



**HAL**  
open science

# **Risque d'urgence neurologique grave et curable parmi les enfants présentant une crise d'épilepsie en contexte fébrile : un exemple d'utilisation des dossiers médicaux informatisés des urgences pour la recherche clinique**

Romain Guedj

## ► To cite this version:

Romain Guedj. Risque d'urgence neurologique grave et curable parmi les enfants présentant une crise d'épilepsie en contexte fébrile : un exemple d'utilisation des dossiers médicaux informatisés des urgences pour la recherche clinique. Santé publique et épidémiologie. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2017. Français. <NNT : 2017PA066005>. <tel-01541461>

**HAL Id: tel-01541461**

**<https://theses.hal.science/tel-01541461v1>**

Submitted on 19 Jun 2017

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

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



HAL Authorization

**THÈSE DE DOCTORAT DE  
L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE**

Spécialité  
Épidémiologie clinique

École doctorale 393  
École doctorale Pierre Louis de santé publique :  
Épidémiologie et Sciences de l'Information Biomédicale  
Présentée par

M. Romain GUEDJ

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE**

Sujet de la thèse :

Risque d'urgence neurologique grave et curable parmi les enfants présentant une crise  
d'épilepsie en contexte fébrile : *Un exemple d'utilisation des dossiers médicaux informatisés  
des urgences pour la recherche clinique*

soutenue le 05 Janvier 2017

devant le jury composé de :

M. Ricardo Carbajal, Directeur de thèse

Mme Christèle Gras-le-Guen et M. François Dubos, Rapporteurs

Mme Marie-Christine Jaulent et Mme Rima Nabbout, Examineurs



## **Remerciements**

### **À Monsieur le Professeur Carbajal :**

Merci pour tout, depuis le début. Merci pour votre accompagnement tout au long de cette thèse ainsi que tout au long de mon parcours professionnel. Votre perspicacité scientifique, votre disponibilité, mais plus que tout, la gestion si humaine de votre équipe, sont une source d'inspiration majeure. Merci.

### **Aux membres du jury, Madame Christèle Gras-Leguen, Monsieur François Dubos, Madame Marie Christine Jaulent et Madame Rima Nabbout :**

Merci de me faire l'honneur de lire mon travail. Je tiens à vous exprimer ma reconnaissance pour le temps accordé à cette lecture.

### **À tous les membres de l'unité INSERM U1153 et l'équipe EPOPé :**

Merci à tous pour votre accueil et vos précieux conseils.

Merci aux différents investigateurs et intervenants de chaque centre sans qui ce travail n'aurait pas été réalisable :

Hôpital Trousseau : **Dr. François Chalard, Dr Baptiste Morel, et Dr Solène Loschi**

Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil : **Dr. Sandra Biscardi**

Hôpital Jean Verdier : **Dr. Than-van Trieu**

Hôpital Robert Debré : **Dr. François Angoulvant et Dr. Luigi Titomanlio**

Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy : **Dr Béatrice Pellegrino et Dr. Nicolas Simon**

Centre Hospitalier de Versailles : **Dr. Oussama Charara**

Centre Hospitalier Lagny-Marne la vallée : **Dr. Gisèle Nissack**

### **À Guigoz, le Groupe de Pédiatrie Générale et le Groupe de Recherches Epidémiologiques en Pédiatrie :**

Merci de m'avoir accordé le prix de Recherche Clinique liée à la pédiatrie générale en 2011-2012 afin de soutenir ce projet.

### **À Quantmetry et à son PDG et fondateur Jérémy Harroch**

Merci pour l'aide apportée. Je suis très heureux d'avoir connu Quantmetry à ses débuts.

**À Hélène et Colin,**

Merci pour le temps et l'énergie que vous avez consacrés à ce travail. Cette thèse n'aurait pas vu le jour sans vous, merci !

**À Emilie,**

Merci pour ta disponibilité et pour ces longues discussions concernant nos thèses respectives.

**À Tifenn et Julien Denis,**

Merci d'avoir participé aux travaux de cette thèse. Votre aide a été essentielle à sa réalisation.

**À tous mes collègues et amis des urgences de l'hôpital Trousseau : Nathalie, Pauline, Claire, Cécile A. et Cécile L., Solène, Christelle, Thibaut, Samuel, Christophe, Jean Baptiste, Habib, Laurence, Hélène, Anne-Lise, Dom, Lucie, Cécile P., Véra, Christine et Anne (et leur bureau toujours ouvert), les équipes infirmières et aides soignantes, Mickaël et Mme Mahiquès, mais aussi tous ceux que j'oublie sans doute,**

Vous avez tous contribué à cette thèse. Votre soutien, mais surtout votre présence au quotidien, m'ont permis de passer trois belles années en votre compagnie. Quelle chance de travailler avec chacun de vous.

*À mes parents, Alain et Hélène, pour leur présence sans faille,*

*À Fabien, mon frère, et à Raphaëlle. Et aussi à Lila. Pour être là, toujours,*

*À mes grands-parents, Max et Lili, et à ma famille,*

*À mes beaux-parents, Gérard et Béatrice, et à ma belle famille, Philippe et Florence, Guillaume et Marie, Matthieu et Lucie, pour être ma famille,*

*À mes amis de toujours, Alex, Jonathan, Harry, Manu, Mike, Mik, Ouriel, Raphy, Raphou, Raph C, Mathieu, Jeff, Jive, Lucie, Mani, Emilie, Marc, Pierre, Leslie, Sarah, mais aussi tous les autres que j'oublie, pour être mon équilibre,*

*À César, bien que tu ne puisses pas encore lire cette thèse,*

*Et bien sûr à Agathe, pour son amour, pour être mon soutien sans faille, pour le beau chemin que nous construisons tous les jours ensemble,*

