravet, le syndrome de Lennox-Gastaut, la sclérose tubéreuse de Bourneville et le syndrome de West. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est l'hyperactivité motrice <sup>(103,104)</sup>.

## 5. Les limites de l'étude

Dans notre étude, nous avons pu inclure 84 EME dans le groupe PHE et 43 dans le groupe LEV pour un nombre de sujets nécessaires idéal souhaité de 50 épisodes par groupe. Le nombre de 50 par groupe a aussi été retrouvé dans l'étude de Nazir et al, une étude prospective randomisée comparant le Lévétiracétam, la Phénytoïne et l'Acide Valproïque avec la mise en évidence d'une absence de différence significative de récurrence à 24h et 1 semaine entre les trois molécules <sup>(105)</sup>.

Il s'agit d'un échantillon de petite taille rendant peut-être difficile l'extrapolation à des populations plus grandes mais l'effet multicentrique en limite les effets négatifs.

Les états de mal épileptiques inclus dans notre étude répondait à la nouvelle classification de l'ILAE 2015. Cependant nous avons choisi un seul T1 pour initier le traitement quel que soit le type de crise observé même si dans la pratique quotidienne, il est fréquent d'attendre plus longtemps pour initier la première thérapie en cas de crise focale. Le recueil se faisant de manière rétrospective, il n'était pas possible d'agir sur ce T1.

**Table 1. Operational dimensions with  $t_1$  indicating the time that emergency treatment of SE should be started and  $t_2$  indicating the time at which long-term consequences may be expected**

Type of SE	Operational dimension 1 Time ( $t_1$ ) when a seizure is likely to be prolonged leading to continuous seizure activity	Operational dimension 2 Time ( $t_2$ ) when a seizure may cause long-term consequences (including neuronal injury, neuronal death, alteration of neuronal networks and functional deficits)
Tonic-clonic SE	5 min	30 min
Focal SE with impaired consciousness	10 min	>60 min
Absence status epilepticus	10-15 min <sup>a</sup>	Unknown

<sup>a</sup> Evidence for the time frame is currently limited and more data may lead to modification.

**Figure 7 :** Définition opérationnelle des temps T1 et T2 de l'état de mal épileptique d'après l'ILAE 2015

SE = status epilepticus = état de mal épileptique

Il s'agit d'une étude rétrospective avec les limites que cela comporte et le faible niveau de preuve ; en effet, les études rétrospectives sont associées à un niveau de preuve scientifique de niveau 4 (le niveau 1 étant le plus haut et le niveau 4 le plus faible) et si des recommandations sont émises grâce à ce travail, elles seront de grade C (Grade A le plus haut et grade D le plus bas) <sup>(106)</sup>.

Nous souhaitons grâce à cette évaluation, modifier avec un début de résultat les différents protocoles d'urgence des enfants présentant un syndrome épileptique particulier. Malgré les faibles données, nous avons décidé d'actualiser ces protocoles avec l'inclusion du Lévétiracétam, et l'étude sera prolongée pour en étudier les conséquences.

Pour que les données soient les plus complètes possible, la réalisation du recueil a été réalisée sur place dans chaque centre hospitalier participant à l'étude par un même individu limitant les biais liés au recueil lui-même.

## CONCLUSION

Dans notre étude rétrospective multicentrique étudiant 151 états de mal épileptiques résistants aux Benzodiazépines chez 127 enfants de plus de 3 mois, le Lévétiracétam est non inférieur à la Fosphénytoïne avec de nombreux avantages comme la manipulation, la tolérance clinique, l'absence de nécessité de dosage plasmatique et la possibilité d'utilisation au long cours ce qui nous semble pertinent dans l'EME pédiatriques. Cette différence significative mise en évidence dans la population totale semble être confirmée chez les enfants présentant des orages de crises sans preuve statistique démontrée.

Concernant les syndromes épileptiques particuliers, nos données sont insuffisantes pour promouvoir le Lévétiracétam chez ces derniers en période aiguë mais étant déjà utilisé au long cours, d'autres essais seraient pertinents.

L'attention particulière portée aux enfants déjà traités par Lévétiracétam retrouve des résultats similaires à l'ensemble du groupe LEV, notamment il n'a pas été observé de majoration des effets indésirables.

De plus, les enfants du groupe Lévétiracétam sont dans la majorité des cas sortis au domicile avec du Lévétiracétam oral à la dose médiane de 30 mg/kg/j qu'ils aient un EME en contexte d'épilepsie maladie ou en cas d'EME symptomatique d'un évènement aigu (infectieux, traumatique ...). Il pourrait même devenir la molécule de référence dans le traitement au long cours après un EME fébrile dans les prochaines années.

D'autres études seraient cependant intéressantes sur une période plus longue et un échantillon plus grand.

VU et approuvé  
Strasbourg, le 12 Juin 2023  
Le Doyen de la Faculté de  
Médecine, Maternité et Sciences de la Santé  
Professeur Jean FERLA

Professeur Gérard LAISSE  
KIRCHGASSER  
MONTAUDO  
MONTAUDO  
MONTAUDO  
MONTAUDO  
MONTAUDO

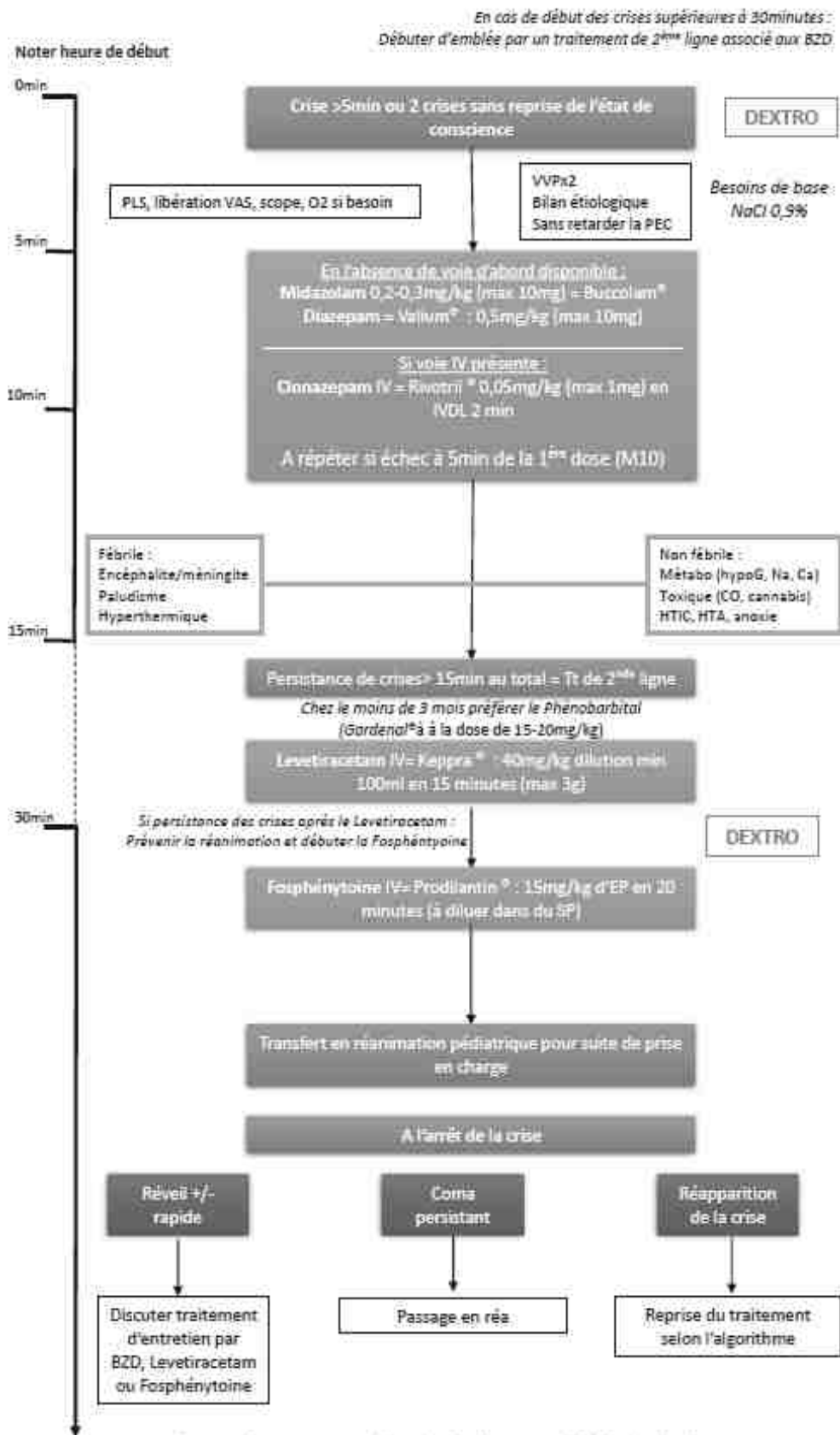
VU  
Strasbourg, le 6/9/23

Le président du jury de thèse

Professeur



*Annexe 2 : Algorithme de prise en charge de l'état de mal épileptique de l'enfant de plus de 3 mois (novembre 2021)*



## Annexe 3 : Critères diagnostiques du syndrome de LENNOX-GASTAUT, selon l'ILAE 2022

TABLE 9 Lennox-Gastaut syndrome

	Mandatory	Alerts	Exclusionary
Seizures	Tonic seizures (see text) In addition to tonic seizures, at least one additional seizure type must be present, which may include any of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atypical absences</li> <li>• Atonic</li> <li>• Myoclonic</li> <li>• Focal impaired awareness</li> <li>• Generalized tonic-clonic</li> <li>• Nonconvulsive status epilepticus</li> <li>• Epileptic spasms</li> </ul>		
EEG	Generalized slow spike-and-wave complexes of <2.5 Hz (or history of this finding on prior EEG) Generalized paroxysmal fast activity in sleep (or history of this finding on prior EEG)	Photoprovocative response at low frequency (considers CLN2 disease)	Persistent focal abnormalities without generalized spike-and-wave pattern
Age at onset	<18 years	>6 years	
Long-term outcome	Drug-resistant epilepsy Mild to profound intellectual disability		

An MRI is not required for diagnosis but is usually performed to evaluate for underlying etiology.

An ictal EEG is not required for diagnosis. However, it should be strongly considered in a child with alerts or with clinical features that may suggest epilepsy with myoclonic atonic seizures syndrome.

Syndrome in evolution: Approximately 50% of infants with a severe DEE, e.g., IESS or early infantile MIIL, evolve over time to Lennox-Gastaut syndrome.

Syndromes without laboratory confirmation: In resource-limited regions, at a minimum, an (interictal EEG) showing characteristic generalized slow spike-and-wave pattern during wakefulness is required for diagnosis.

Note: Alert criteria are absent in the vast majority of cases, but rarely can be seen. Their presence should result in caution in diagnosing the syndrome and consideration of other conditions.

Abbreviations: CLN2, cental lipoatrophy type 2; IESS, infantile epileptic spasms syndrome; EEG, electroencephalogram; EEG, electroencephalogram; MRI, magnetic resonance imaging.