**Je dédie cette thèse.**



# Sommaire

Remerciements .....	3
Sommaire .....	7
Résumé.....	9
Abstract.....	11
Production scientifique au cours de la thèse .....	12
Unité où a été réalisée la thèse .....	14
ABRÉVIATIONS.....	15
INTRODUCTION.....	17
I- ÉTAT DE L'ART .....	23
1) Définitions : <i>crise d'épilepsie, épilepsie, crise d'épilepsie en contexte fébrile, crise convulsive hyperthermique et urgence neurologique grave et curable</i> .....	23
a) <i>Crise d'épilepsie</i> .....	23
b) <i>Épilepsie</i> .....	23
c) <i>Crise d'Épilepsie en contexte Fébrile (CEF)</i> .....	24
d) <i>Crise Convulsive Hyperthermique (CCH)</i> .....	24
e) <i>Urgence neurologique grave et curable</i> .....	25
En résumé : .....	26
2) <b>Généralités sur les CCH. Que dire aux parents ?</b> .....	27
a) <i>Quelle est la cause des CCH ?</i> .....	27
b) <i>Prévalence, incidence et risque de récurrence : un phénomène fréquent, qui récidive, avec un pic à l'âge de 18 mois</i> .....	28
c) <i>Risque de développer une épilepsie : CCH simples et complexes</i> .....	29
d) <i>Risque associé de séquelles neuro-développementales et de décès après une CCH</i> .....	31
e) <i>Prise en charge thérapeutique des patients présentant une CCH</i> .....	31
En résumé : les messages clés à communiquer aux parents après une CCH .....	33
3) <b>Risque d'urgence neurologique grave et curable associé à une CEF</b> .....	34
a) <i>Risque de méningite bactérienne (MB) chez les patients présentant une CEF</i> .....	34
b) <i>Risque de Méningo-Encéphalite Herpétique (MEH) chez les patients présentant une CEF</i> .	38
c) <i>Risque d'urgence clinique intracérébrale (UCI) chez les patients présentant une CEF</i> .....	39
En résumé : .....	41
II- RÉSULTATS.....	43
1) <b>Création d'un outil informatique de pré-sélection dans les dossiers médicaux informatisés des urgences pédiatriques</b> .....	43
a) <i>Méthode de sélection : principe</i> .....	43
b) <i>Méthode de sélection : détail</i> .....	44
c) <i>Évaluation de notre méthode</i> .....	46
2) <b>Article 1 : Risk of Bacterial Meningitis in Children 6 to 11 Months of Age With a First Simple Febrile Seizure: A Retrospective, Cross-sectional, Observational Study</b> .....	47
a) <i>Résumé</i> .....	47
b) <i>Article</i> .....	47
3) <b>Article 2 : Do all children who present a complex febrile seizure need a lumbar puncture? A retrospective cross-sectional observational study</b> .....	61
a) <i>Résumé</i> .....	61
b) <i>Article</i> .....	62

<b>4) Article 3: Which children who present a complex febrile seizure need an urgent neuroimaging? A retrospective cross-sectional observational study .....</b>	<b>93</b>
<i>a) Résumé .....</i>	93
<i>b) Article.....</i>	94
<b>III- SYNTHÈSE – DISCUSSION.....</b>	<b>111</b>
<b>1) Vers des recommandations nationales de prise en charge des CCH aux urgences pédiatriques ? .....</b>	<b>111</b>
<b>2) Commentaires sur un choix méthodologique : l'analyse de dossiers médicaux informatisés des urgences pédiatriques .....</b>	<b>117</b>
<i>a) Analyse rétrospective de dossiers médicaux : un choix méthodologique « par facilité » ?..</i>	<i>117</i>
<i>b) Biais et limites inhérents aux analyses rétrospectives, mesures pour les atténuer .....</i>	<i>118</i>
<i>c) Informatisation des dossiers médicaux aux urgences : opportunités, limites et challenges .....</i>	<i>121</i>
<i>d) Futurs projets.....</i>	<i>124</i>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>127</b>
<b>RÉFÉRENCES.....</b>	<b>129</b>

## Résumé

Entre 2 et 5% des enfants de 6 mois à 5 ans présentent au moins un épisode de Crise d'Épilepsie en contexte Fébrile (CEF). Bien que généralement bénignes, ces crises sont associées à un risque d'urgences neurologiques graves et curables : méningites bactériennes, méningo-encéphalites herpétiques et urgences cliniques intracérébrales. L'élimination de ces diagnostics requiert la réalisation d'une ponction lombaire (PL) et/ou d'une imagerie cérébrale en urgence. Toutefois, le risque d'urgences neurologiques est faible (<1%) et ces examens sont douloureux dans un cas, irradiant dans l'autre. C'est pourquoi, il a été nécessaire de définir précisément les groupes de patients pour lesquels ces explorations doivent être menées. Actuellement, le risque d'urgence neurologique grave et curable chez les patients présentant une CEF est évalué en fonction de trois facteurs : l'âge de l'enfant, le caractère simple ou complexe de la crise, et l'examen clinique.

Cette thèse a pour objectif de tester l'hypothèse que parmi les enfants consultant pour une CEF, seuls ceux avec un examen clinique anormal présentent un risque d'urgence neurologique grave et urgent. La confirmation de cette hypothèse impliquerait donc l'absence d'indication d'explorations complémentaires (PL et/ou imagerie cérébrale) sur les seuls critères de l'âge de l'enfant et/ou du caractère simple ou complexe de la crise.

Pour ce faire, nous avons créé un outil informatique permettant une recherche exhaustive de cas parmi un million de dossiers médicaux informatisés dans sept services d'urgences pédiatriques entre 2007 et 2011. Nous avons alors identifié : les visites d'enfants âgés de moins de 12 mois présentant une CEF simple, et les visites d'enfants présentant une CEF complexe. Nous avons ensuite évalué le risque d'urgence neurologique grave et curable associé à ces visites, notamment lorsque l'examen clinique au décours était normal.

Nous n'avons retrouvé aucune urgence neurologique grave et curable parmi les enfants consultant pour une CEF avec un examen clinique normal au décours, quels que soient l'âge et les caractéristiques de la crise.

Ce travail de thèse associé aux données de la littérature confirme donc notre hypothèse de départ. De plus, l'hétérogénéité de prise en charge de ces patients constatée lors de nos travaux souligne la nécessité de recommandations nationales quant à la prise en charge en urgence de ces enfants. Enfin, cette thèse constitue l'occasion de mener une réflexion méthodologique quant à l'utilisation de dossiers médicaux informatisés pour la recherche clinique.

Mots-clés :

- Crise d'épilepsie en contexte fébrile,
- Crise convulsive hyperthermique
- Méningite Bactérienne,
- Méningo-Encéphalite Herpétique,
- Urgence clinique intracérébrale,
- Ponction Lominaire,
- Imagerie cérébrale,
- Dossiers médicaux informatisés.

## **Abstract**

Febrile seizures (FS) affect 2% to 5% of children aged 6 months to 5 years of age. Although FS are usually benign, they are associated with serious treatable neurological emergencies: bacterial meningitis, herpetic meningo-encephalitis and clinically urgent intracranial pathology. The performance of a lumbar puncture and emergent neuroimaging are required in order to rule out these diagnoses. However, the risk of a neurological emergency is low (<1%), a lumbar puncture is painful and neuroimaging is irradiant. That is why there is a need to define some subgroups of children among those who experienced a FS that really need a lumbar puncture and/or emergent neuroimaging. Nowadays, three factors are used to evaluate the risk of serious, treatable neurological emergencies among these children: the age, whether the FS is simple or complex and the features of the clinical exam following the FS. The objective of this thesis is to investigate the hypothesis that among children experiencing a FS, only those with an abnormal clinical exam are at risk of serious, treatable neurological emergencies. The validation of this hypothesis would support the absence of need of lumbar puncture and emergent neuroimaging because of the age of the child or the feature of the FS.

We first created an informatics tool in order to exhaustively search for cases among more than one million electronic medical records from seven pediatric emergency departments (PED) between 2007 and 2011. We identified visits of children aged less than 12 months with a simple FS and visits of children 6 months to five years with a complex FS. Then, we evaluated the proportion of serious, treatable neurological emergencies associated with these visits, and more specifically with visits of children with a normal clinical exam following the FS.

We found no serious treatable neurological emergencies among children visiting the ED for a FS with a normal clinical exam, whatever the age and the features of the seizure were.

The studies described in this thesis associated with the available data in the literature support our hypothesis. Moreover, the heterogeneity in the management of these children that we found in our studies highlights the need of national guidelines regarding the management of children with FS. Finally, this thesis gives us the opportunity to discuss some methodological considerations on the use of electronic medical records for clinical research.

## **Production scientifique au cours de la thèse**

### **Articles originaux publiés ou acceptés :**

**Guedj R, Chappuy H, Titomanlio L, Trieu TV, Biscardi S, Nissack-Obiketeki G, Pellegrino B, Charara O, Angoulvant F, Billete de Villeumeur T, Levy C, Cohen R, Armengaud JB, Carbajal, R.**

Risk of Bacterial Meningitis in Children 6 to 11 Months of Age with a First Simple Febrile Seizure: a retrospective, cross-sectional observational study. Acad Emerg Med. 2015 Nov;22(11):1290-7.

**Guedj R, Chappuy H, Titomanlio L, Pontual L, Biscardi S, Nissack-Obiketeki G, Pellegrino B, Charara O, Angoulvant F, Denis J, Levy C, Cohen R, Loschi S, Leger PL, Carbajal, R.**

Do all children who present a complex febrile seizure need a lumbar puncture? A retrospective cross-sectional study. Ann Emerg Med. 2016. Accepté pour publication.

### **Articles originaux en préparation :**

**Guillou T, Carbajal, R, Leger PL, Titomanlio L, Pontual L, Biscardi S, Nissack-Obiketeki G, Pellegrino B, Charara O, Angoulvant F, Denis J, Chalard F, Morel B, Loschi S, Chappuy H, Guedj R.**

Which children who present a complex febrile seizure need an emergent neuroimaging? A secondary analysis from a retrospective cross-sectional observational study.

### **Autres publications en lien avec le sujet de la thèse :**

**Guedj R, Loschi S, Gatterre P, Carbajal R.**

Convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant - UE11, Item 340. Dans : Collège national des enseignants de réanimation. Réanimation, Urgences et défaillances viscérales aiguës. Elsevier-Masson ; 2015. p. 244-254.

## **Communication orale :**

8ème congrès de la Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU) - 06/06/2014, Paris :

**Guedj R, Chappuy H, Titomanlio L, Trieu TV, Biscardi S, Nissack-Obiketeki G, Pellegrino B, Charara O, Angoulvant F, Billete de Villeumeur T, Levy C, Cohen R, Armengaud JB, Carbajal, R**

Risque de méningite bactérienne chez les enfants de moins de 12 mois consultant aux urgences pour une crise d'épilepsie fébrile.

Congrès de la Société Française de Pédiatrie (SFP) - 28/05/2015, Tours :

**Guedj R, Chappuy H, Titomanlio L, Pontual L, Biscardi S, Nissack-Obiketeki G, Pellegrino B, Charara O, Angoulvant F, Denis J, Levy C, Cohen R, Loschi S, Leger PL, Carbajal, R.**

Risque de méningites bactériennes et de méningo-encéphalites herpétiques parmi les enfants consultant pour une crise convulsive fébrile complexe.

## **Bourses et prix :**

Prix Guigoz de Pédiatrie Générale et Groupe de Recherches Épidémiologiques en Pédiatrie : Recherche Clinique lié à la pédiatrie générale (2011-2012).

## **Unité où a été réalisée la thèse**

Équipe EPOPé, Épidémiologie en Obstétrique, Périnatalogie et Pédiatrie  
INSERM U1153, Centre d'Épidémiologie et Biostatistiques Sorbonne Paris Cité  
Bâtiment Recherche - Hôpital Tenon - 4, rue de la Chine 75970 Paris Cedex 20

# ABRÉVIATIONS

Ces abréviations sont indiquées entre parenthèses à la première occurrence.

AAP : *American Academy of Pediatrics*

CEF : Crise d'Épilepsie en contexte Fébrile

CCH : Crise Convulsive Hyperthermique

MB : Méningite Bactérienne

MEH : Méningo-Encéphalite Herpétique

PCR-HSV : *Polymerase Chain Reaction – Herpes Simplex Virus*

PL : Ponction Lombaire

UCI : Urgence Clinique Intracérébrale



# INTRODUCTION

Dans son traité « Le Pronostic », Hippocrate écrit : « *Une convulsion peut apparaître chez l'enfant en cas de fièvre aiguë, la plupart du temps avant l'âge de 7 ans. Les enfants plus âgés et les adultes ont une susceptibilité bien moindre de présenter une convulsion en contexte de fièvre, à moins de présenter d'autres symptômes plus "forts" et "mauvais"* » (Hippocrates). Ainsi, dès le V<sup>ème</sup> siècle avant J.-C., Hippocrate identifie un phénomène âge-dépendant associant crises d'épilepsie et fièvre, différenciable d'un phénomène plus « fort » et « mauvais » lorsqu'il se présente à un âge plus tardif (Ouellette 1974). Hippocrate perçoit même des vertus à ce phénomène : « *Une convulsion concomitante de la fièvre est bonne du fait qu'elle permette à la fièvre d'être "expulsée" par la convulsion* » (Lennox 1953).

L'intuition d'Hippocrate a depuis été confirmée. En effet, 3 à 5 pourcents des enfants âgés de 3 mois à 5 ans présentent au moins un épisode de Crise d'Épilepsie en contexte Fébrile (CEF) (Verity, Butler et al. 1985, Steering Committee on Quality Improvement and Management 2008). Ces crises sont dans la grande majorité des cas bénignes et secondaires, non pas à l'étiologie de la fièvre ou à une pathologie sous-jacente, mais à la fièvre en elle-même. On parle alors de « Crise Convulsive Hyperthermique » (CCH). Leur pronostic à court et long terme est excellent.

Une crise d'épilepsie (fébrile ou non) est un événement traumatisant pour les parents, en raison de l'impression de mort imminente qu'elle génère. Par conséquent, les enfants présentant une CEF sont dans la très grande majorité des cas vus au décours de cette crise dans une structure d'urgence (Kanemura, Sano et al. 2013). Elles représentent près d'un pourcent des consultations d'enfants aux urgences, la crise étant accompagnée de fièvre dans 80% des cas (Smith, Martland et al. 1996, Pallin, Goldstein et al. 2008).