## Annexe 4 : Critères diagnostiques du syndrome de DRAVET selon l'ILAE 2022.

TABLE 3 Diagnostic criteria for Dravet syndrome

	Mandatory	At least	Exclusionary
Seizures	Recurrent focal electro (benign) febrile and afebrile seizures (which often alternate sides from seizures to seizures), fixed to bilateral tonic clonic, and/or generalized tonic-clonic seizures	No history of prolonged seizures (>10 min) Lack of fever sensitivity as a seizure trigger	Epilepsy: status Early infantile ACN14 EIEE
EEG		Normal EEG background with no history of discharge after age 2 years	
Age at onset	≤ 20 months	≥ 2 months or ≤ 20 months	
Development at onset		Developmental delay at seizure onset	
Neurological exam		Focal neurological findings (other than Todd's paralysis)	
Imaging			MRI showing minimal focal lesion
Other testing, ie, genetics, and vitro		Lack of pathogenic SCN1A or other causal variant	
Course of illness	Drug resistant epilepsy (intractability)	Good efficacy with polypharmacy (valiates-levetiracetam including carbamazepine, ethosuximide, and phenytoin)	

*In AEE or (co) EEG required for diagnosis?*  
*An MRI is not required for diagnosis but is highly recommended to exclude other causes.*  
*An oral EEG is not required for diagnosis.*

**Usually resolving syndrome:** In children < 20 months who present with a prolonged focal, fixed or bilateral tonic-clonic seizure with fever, and no other underlying cause, the possibility of Dravet syndrome should be considered. Further covalent seizures (often with fever and prolonged tonic-clonic) will define a diagnosis of Dravet syndrome. A diagnosis would be considered appropriate in the setting of a pathogenic SCN1A variant.

**Syndrome without laboratory confirmation:** In resource limited regions, Dravet syndrome can be diagnosed in children without AEE who meet all other clinical, intractability and exclusionary criteria, without EEG, MRI, and genetic testing.

**Annexe 5** : Tableau de revue de la littérature des essais pédiatriques concernant l'utilisation du Lévétiracétam dans les états de mal épileptiques pédiatriques depuis l'AMM du lévétiracétam IV en France. F = fille, G = garçon, Gnl = généralisée, Foc = focale, Mal = maladie, Ant = antérieure, ATE = antiépileptique, ttt = traitement, CGTC = crise généralisée tonico-clonique, moy = moyenne, LEV = lévétiracétam, PHE = phénytoïne, VPA = acide valproïque, Majo = majorité, nbre = nombre, BZD = benzodiazépine, DIA = diazépam, diff = différence, sem = semaine, Hosp = hospitalisation, épi = épilepsie, IOT = intubation orotrachéale, ARS = orage, CSE = EME généralisé, EI = effets indésirables

	Essai	Nbre enfant	Age	Sexe	Mal ant.	Crises	Durée crises	Dose LEV	Critère primaire	Critère secondaire
Isiguder and al LEV VS VPA 2016		78	31 mois (médiane) (1-176 mois)	F= 48.7% G = 51.3%	25.6%	ILAE 2015 Gnl 91% Foc 9%	75 min	20 mg/kg	Pas de diff significative	Absence EI LEV VS 12.5% VPA (foie) Absence diff taux mortalité Absence diff durée hôspit USC
Nuzhat Noreen and al LEV VS PHE 2019	Essai randomisé Contrôlé Ouvert	600	Majo < 5 ans Moy 3.5 1 mois – 14 ans	Plus garçon LEV	17%	> 30 min et après échec 2 BZD (DIA)  CGTC	25,11 LEV 23.88 PHE	40 mg/kg (max 500)	LEV more effective	No diff safety
Mudaşir Nazir and al LEV VS PHE VS VPA 2020	Prospectif	150	2 mois – 16 ans Moy 5.17 PHA Moy 4.98 LEV Moy 4.45 VPA	Plus garçon 2/3-1/3		ILAE 2015 CGTC ou Focale motrice		25 mg/kg puis 25 mg/kg/j	Pas de diff significative de récurrence à 24h	Pas de diff significative récurrence à 1 semaine  Retour conscience et récurrence à 3 mois significative mieux VPA
Vinayagamothy Vignesh and al LEV, VPA et PHE 2020	Essai Contrôlé Randomisé Double-aveugle	110	3-12 mois	50-50		ILAE 2015 Généralisée ou focale Gnl > Foc	10 min avant ttt (échec 1 BZD)	20 mg/kg	Pas de diff de contrôle 15 min après fin de perf (moy 3 min)	Efficacité drogue additionnelle > PHE Hosp USC plus faible pour PHE

Besji and al LEV VS PHE 2020	Evaluation rétrospective	227	1m-18 ans Age médian 5.1 ans	56- 43%	65%	ILAE 2015 Orage > 3 crises en 24h  Gnl > Foc  CSE ARS	15 min avant ttt	31.9 mg/kg (20-60)	Efficacy (absence ttt additionnel et pas de récidive dans les 12hLEV > PHE CSE	Absence diff significative pour orages  TTT 3 <sup>ème</sup> ligne > pour PHE  Pas de diff taux d'efficacité EI > PHE
Köle and al LEV VS PHE 2022	Evaluation rétrospective	185	1m-18 ans	54.1- 45.9%	71% PHE  83.5% LEV	ILAE 2015 Orage : > 3 crises en 24 h  CSE ARS  Gnl > Foc		20-60 mg/kg (30.9)	Pas de diff significative de taux de cessation et taux de récidive dans les 24h	Epi active ou < 36 mois = FDR récurrence
ESETT Chamberlain and al LEV, PHE et VPA 2020	Essai randomisé contrôlé double- aveugle <u>multicentrique</u>	462 dont 225 enfants	Adulte et enfant > 2 ans  Moyenne enfant 6.1 ans	55- 45%	66%	CSE		60 mg/kg	Absence de récidive après 60 min = pas de diff	Efficacité similaire  Safety non différente  Taux d'IOT > PHE
Lee and al LEV vs PHB 2015	Evaluation rétrospective	88	1 mois – 15 ans	G > F		ARS <u>SE_Foc &gt; Gnl</u>	T° = 33%	20-30 mg/kg Puis 0- 15mg/kg/12h	Absence diff significative ARS et SE efficacité	Efficacité > ARS vs SE pour Lev VS inverse pour PHB Tolérance <u>non</u> diff