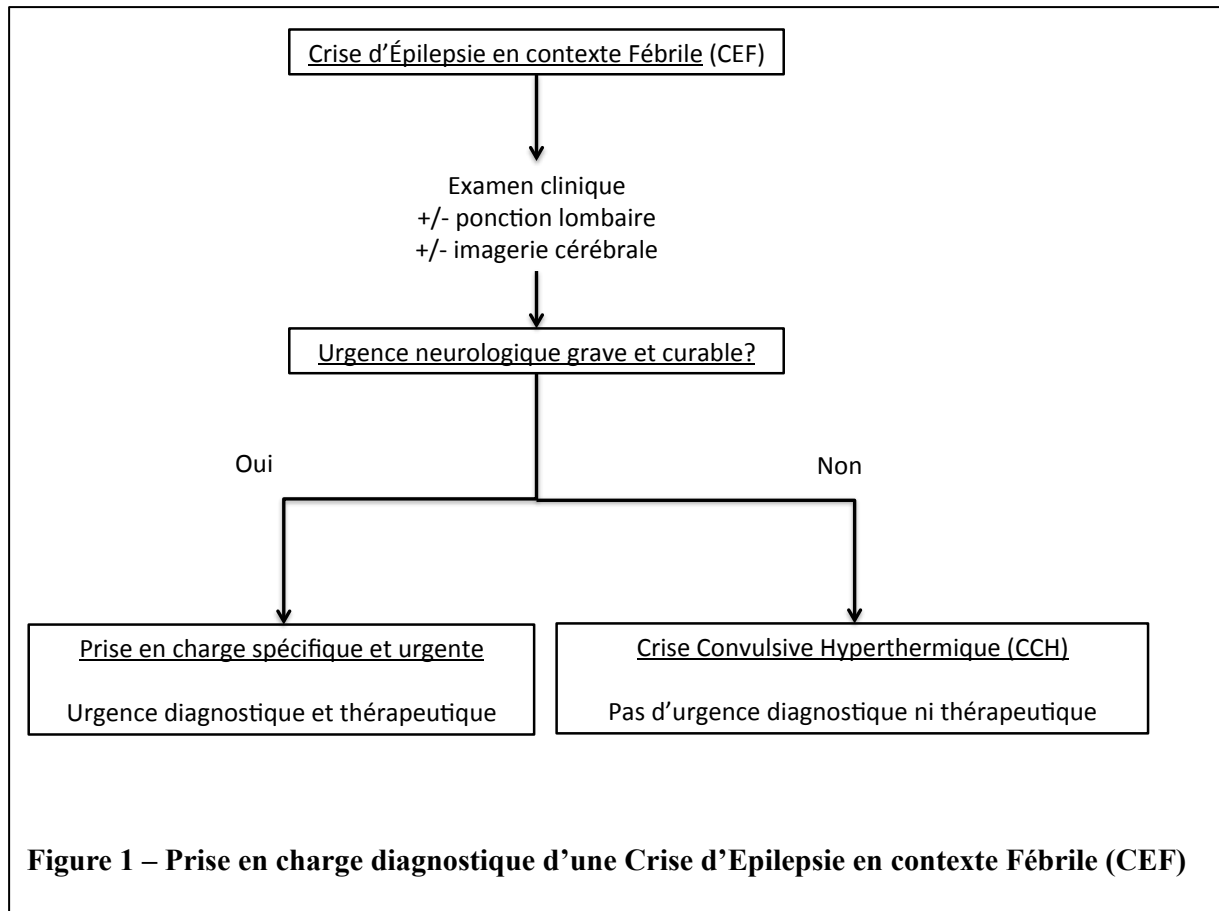
La prise en charge diagnostique de ces enfants aux urgences a été décrite depuis les années 1950. L'objectif principal est de répondre à la question suivante : existe-t-il une cause responsable de la présence concomitante des symptômes « fièvre » et « crise d'épilepsie » ou bien est-ce la fièvre qui est responsable de la crise ? En effet, une CEF peut être la manifestation :

- soit d'une urgence neurologique grave et curable : méningo-encéphalite herpétique (MEH), méningite bactérienne (MB), thrombophlébite, abcès cérébral ou hématome intracérébral...

dont le diagnostic nécessite la réalisation d'une ponction lombaire (PL) et/ou d'une imagerie cérébrale, et un traitement spécifique et urgent (Prichard and Mc 1958),

- soit de la fièvre en tant que telle et non de ce qui a engendré la fièvre – c'est la « bonne » convulsion d'Hippocrate, nommée actuellement *Crise Convulsive Hyperthermique* (CCH).

Poser le diagnostic de CCH nécessite donc d'éliminer formellement celui d'urgence neurologique grave et curable (Cf. **Figure 1**).



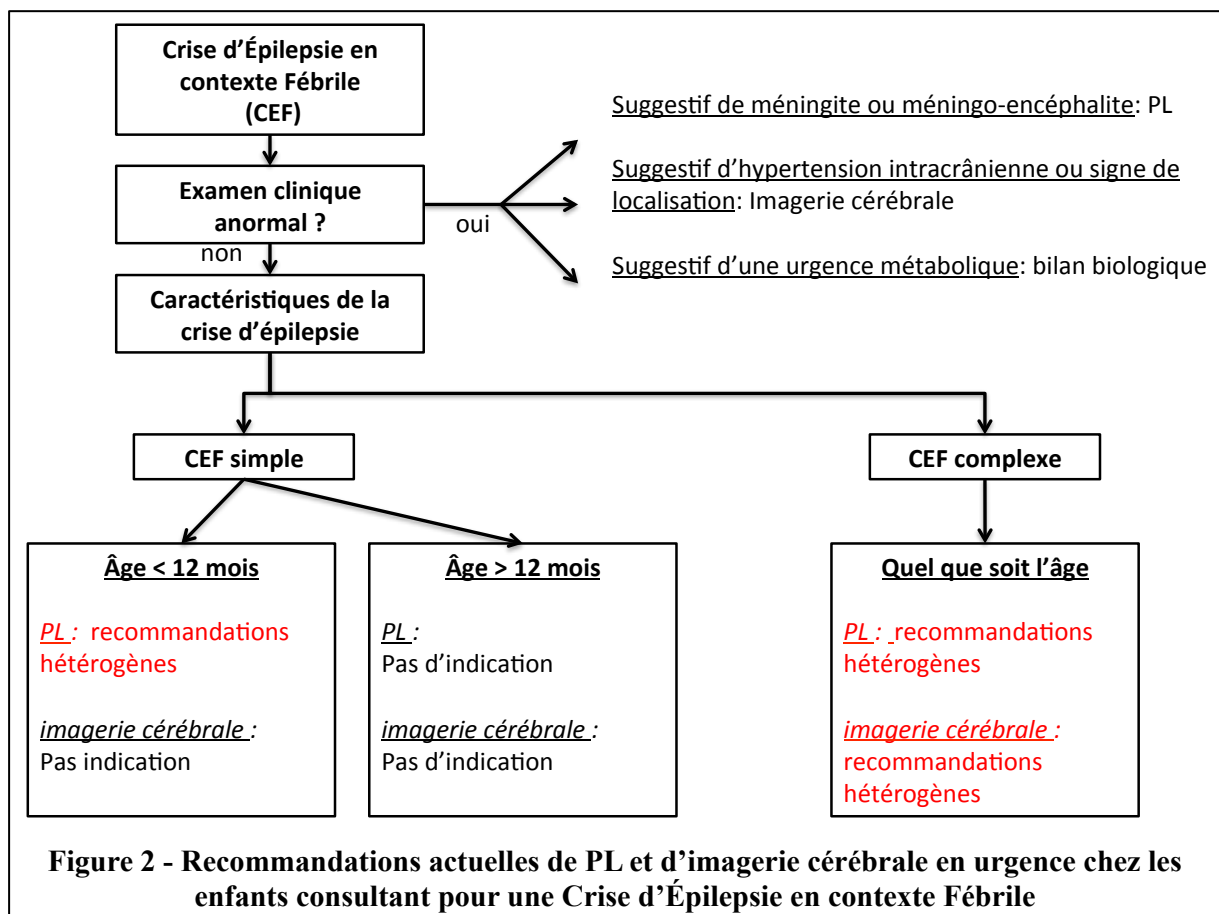
Jusque dans les années 70, l'élimination du diagnostic d'urgence neurologique grave et curable imposait la réalisation systématique d'une PL et d'une imagerie cérébrale auprès des enfants présentant une CEF (Livingston 1958, Samson, Apthorp et al. 1969, Ouellette 1974, Ratcliffe and Wolf 1977, Rutter and Smales 1977). En cas de négativité de l'ensemble de ces examens complémentaires, le diagnostic de CCH était posé.