Handral and al LEV vs PHE 2020	Essai randomisé contrôlé ouvert	198 > 175	1 mois – 18 ans	G > F		> 30 min et déf opératoire	30.6 LEV 27.5 PHE	30 mg/kg	Pas de diff. significative efficacité (arrêt après perf et pas de récidive 48h)	Pas de diff. tolérance/EI
CONCEPT DALZIEL and al LEV vs PHE 2019	Essai randomisé contrôlé multicentrique ouvert	234	3 mois – 16 ans Préq < 5 ans	G = F	25% ATCD EME ATE 19%	CSE		40 mg/kg (max 3g)	Pas de diff. significative arrêt à 5 min > LEV <u>don</u> sup PHE	Pas de diff. significative arrêt à 2h, EI, USC, évolution M1 ou M2
ECLIPSE Witté and al LEV vs PHE 2019	Essai randomisé contrôlé multicentrique ouvert	404	6 mois – 18 ans Médian 2.7	G = F		CSE CGTC > Clonique G > clonique F	T* = 40- 43%	40 mg/kg (max 2.5g)	Pas de diff. significative temps d'efficacité clinique	Pas de diff : nécessité autre ATE, IOT, USC/réa, EI sévere dont le débts
Wani and al LEV vs PHE 2019	Prospectif Randomisé	104	1 mois – 12 ans Moy 4 ans	G > F	17.3% prise ant	S(n) > Foc	T* = 51%	40 mg/kg	Pas de diff. significative pour temps de contrôle (G.02 LEV et 5.65 PHE)	Contrôle à 24h > chez LEV Pas de diff récurrence première H Récurrence dans les 24h > PHE Absence EI 2 Groupes Pas de diff sur nécessité autre ATE

# Bibliographie

1. Wang S, Wu X, Xue T, Song Z, Tan X, Sun X, et al. Efficacy and safety of levetiracetam versus valproate in patients with established status epilepticus: A systematic review and meta-analysis. *Février 2023*
2. Neligan A, Noyce AJ, Gosavi TD, Shorvon SD, Köhler S, Walker MC. Change in Mortality of Generalized Convulsive Status Epilepticus in High-Income Countries Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 1 août 2019;76(8):897-905.
3. Schnier C, Chin RF. Mortality in children with epilepsy: Cohort study using the clinical practice research datalink. *Seizure.* juill 2023;109:77-82.
4. Jindal M, Neligan A, Rajakulendran S. Early and established status epilepticus: The impact of timing of intervention, treatment escalation and dosing on outcome. *Seizure Eur J Epilepsy.* 1 oct 2023;111:98-102.
5. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus-Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia.* oct 2015;56(10):1515-23.
6. Zimmern V, Korff C. Status Epilepticus in Children. *J Clin Neurophysiol.* sept 2020;37(5):429.
7. Riviello JJ, Ashwal S, Hirtz D, Glauser T, Ballaban-Gil K, Kelley K, et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 14 nov 2006;67(9):1542-50.
8. Zhang Y, Liu Y, Liao Q, Liu Z. Preferential Antiseizure Medications in Pediatric Patients with Convulsive Status Epilepticus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clin Drug Investig.* janv 2021;41(1):1-17.
9. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr.* 2016;16(1):48-61.
10. Fernández IS, Goodkin HP, Scott RC. Pathophysiology of convulsive status epilepticus. *Seizure.* mai 2019;68:16-21.
11. Tirupathi S, McMenamin JB, Webb DW. Analysis of factors influencing admission to intensive care following convulsive status epilepticus in children. *Seizure.* 1 nov 2009;18(9):630-3.

12. Hall EA, Wheless JW, Phelps SJ. Status Epilepticus: The Slow and Agonizing Death of Phenytoin. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT*. 2020;25(1):4-6.
13. Howard P, Remi J, Remi C, Charlesworth S, Whalley H, Bhatia R, et al. Levetiracetam. *J Pain Symptom Manage*. oct 2018;56(4):645-9.
14. Hakami T. Neuropharmacology of Antiseizure Drugs. *Neuropsychopharmacol Rep*. sept 2021;41(3):336-51.
15. Patocka J, Wu Q, Nepovimova E, Kuca K. Phenytoin - An anti-seizure drug: Overview of its chemistry, pharmacology and toxicology. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*. août 2020;142:111393.
16. Singh A, Stredny CM, Loddenkemper T. Pharmacotherapy for Pediatric Convulsive Status Epilepticus. *CNS Drugs*. janv 2020;34(1):47-63.
17. VIDAL. Phénytoïne : substance active à effet thérapeutique.
18. VIDAL. Lévetiracétam : substance active à effet thérapeutique.
19. Treadwell JR, Kessler SK, Wu M, Abend NS, Massey SL, Tsou AY. Pharmacologic and Dietary Treatments for Epilepsies in Children Aged 1-36 Months: A Systematic Review. *Neurology*. 3 janv 2023;100(1):e16-27.
20. Zaccara G, Giorgi FS, Amantini A, Giannasi G, Campostrini R, Giovannelli F, et al. Why we prefer levetiracetam over phenytoin for treatment of status epilepticus. *Acta Neurol Scand*. juin 2018;137(6):618-22.
21. Lang N, Esser W, Evers S, Kellinghaus C, Nguento A, Schlegel U, et al. Intravenous levetiracetam in clinical practice--Results from an independent registry. *Seizure*. juill 2015;29:109-13.
22. Sánchez Fernández I, Gaínza-Lein M, Lamb N, Loddenkemper T. Meta-analysis and cost-effectiveness of second-line antiepileptic drugs for status epilepticus. *Neurology*. 14 mai 2019;92(20):e2339-48.
23. Lyttle MD, Rainford NEA, Gamble C, Messahel S, Humphreys A, Hickey H, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (ECLIPSE): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 25 mai 2019;393(10186):2125-34.
24. Dalziel SR, Borland ML, Furyk J, Bonisch M, Neutze J, Donath S, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of convulsive status epilepticus in children (ConSEPT): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*. 25 mai 2019;393(10186):2135-45.
25. Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, Elm J, Holsti M, Babcock L, et al. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 11 avr 2020;395(10231):1217-24.

26. Cook R, Davidson P, Martin R. Levetiracetam is a useful alternative to phenytoin for epileptic seizures in children. *BMJ*. 11 nov 2019;367:l5464.
27. Sathe AG, Mishra U, Ivaturi V, Brundage RC, Cloyd JC, Elm JJ, et al. Early Exposure of Fosphenytoin, Levetiracetam, and Valproic Acid After High-Dose Intravenous Administration in Young Children With Benzodiazepine-Refractory Status Epilepticus. *J Clin Pharmacol*. juin 2021;61(6):763-8.
28. Cock HR, Coles LD, Elm J, Silbergleit R, Chamberlain JM, Cloyd JC, et al. Lessons from the Established Status Epilepticus Treatment Trial. *Epilepsy Behav*. déc 2019;101(Pt B):106296.
29. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, Barsan W, Cloyd J, Lowenstein D, et al. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med*. 28 nov 2019;381(22):2103-13.
30. Appleton RE. Second-line anticonvulsants for paediatric convulsive status epilepticus. *The Lancet*. 11 avr 2020;395(10231):1172-3.
31. Becker LL, Gratopp A, Prager C, Elger CE, Kaindl AM. Treatment of pediatric convulsive status epilepticus. *Front Neurol*. 29 juin 2023;14:1175370.
32. Silbergleit R, Elm JJ. Levetiracetam no better than phenytoin in children with convulsive status epilepticus. *Lancet Lond Engl*. 25 mai 2019;393(10186):2101-2.
33. Dalrymple RA. Phenytoin and levetiracetam are equally effective second-line treatments for status epilepticus. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. oct 2020;105(5):319-20.
34. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivar Behav Res*. mai 2011;46(3):399-424.
35. Pc A, Ea S. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med [Internet]*. 12 oct 2015 [cité 12 août 2023];34(28). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26238958/>
36. Goodrich B, Gabry J, Ali I & Brilleman S. (2020). *rstanarm: Bayesian applied regression modeling via Stan*. R package version 2.21.1 <https://mc-stan.org/rstanarm>.
37. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmshurst JM, Specchio N, Riney K, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. juin 2022;63(6):1349-97.
38. Catterall WA. Dravet Syndrome: A Sodium Channel Interneuronopathy. *Curr Opin Physiol*. avr 2018;2:42-50.
39. Mitchell C, Chatterton Dickson L, Ramsay A, Mesalles-Naranjo O, Leonard P, Brand C, et al. Epidemiology and outcome of status epilepticus in children: a Scottish population cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2021;63(9):1075-84.



40. Newton CR. Epidemiology of status epilepticus in children. *Dev Med Child Neurol.* 2021;63(9):1011-1011.
41. Soto-Insuga V, González-Alguacil E, García-Peñas JJ. Estado epiléptico pediátrico. *Rev Neurol.* 16 oct 2022;75(8):225-38.
42. Handral A, Veerappa BG, Gowda VK, Shivappa SK, Benakappa N, Benakappa A. Levetiracetam versus Fosphenytoin in Pediatric Convulsive Status Epilepticus: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr Neurosci.* 2020;15(3):252-6.
43. İşgüder R, Güzel O, Ceylan G, Yılmaz Ü, Ağın H. A Comparison of Intravenous Levetiracetam and Valproate for the Treatment of Refractory Status Epilepticus in Children. *J Child Neurol.* août 2016;31(9):1120-6.
44. Khongkhatithum C, Thampratankul L, Wiwattanadittakul N, Visudtibhan A. Intravenous levetiracetam in Thai children and adolescents with status epilepticus and acute repetitive seizures. *Eur J Paediatr Neurol.* 1 juill 2015;19(4):429-34.
45. Noureen N, Khan S, Khursheed A, Iqbal I, Maryam M, Sharib SM, et al. Clinical Efficacy and Safety of Injectable Levetiracetam Versus Phenytoin as Second-Line Therapy in the Management of Generalized Convulsive Status Epilepticus in Children: An Open-Label Randomized Controlled Trial. *J Clin Neurol Seoul Korea.* oct 2019;15(4):468-72.
46. Li L, Zhang Y, Jia L, Jia D, Faramand A, Chong W, et al. Levetiracetam versus phenytoin for the treatment of established status epilepticus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Seizure.* mai 2020;78:43-8.
47. Abdelgadir I, Hamud A, Kadri A, Akram S, Pullattayil A, Akobeng AK, et al. Levetiracetam for convulsive status epilepticus in childhood: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 15 oct 2020;archdischild-2020-319573.
48. Angurana SK, Suthar R. Efficacy and Safety of Levetiracetam vs. Phenytoin as Second Line Antiseizure Medication for Pediatric Convulsive Status Epilepticus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Trop Pediatr.* 17 mai 2021;67(2):fmab014.
49. Long B, Gottlieb M. Levetiracetam compared with phenytoin or fosphenytoin in benzodiazepine-refractory pediatric status epilepticus. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med.* janv 2022;29(1):125-7.
50. Klowak JA, Hewitt M, Catenacci V, Duffett M, Rochweg B, Jones K, et al. Levetiracetam Versus Phenytoin or Fosphenytoin for Second-Line Treatment of Pediatric Status Epilepticus: A Meta-Analysis. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* 1 sept 2021;22(9):e480-91.
51. AlMulihi QA, AlMuhanna FA, AlMuhanna MA, AlSultan EA. Comparison of Safety and Effectiveness between Levetiracetam and Phenytoin in the Treatment of Pediatric Status Epilepticus: A Meta- Analysis. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2023;22(5):745-51.