Cependant, dès les années 80, le risque d'urgence neurologique grave et curable parmi les enfants présentant une CEF a été estimé comme faible (< 5%) (Rutter and Smales 1977,

Lorber and Sunderland 1980, Jaffe, Bar-Joseph et al. 1981). Ainsi, les résultats des explorations complémentaires étaient normaux chez plus de 95% de ces enfants. Or la PL est un examen invasif et douloureux (Straus, Thorpe et al. 2006) et l'imagerie cérébrale en urgence – une tomodensitométrie dans la grande majorité des cas - est irradiante (Pearce, Salotti et al. 2012, Mathews, Forsythe et al. 2013). Dès les années 90, des études ont donc cherché à identifier quels enfants parmi ceux présentant une CEF étaient effectivement à risque d'urgence neurologique grave et curable afin de limiter la réalisation de PL et d'imagerie cérébrale à ces seuls enfants (Offringa, Beishuizen et al. 1992, Green, Rothrock et al. 1993).

Actuellement, l'évaluation de ce risque prend en compte trois critères: l'âge de l'enfant, les données de l'examen clinique au décours de la crise d'épilepsie et le caractère simple ou complexe de la crise d'épilepsie. La crise d'épilepsie est définie comme « simple » lorsque elle est généralisée, dure moins de 15 minutes et ne récidive pas dans les 24 heures. Elle est dite « complexe » lorsqu'elle présente au moins une de ces caractéristiques (Nelson and Ellenberg 1976, Vestergaard, Pedersen et al. 2007).

Les nombreuses recommandations internationales et opinions d'experts concernant l'indication d'examens complémentaires en urgence parmi les enfants présentant une CEF se basent donc sur ces trois critères de l'âge, de l'examen clinique et du caractère simple ou complexe de la crise (Warden, Zibulewsky et al. 2003, Waruiru and Appleton 2004, Fetveit 2008, Capovilla, Mastrangelo et al. 2009, Shaked, Peña et al. 2009, British Columbia Children's Hospital 2010, Sugai 2010, American Academy of Pediatrics 2011, Sales, Bulloch et al. 2011, National Institute for Health and Care Excellence 2013, Patel and Vidaurre 2013, Patel, Ram et al. 2015). Ces recommandations sont synthétisées dans la **Figure 2**.



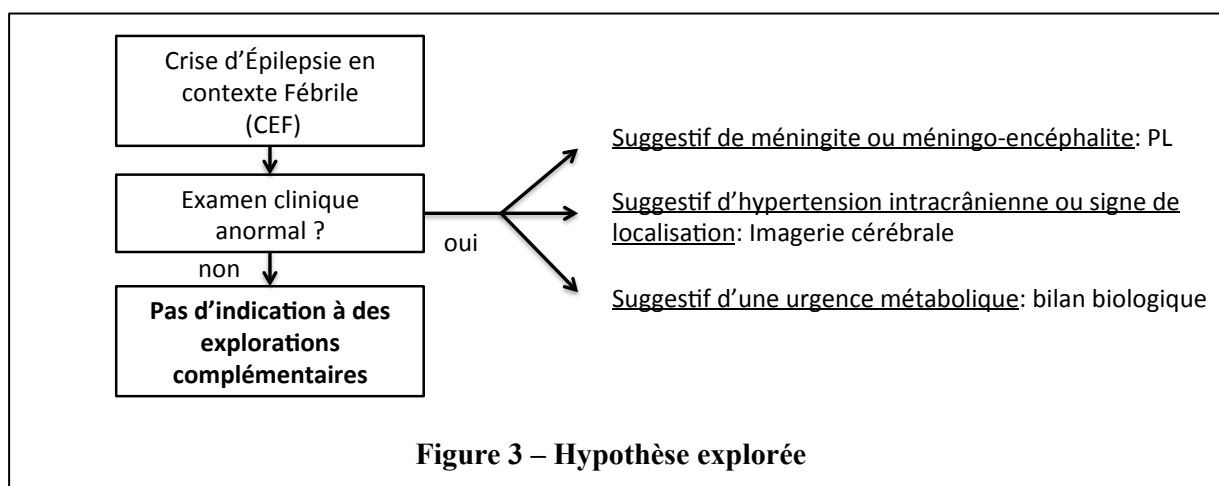
Lorsque l'examen clinique au décours de la crise est évocateur d'une urgence neurologique grave et curable, des explorations complémentaires en urgence sont toujours recommandées (PL, imagerie cérébrale ou bilan biologique). En revanche, lorsque l'examen clinique n'est pas évocateur d'une de ces urgences, les recommandations dépendent des caractéristiques de la crise et de l'âge de l'enfant. Bien qu'homogènes pour certains groupes de patients (en cas de CEF simple, chez l'enfant de plus de 12 mois), elles restent hétérogènes par ailleurs :

- La réalisation d'une PL en urgence chez les enfants âgés de moins de 12 mois présentant une CEF simple est recommandée pour certains (Fetveit 2008, Capovilla, Mastrangelo et al. 2009, British Columbia Children's Hospital 2010, National Institute for Health and Care Excellence 2013), non nécessaire pour d'autres (American Academy of Pediatrics 2011)
- Les recommandations de réalisation d'une PL et d'une imagerie cérébrale en urgence chez les enfants présentant une CEF complexe sont aussi hétérogènes (Capovilla, Mastrangelo et al. 2009, Sugai 2010, Patel and Vidaurre 2013, Patel, Ram et al. 2015).

L'hétérogénéité de ces recommandations est, sans doute, en partie liée au fait que les pratiques actuelles de réalisation d'une PL et d'une imagerie cérébrale chez ces patients sont hétérogènes (Shaked, Peña et al. 2009, Sales, Bulloch et al. 2011)..

*L'hypothèse principale de cette thèse est qu'une urgence neurologique grave et curable ne se présente jamais avec un tableau de CEF isolée, c'est-à-dire sans signes évocateurs d'urgence neurologique grave et curable à l'examen clinique au décours de la crise. Autrement dit, un examen clinique normal devrait éliminer le diagnostic d'urgence neurologique grave et curable, quels que soient l'âge de l'enfant et le caractère de la crise d'épilepsie.*

L'enjeu de cette thèse est donc de participer à une homogénéisation et une simplification des recommandations d'indications de PL et d'imagerie cérébrale en urgence chez les enfants présentant une CEF (Cf. **Figure 3**).



La première partie de cette thèse – l'état de l'art - se compose de trois moments, tous nécessaires pour comprendre l'état actuel des recommandations de PL et d'imagerie cérébrale en urgence chez les enfants présentant une CEF : 1/ définition de termes clés, 2/ description de l'épidémiologie et de la prise en charge des CCH, 3/ description de l'état actuel des connaissances sur le risque d'urgence neurologique grave et curable.

Dans la deuxième partie, trois études ayant eu pour objectif de tester notre hypothèse seront présentées. Ces études ont consisté en des revues de dossiers médicaux informatisés des urgences. Elles ont nécessité le développement et la validation d'un outil informatique qui sera brièvement décrit en préambule de cette partie.

Enfin, dans la troisième partie, nous discuterons de la nécessité de recommandations nationales sur la prise en charge de ces patients, de l'apport de nos résultats quant à leurs contenus, et de la méthodologie principale utilisée dans nos études.

# I- ÉTAT DE L'ART

Cet état de l'art a pour objectif de décrire les données présentes dans la littérature ayant servi de support aux recommandations d'indications d'explorations complémentaires en urgence chez les patients consultant pour une CEF.

## **1) Définitions : *crise d'épilepsie, épilepsie, crise d'épilepsie en contexte fébrile, crise convulsive hyperthermique et urgence neurologique grave et curable***

### ***a) Crise d'épilepsie***

Une *crise d'épilepsie* est un événement transitoire constitué de signes et/ou de symptômes secondaires à une activité neuronale anormale, excessive, ou synchrone dans le cerveau (Fisher, van Emde Boas et al. 2005). On différencie généralement les crises d'épilepsies dites « occasionnelles » (*provoked* ou *acute symptomatic* en anglais) des crises d'épilepsies dites « non occasionnelles » (*unprovoked*). Les crises dites « occasionnelles » se déroulent de façon concomitante à un trouble aigu systémique, métabolique ou toxique ou en association avec une atteinte aiguë du système nerveux central (Thurman, Beghi et al. 2011).

### ***b) Épilepsie***

L'*épilepsie* est une affection caractérisée par une prédisposition durable à générer des crises d'épilepsies et par les conséquences neurobiologique, cognitive, psychologique et sociale qu'elle entraîne. D'un point de vue plus « opérationnel », l'épilepsie est définie par au moins deux crises d'épilepsies non occasionnelles à plus de 24 heures d'intervalle (Thurman, Beghi et al. 2011, Fisher, Acevedo et al. 2014), ou par une seule crise non occasionnelle associée à des facteurs de récurrence de crises non occasionnelles, ou par la présence d'un syndrome épileptique (Fisher, Acevedo et al. 2014). Les patients atteints d'épilepsie doivent être placés sous traitement antiépileptique afin de réduire le risque de récurrence, les crises pouvant mettre en jeu le pronostic fonctionnel et vital de l'enfant (Tolaymat, Nayak et al. 2015).

Plusieurs facteurs peuvent déclencher des crises d'épilepsie chez un enfant épileptique. Parmi ceux-ci, on note une mauvaise observance du traitement antiépileptique ou de la fièvre.

### *c) Crise d'Épilepsie en contexte Fébrile (CEF)*

Une Crise d'Épilepsie en contexte Fébrile (CEF) se caractérise par l'association de deux symptômes :

- 1/ une crise d'épilepsie,
- 2/ de la fièvre, elle-même définie par une température supérieure à 38,0°.

D'après nos définitions, une CEF chez un enfant sans antécédent d'épilepsie peut donc être :

- une crise d'épilepsie occasionnelle causée : soit par une atteinte aiguë du système nerveux central (pouvant nécessiter une prise en charge urgente ou non), soit par un trouble métabolique/systémique. **La fièvre et la crise d'épilepsie** sont, dans ce cas, deux **symptômes secondaires à la cause de la crise**.
- la crise inaugurale d'une maladie épileptique. La fièvre est dans ce cas **le symptôme déclencheur de la crise**.

Jusque dans les années 1970, tout enfant présentant un épisode de CEF était considéré comme épileptique une fois qu'une cause occasionnelle de crise d'épilepsie avait été éliminée.

Cependant, deux études réalisées à cette époque ont mis en lumière plusieurs tendances (Nelson and Ellenberg 1976, Annegers, Hauser et al. 1979) :

- Les CEF sont fréquentes parmi les enfants âgés de 3-6 mois à 5 ans. Ainsi, 3 à 5% d'entre eux présentent au moins un épisode de CEF.
- Aucune cause de crises d'épilepsie occasionnelles n'est retrouvée chez la grande majorité de ces enfants.
- Près de 30% de ces enfants ont des récurrences de CEF jusqu'à l'âge de 5 ans, mais très peu récidivent après l'âge de 5 ans.
- Le risque de développer une épilepsie est faible parmi ces patients, de l'ordre de 1 à 3%.

### *d) Crise Convulsive Hyperthermique (CCH)*

C'est pourquoi dans les années 1980, le concept de Crise Convulsive Hyperthermique (CCH) apparaît (National Institutes of Health 1980). La base de ce concept repose sur l'observation que les enfants ont une prédisposition à présenter des CEF à partir de l'âge de 3-6 mois qui disparaît après l'âge de 5-6 ans. Depuis, ce concept a été défini par de nombreuses sociétés

savantes (National Institutes of Health 1980, Joint Working Group of the Research Unit of the Royal College of Physicians and the British Paediatric Association 1991, Commission on Epidemiology and Prognosis 1993, American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Quality Improvement 1996, Steering Committee on Quality Improvement and Management 2008, Berg, Berkovic et al. 2010, American Academy of Pediatrics 2011).

Bien que ces définitions diffèrent quelque peu, le concept de CCH peut être modélisé comme une entité clinique associant :

- une crise d'épilepsie,
- en contexte fébrile (définie entre 38 et 38.3 au minimum),
- chez des enfants âgés de 3-6 mois à 5 ans,
- n'ayant pas d'antécédents de maladies neurologiques et/ou d'épilepsie connue,
- chez qui une infection du système nerveux central ou une autre cause occasionnelle de crise d'épilepsie ont été éliminées,
- exposant à un risque élevé de récurrence jusqu'à l'âge de 5 ans, mais rarement après.
- exposant à un risque faible de présenter des crises d'épilepsies non fébriles et donc de développer une épilepsie.