52. Yi ZM, Zhong XL, Wang ML, Zhang Y, Zhai SD. Efficacy, Safety, and Economics of Intravenous Levetiracetam for Status Epilepticus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2020;11:751.
53. Gámez-Leyva G, Aristín JL, Fernández E, Pascual J. Experience with intravenous levetiracetam in status epilepticus: a retrospective case series. *CNS Drugs.* nov 2009;23(11):983-7.
54. Chegondi M, Garland MM, Sendi P, Jayakar AR, Totapally BR. Course and Outcome of Children with Convulsive Status Epilepticus Admitted to a Pediatric Intensive Care Unit. *Cureus.* 16 avr 2019;11(4):e4471.
55. Furyk JS, George S, Phillips N, Emeto TI, Watt K, O'Brien S, et al. Status Epilepticus Australasian Registry for Children: A pilot prospective, observational, cohort study of paediatric status epilepticus. *Emerg Med Australas EMA.* oct 2022;34(5):801-7.
56. Meyer S, Langer J, Poryo M, Bay JG, Wagenpfeil S, Heinrich B, et al. Epileptic Status in a PEDiatric cohort (ESPED) requiring intensive care treatment: A multicenter, national, two-year prospective surveillance study. *Epilepsia Open.* juin 2023;8(2):411-24.
57. Sasidaran K, Singhi S, Singhi P. Management of acute seizure and status epilepticus in pediatric emergency. *Indian J Pediatr.* avr 2012;79(4):510-7.
58. Au CC, Branco RG, Tasker RC. Management protocols for status epilepticus in the pediatric emergency room: systematic review article. *J Pediatr (Rio J).* déc 2017;93 Suppl 1:84-94.
59. Crawshaw AA, Cock HR. Medical management of status epilepticus: Emergency room to intensive care unit. *Seizure.* févr 2020;75:145-52.
60. Abend NS, Loddenkemper T. Pediatric Status Epilepticus Management. *Curr Opin Pediatr.* déc 2014;26(6):668-74.
61. Raj D, Gulati S, Lodha R. Status epilepticus. *Indian J Pediatr.* févr 2011;78(2):219-26.
62. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia.* janv 1999;40(1):120-2.
63. Trinka E, Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure.* janv 2017;44:65-73.
64. Tasker RC. Status epilepticus in children. *Curr Opin Pediatr.* déc 2014;26(6):653-4.
65. Jafarpour S, Hirsch LJ, Gaínza-Lein M, Kellinghaus C, Detyniecki K. Seizure cluster: Definition, prevalence, consequences, and management. *Seizure - Eur J Epilepsy.* 1 mai 2019;68:9-15.
66. Jafarpour S, Fong MWK, Detyniecki K, Khan A, Jackson-Shaheed E, Wang X, et al. Prevalence and Predictors of Seizure Clusters in Pediatric Patients With Epilepsy: The Harvard-Yale Pediatric Seizure Cluster Study. *Pediatr Neurol.* déc 2022;137:22-9.

67. Chung S, Szaflarski JP, Choi EJ, Wilson JC, Kharawala S, Kaur G, et al. A systematic review of seizure clusters: Prevalence, risk factors, burden of disease and treatment patterns. *Epilepsy Res.* 1 nov 2021;177:106748.
68. Penovich PE, Glauser T. Seizure clusters: Practical aspects and clinical strategies to care for patients in the community. *Epilepsia.* sept 2022;63 Suppl 1(Suppl 1):S3-5.
69. Becker DA, Wheless JW, Sirven J, Tatum WO, Rabinowicz AL, Carrazana E. Treatment of Seizure Clusters in Epilepsy: A Narrative Review on Rescue Therapies. *Neurol Ther.* 21 juin 2023;
70. Sharawat IK, Ramachandran A, Kumar V, Elwadhi A, Tomar A, Panda PK. Efficacy of a pre-specified timeline-based treatment protocol in children with acute repetitive seizures or seizure clusters. *J Neurosci Rural Pract.* 3 mai 2023;14(2):264-71.
71. Reiter PD, Huff AD, Knupp KG, Valuck RJ. Intravenous Levetiracetam in the Management of Acute Seizures in Children. *Pediatr Neurol.* 1 août 2010;43(2):117-21.
72. Nuñez P, Hansen J, Aprea V, Álvarez Ricciardi MB, Oviedo S, Fustiñana A, et al. Management of status epilepticus in childhood: a survey conducted at pediatric hospitals in the City of Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr.* 1 avr 2023;121(2):e202202696.
73. Goraya JS, Khurana DS, Valencia I, Melvin JJ, Cruz M, Legido A, et al. Intravenous levetiracetam in children with epilepsy. *Pediatr Neurol.* mars 2008;38(3):177-80.
74. Köle MT, Sager SG, Zeynel H, Çağ Y, Akın Y. Efficacy of intravenous levetiracetam versus phenytoin in convulsive status epilepticus and acute repetitive seizures in children. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* juill 2022;38(7):1357-64.
75. Besli GE, Yuksel Karatoprak E, Yilmaz S. Efficacy and safety profile of intravenous levetiracetam versus phenytoin in convulsive status epilepticus and acute repetitive seizures in children. *Epilepsy Behav EB.* oct 2020;111:107289.
76. Wani G, Imran A, Dhawan N, Gupta A, Giri JI. Levetiracetam versus phenytoin in children with status epilepticus. *J Fam Med Prim Care.* 31 oct 2019;8(10):3367-71.
77. Kirmani BF, Crisp ED, Kayani S, Rajab H. Role of Intravenous Levetiracetam in Acute Seizure Management of Children. *Pediatr Neurol.* 1 juill 2009;41(1):37-9.
78. McTague A, Kneen R, Kumar R, Spinty S, R. Appleton. Intravenous levetiracetam in acute repetitive seizures and status epilepticus in children: experience from a children's hospital. *Seizure.* sept 2012;21(7):529-34.
79. Srivastava K, Bhartiya S, Gavli V, Patil R, Rajadhyaksha S. Efficacy, Tolerability and Serum Phenytoin Levels after Intravenous Fosphenytoin Loading Dose in Children with Status Epilepticus. *Indian Pediatr.* 15 mars 2020;57(3):218-21.
80. Vignesh V, Rameshkumar R, Mahadevan S. Comparison of Phenytoin, Valproate and Levetiracetam in Pediatric Convulsive Status Epilepticus: A Randomized Double-blind Controlled Clinical Trial. *Indian Pediatr.* 15 mars 2020;57(3):222-7.

81. Tokumoto S, Nishiyama M, Yamaguchi H, Tomioka K, Ishida Y, Toyoshima D, et al. Prognostic effects of treatment protocols for febrile convulsive status epilepticus in children. *BMC Neurol.* 5 mars 2022;22(1):77.
82. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape.* déc 2007;9(4):353-412.
83. ANSM. Information de sécurité - Valproate et dérivés : risque potenti.
84. Incecik F, Horoz OO, Herguner OM, Yıldızdas D, Besen S, Tolunay I, et al. Intravenous levetiracetam in critically ill children. *Ann Indian Acad Neurol.* 2016;19(1):79-82.
85. Abend NS, Monk HM, Licht DJ, Dlugos DJ. Intravenous levetiracetam in critically ill children with status epilepticus or acute repetitive seizures. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* juill 2009;10(4):505-10.
86. Abend NS, Dlugos DJ. Treatment of refractory status epilepticus: literature review and a proposed protocol. *Pediatr Neurol.* juin 2008;38(6):377-90.
87. Kim HJ, Kim SH, Kang HC, Lee JS, Chung HJ, Kim HD. Adjunctive levetiracetam treatment in pediatric Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr Neurol.* oct 2014;51(4):527-31.
88. De Los Reyes EC, Sharp GB, Williams JP, Hale SE. Levetiracetam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr Neurol.* avr 2004;30(4):254-6.
89. Farzi MA. Successful Treatment of Patient with Lennox-Gastaut Syndrome with Combination of Levetiracetam, Lamotrigine and Valproate after Failure of Corpus Callosotomy. *J Epilepsy Res.* juin 2022;12(1):36-8.
90. Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, Moshé SL, Nunes ML, Plouin P, et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia.* 2021;62(3):615-28.
91. Shellhaas RA. Neonatal seizures reach the mainstream: The ILAE classification of seizures in the neonate. *Epilepsia.* mars 2021;62(3):629-31.
92. Tsuchida TN, Wusthoff CJ, Shellhaas RA, Abend NS, Hahn CD, Sullivan JE, et al. American clinical neurophysiology society standardized EEG terminology and categorization for the description of continuous EEG monitoring in neonates: report of the American Clinical Neurophysiology Society critical care monitoring committee. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* avr 2013;30(2):161-73.
93. Bättig L, Dünner C, Cserpan D, Rügger A, Hagmann C, Schmitt B, et al. Levetiracetam versus Phenobarbital for Neonatal Seizures: A Retrospective Cohort Study. *Pediatr Neurol.* janv 2023;138:62-70.
94. Venkatesan C, Young S, Schapiro M, Thomas C. Levetiracetam for the Treatment of Seizures in Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *J Child Neurol.* févr 2017;32(2):210-4.