D'après ces définitions, poser le diagnostic de CCH nécessite donc d'éliminer une cause occasionnelle de CEF. Il existe deux types de causes occasionnelles de CEF : les causes toxiques/métaboliques et les atteintes aiguës du système nerveux central.

Nous n'évoquerons pas les causes toxiques et métaboliques dans cette thèse. En effet, il existe des recommandations homogènes quant à l'indication d'un bilan sanguin afin de les rechercher chez les patients présentant une CEF.

#### ***e) Urgence neurologique grave et curable***

De nombreuses atteintes aiguës du système nerveux central peuvent se manifester par un épisode de CEF et doivent donc être éliminées pour poser le diagnostic de CCH. C'est le cas par exemple des méningites bactériennes et virales, des méningo-encéphalites quelle que soit leur cause, ou encore de certaines tumeurs cérébrales.

Poser un diagnostic est toujours souhaitable. Cependant, la prise en charge aux urgences des patients présentant une CEF consiste en priorité à éliminer les atteintes aiguës du système nerveux central qui sont urgentes, graves et curables, c'est-à-dire celles pour lesquelles il

existe un traitement dont le retard de mise en place est associé à un pronostic défavorable. Ce sont ces causes que nous définissons comme « urgences neurologiques graves et curables ». C'est le cas des méningites bactériennes (MB) ou des méningo-encéphalites herpétiques (MEH). Ce n'est pas le cas des méningites virales à entérovirus non compliquées, par exemple, pour lesquelles il n'existe pas de traitement spécifique. Ce n'est pas le cas non plus des tumeurs cérébrales sans effet de masse, dont le diagnostic, bien que nécessaire, n'est pas une urgence absolue. Selon la plupart des traités de pédiatrie français et internationaux (Bourrillon 2011, Chéron 2013, Kliegman, Stanton et al. 2016), les urgences neurologiques graves et curables devant être évoquées chez un enfant présentant une CEF sont (Bourrillon 2011, Chéron 2013, Kliegman, Stanton et al. 2016) :

- les méningites bactériennes (MB),
- les méningo-encéphalites herpétiques (MEH),
- les urgences cliniques intracérébrales (UCI) (que nous définissons. Cf. *Infra*).

### **En résumé :**

Une Crise d'Épilepsie en contexte Fébrile (CEF) chez un enfant âgé de 3/6 mois à 5 ans nécessite d'éliminer une urgence neurologique grave et curable (Cf. **Figure 1**). Une fois ces urgences éliminées, le diagnostic de CCH peut être posé.

La problématique de la thèse est donc chronologiquement antérieure à la prise en charge des CCH. La description détaillée de l'épidémiologie et de la prise en charge des patients présentant une CCH n'est donc pas l'objet de cette thèse. Cependant, il est nécessaire d'en avoir connaissance pour comprendre l'évolution des recommandations d'indications d'examens complémentaires en urgence chez les enfants présentant une CEF. Pour cette raison, cinq éléments clés concernant les CCH et leur prise en charge vont être décrit :

1. Les causes de CCH,
2. Leur prévalence, taux d'incidence et risque de récurrence,
3. Leur risque associé de développer une épilepsie,
4. Leur risque associé de séquelles neuro-développementales et de décès,
5. Leurs principes de prise en charge thérapeutique.

Cela donnera l'occasion de résumer ces éléments sous la forme de messages clés à délivrer aux parents dont l'enfant a présenté une CCH. En effet, bien que le pronostic des CCH soit excellent, elles n'en demeurent pas moins un phénomène très angoissant et qui suscite un

grand nombre de questions dans l'esprit des parents (Kanemura, Sano et al. 2013). Il est donc important de pouvoir anticiper les réponses à ces questions.

## **2) Généralités sur les CCH. Que dire aux parents ?**

### ***a) Quelle est la cause des CCH ?***

La physiopathologie des CCH est mal comprise. Plusieurs éléments pourraient interagir : l'immaturation du cerveau, une prédisposition génétique, ainsi que la fièvre (Tolaymat, Nayak et al. 2015).

#### **- L'immaturation du cerveau**

Les CCH n'apparaissent qu'après l'âge de 3-6 mois. Cette donnée suggère que l'expression clinique des CCH nécessite un certain degré de myélinisation ou de réseaux de connexions neuronales. L'arrêt des CCH après l'âge de 5 ans suggère une relation entre maturité du cerveau et CCH. Le cerveau immature semble avoir une excitabilité neuronale augmentée secondaire à un défaut d'inhibition GABAergique (Tolaymat, Nayak et al. 2015).

#### **- Une prédisposition génétique**

Un antécédent familial de CCH est retrouvé chez 25 à 40% des patients présentant une CCH. Ainsi, des facteurs génétiques semblent jouer un rôle, soit protecteur, soit exacerbateur dans la survenue de CCH, mais le mode de transmission exacte est inconnu. De plus, plusieurs gènes ont été identifiés comme causes de syndrome épileptique incluant des CCH (Winawer and Hesdorffer 2004).

#### **- Rôle de la fièvre**

L'hypothèse ancienne selon laquelle le caractère d'installation rapide et le niveau élevé de la fièvre étaient responsables du déclenchement des CCH a été démentie (Berg 1993). La fièvre semble pouvoir augmenter la température cérébrale, avec une libération de médiateurs inflammatoires tels que des cytokines, mais il existe des résultats contradictoires quant à la capacité de ces médiateurs à faire convulser (Alheim and Bartfai 1998, Haspolat, Mihçi et al. 2002, Dubé, Vezzani et al. 2005, Tomoum, Badawy et al. 2007, Asano, Ichiki et al. 2010).

Malgré ces trois pistes de causes potentielles et sans doute intriquées, aucune explication complète ni cohérente n'explique à ce jour l'origine exacte du phénomène de CCH.

***b) Prévalence, incidence et risque de récurrence : un phénomène fréquent, qui récidive, avec un pic à l'âge de 18 mois***

La prévalence des CCH parmi les enfants âgés de 3 mois à 5 ans est importante, quel que soit le pays d'étude. Elle a été estimée à 2.3 à 6.9% en Europe (Verity, Butler et al. 1985, Offringa, Hazebroek-Kampschreur et al. 1991, Sillanpää, Camfield et al. 2008), 2 à 5% aux États-Unis (Steering Committee on Quality Improvement and Management 2008) et 3.4 à 9.3% au Japon (Sugai 2010). Une étude récente a estimé en Angleterre le taux d'incidence annuelle de CCH et de première CCH à 6,68 et 4,9 pour 1 000 enfants (âgés de 1 mois à 5 ans), ce qui correspond à une prévalence de 2.2% (Sammon, Charlton et al. 2015). Ces différences sont expliquées en partie par l'hétérogénéité du recueil des patients : âges variant de 0 à 6 mois pour la limite inférieure et de 4 à 7 ans pour la limite supérieure. Malgré ces différences, il n'en demeure pas moins que les CCH concernent un nombre important d'enfants.