95. Farmania R, Garg D, Sharma S. Status Epilepticus in Neonates and Infants. *Ann Indian Acad Neurol.* 2020;23(6):747-54.
96. Ahrens S, Ream MA, Slaughter LA. Status Epilepticus in the Neonate: Updates in Treatment Strategies. *Curr Treat Options Neurol.* 18 févr 2019;21(2):8.
97. Lee YJ, Yum MS, Kim EH, Ko TS. Intravenous levetiracetam versus phenobarbital in children with status epilepticus or acute repetitive seizures. *Korean J Pediatr.* janv 2016;59(1):35-9.
98. Outin H, Guèye P, Alvarez V, Auvin S, Clair B, Convers P, et al. Prise en charge des états de mal épileptiques en préhospitalier, en structure d'urgence et en réanimation dans les 48 premières heures (à l'exclusion du nouveau-né et du nourrisson). *Médecine Intensive Réanimation* 30 juillet 2020
99. Meierkord H, Boon P, Engelsen B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol.* mars 2010;17(3):348-55.
100. Tripathi M, Vibha D, Choudhary N, Prasad K, Srivastava MVP, Bhatia R, et al. Management of refractory status epilepticus at a tertiary care centre in a developing country. *Seizure.* mars 2010;19(2):109-11.
101. Gowda VK, Nagarajan B, Shivappa SK, Benakappa N. Effectiveness and Safety of Brivaracetam in Children. *Indian J Pediatr.* 1 mai 2021;88(5):506-506.
102. Nicolas JM, Hannestad J, Holden D, Kervyn S, Nabulsi N, Tytgat D, et al. Brivaracetam, a selective high-affinity synaptic vesicle protein 2A (SV2A) ligand with preclinical evidence of high brain permeability and fast onset of action. *Epilepsia.* févr 2016;57(2):201-9.
103. Verrotti A, Grasso EA, Cacciatore M, Matricardi S, Striano P. Potential role of brivaracetam in pediatric epilepsy. *Acta Neurol Scand.* janv 2021;143(1):19-26.
104. Liu E, Dilley D, McDonough B, Stockis A, Daniels T. Safety and Tolerability of Adjunctive Brivaracetam in Pediatric Patients < 16 Years with Epilepsy: An Open-Label Trial. *Paediatr Drugs.* août 2019;21(4):291-301.
105. Nissenkorn A, Tzadok M, Bar-Yosef O, Ben-Zeev B. Treatment with brivaracetam in children - The experience of a pediatric epilepsy center. *Epilepsy Behav EB.* déc 2019;101(Pt A):106541.
106. Nazir M, Tarray RA, Asimi R, Syed WA. Comparative Efficacy of IV Phenytoin, IV Valproate, and IV Levetiracetam in Childhood Status Epilepticus. *J Epilepsy Res.* déc 2020;10(2):69-73.
107. Haute Autorité de Santé. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique - État des lieux.

---

**RESUME :**

**Introduction :** Plusieurs études récentes ont montré la place importante du Lévétiracétam dans l'état de mal épileptique (EME) de l'enfant, avec une bonne tolérance et une facilité d'utilisation. Nous avons mis à jour dans certains centres hospitaliers alsaciens le protocole d'EME avec introduction du Lévétiracétam IV après échec des Benzodiazépines.

**Matériel et méthode :** Nous avons inclus les enfants âgés de plus de 3 mois dans plusieurs centres régionaux (CHU de Strasbourg, CH de Mulhouse et CH de Haguenau) ayant présenté un EME entre novembre 2019 et mai 2023. Nous avons séparé les patients ayant bénéficié en 2<sup>ème</sup> intention du Lévétiracétam IV (introduit entre novembre 2021 et mai 2023) et de la Fosphénytoïne IV ainsi que les orages de crises. Durant la période de novembre 2019 à octobre 2021 inclus, nous avons pu inclure uniquement des patients dans le groupe Fosphénytoïne (PHE) (en raison du protocole en vigueur durant cette durée), les patients du groupe Lévétiracétam (LEV) ont été inclus à partir de la période de novembre 2021 ou plus tard en fonction de la date d'application du nouveau protocole.

**Résultats :** Dans cette étude rétrospective, 151 épisodes d'EME concernant 127 enfants ont pu être inclus, 102 dans le groupe Fosphénytoïne (PHE 67%) et 49 dans le groupe Lévétiracétam (LEV 43%). L'âge médian au moment de l'EME était de 39 mois (34,8 mois pour LEV et 44,4 mois pour PHE). Un antécédent d'EME était présent dans 40% des cas (39% chez PHE et 43% chez LEV), un diagnostic d'antécédent de maladie épileptique au moment de l'état de mal est retrouvé dans 52% des cas (55% pour PHE et 47% pour LEV).

L'analyse statistique réalisée sur 127 premiers épisodes d'EME sur la période retrouve un arrêt des crises significativement plus important pour le groupe LEV (69,6% chez les patients LEV et 53,2% chez les patients PHE), une durée d'hospitalisation significativement plus courte pour LEV et une moindre proportion d'hospitalisation en USC pour LEV. La survenue d'un effet indésirable n'est pas significativement différente entre les deux groupes.

Les orages de crises concernaient 46 patients (34 épisodes dans le groupe PHE et 12 dans le groupe LEV). Pour les orages de crises, l'efficacité est atteinte chez 50% des patients (6/12) LEV et 32,3% des patients (11/34) PHE.

**Conclusion :** Le Lévétiracétam est significativement non-inférieur à la Fosphénytoïne chez les patients de plus de 3 mois présentant un EME réfractaire aux Benzodiazépines avec de nombreux avantages comme la manipulation et la possibilité d'utilisation au long cours ce qui nous semble pertinent dans l'EME de l'enfant. D'autres études seraient cependant intéressantes sur une période plus longue et un échantillon plus grand.

---

Rubrique de classement : Pédiatrie

---

Mots-clés : état de mal épileptique, enfant, Lévétiracétam, épilepsie, Fosphénytoïne

---

Président :

Pr LAUGEL Vincent, Professeur universitaire - Praticien hospitalier

Directrice :

Dr Sarah BAER, Chef de Clinique universitaire – Assistant hospitalier

Assesseurs :

Dr DE MELO Charlie, Praticien hospitalier

Dr DE SAINT MARTIN Anne, Praticien hospitalier

Dr LOMBARD Marie-Ange, Praticien hospitalier

---

Adresse de l'auteur :

[armelle.hornard@chru-strasbourg.fr](mailto:armelle.hornard@chru-strasbourg.fr)

---

## DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Document, avec signature originale, devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : HUGONIE Prénom : Arabella

Ayant été (bénéficiaire) ou en méappropriation ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit eût constitué d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1991 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

Ayant été averti(e) que le président de l'Université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat à la quelle saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité ou de la thèse de médecine sera automatiquement annulée, sans la carte de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'Université

Je m'engage sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents écrits ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brevues citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que s'ensuivent en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète*

Signature originale: [Signature]

à Strasbourg le 5 juin 2023

**Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.**