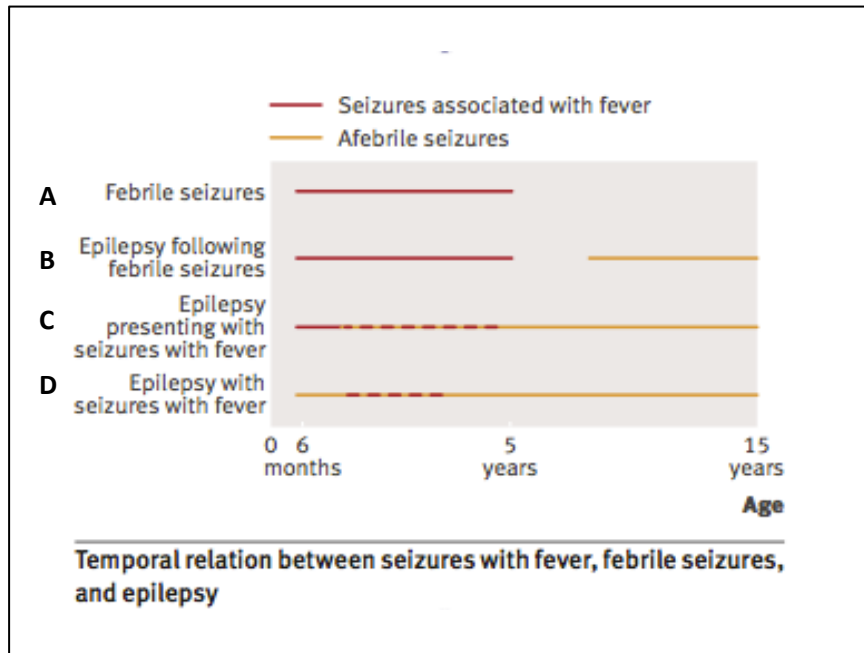
L'incidence des CCH est plus élevée entre 12 et 24 mois avec un pic vers 18 mois (Sammon, Charlton et al. 2015).

De plus, 30 à 37% des patients ayant eu une première CCH présentent au moins une récurrence avant l'âge de 6 ans (Verity, Butler et al. 1985, Offringa, Bossuyt et al. 1994, Berg, Shinnar et al. 1997). Les facteurs associés à une récurrence sont :

- des antécédents familiaux de CCH (Berg, Shinnar et al. 1990),
- une température peu élevée au moment de la crise (< 39°) (Offringa, Bossuyt et al. 1994, Pavlidou, Tzitiviridou et al. 2008),
- une courte durée de la fièvre précédant la crise (< 1 heure) (Patel, Ram et al. 2015),
- une récurrence de crise durant le même épisode (Berg, Shinnar et al. 1990, Doose and Maurer 1997, Pavlidou, Tzitiviridou et al. 2008),
- un âge inférieur à 12 (Offringa, Bossuyt et al. 1994, Berg, Shinnar et al. 1997) ou 18 mois (Pavlidou, Tzitiviridou et al. 2008).

### c) Risque de développer une épilepsie : CCH simples et complexes

La relation entre CEF (Crise d'Épilepsie en contexte Fébrile ou *seizures associated with fever*), CCH (Crise Convulsive Hyperthermique ou *febrile seizures*) et épilepsie (*Epilepsy*) est complexe.



**Figure 3. Relation entre CEF (seizures associated with fever), CCH (febrile seizures) et épilepsie. Sadleir, Scheffer, *BMJ*, 1997 (5).**

La figure 3 individualise, parmi les enfants présentant une CEF, quatre groupes avec des trajectoires différentes au cours du temps :

- Le groupe (A) est constitué d'enfants dont les CEF correspondent à un ou plusieurs épisodes de CCH, entre les âges de 3/6 mois et 5 ans, sans aucune récurrence après l'âge de 5 ans. C'est le groupe qui contient le plus grand nombre d'enfants.
- Le groupe (B) est constitué d'enfants dont les CEF correspondent à des épisodes de CCH entre les âges de 3/6 mois et 5 ans. Cependant, à la différence de ceux du groupe (A), les enfants de ce groupe développent une épilepsie après un intervalle libre de plusieurs années. Le dépistage précoce de ce groupe de patients n'est pas une urgence. En effet, la mise en place d'un traitement antiépileptique ne prévient pas l'apparition de l'épilepsie (Knudsen, Paerregaard et al. 1996).

- Le groupe **(C)** est constitué d'enfants présentant une ou plusieurs CEF qui correspondent aux premières crises d'une maladie épileptique débutante. Parce que ces enfants sont épileptiques, ces crises n'entrent pas dans la définition des CCH. Cependant, elles sont diagnostiquées comme telles jusqu'à l'apparition de crises épileptiques non fébriles entraînant le diagnostic d'épilepsie. Ce type de trajectoire est typique des enfants atteints du syndrome d'« épilepsie généralisée avec crises fébriles » ou du syndrome de Dravet (Scheffer, Zhang et al. 2009, Guerrini 2012). Ces enfants doivent être dépistés précocement afin de mettre en place un traitement antiépileptique ayant pour objectif de réduire les récurrences de crises (Knudsen, Paerregaard et al. 1996). En effet, ils sont à risque élevé de crise d'épilepsie prolongée, pouvant entraîner des séquelles telles qu'un syndrome hémiconvulsion-hémiplégie (Salih, Kabiraj et al. 1997) ou une sclérose hippocampique (Lado, Laureta et al. 2002). De plus, la précocité de mise en place d'un traitement antiépileptique chez les patients atteints du syndrome de Dravet pourrait diminuer la sévérité des manifestations cliniques (Guerrini 2012).
- Enfin, le groupe **(D)** regroupe des enfants ayant une épilepsie connue révélée par des crises non fébriles. Ces enfants présentent des crises d'épilepsie secondaires à la fièvre, qui ne sont pas étiquetées comme CCH.

Jusqu'au début des années 1970, une CCH était considérée comme une « épilepsie démasquée par la fièvre » (Lennox 1953, Breg and Yannet 1962, Hauser and Kurland 1975). Pourtant, l'incidence cumulée d'épilepsie à 25 ans a été estimée à 6% chez les patients ayant eu une CCH (Neligan, Bell et al. 2012) et à 1,96% dans la population générale (Christensen, Vestergaard et al. 2007). Ainsi, bien que le risque d'épilepsie soit cinq fois plus important chez les patients ayant eu une CCH, son incidence reste faible.

De nombreuses études ont donc cherché à identifier des facteurs de risque d'épilepsie chez les patients présentant une CCH afin de dépister les enfants des groupes **(B)** et **(C)** de la **figure 3**. La mise en évidence de ces facteurs a donné naissance aux concepts de CCH *simple* et CCH *complexe* (Nelson and Ellenberg 1976, Vestergaard, Pedersen et al. 2007).

- Une CCH *simple* est définie comme une crise généralisée, durant moins de 15 minutes et ne récidivant pas dans les 24 heures suivantes (Annegers, Hauser et al. 1979). Après une CCH simple, le risque d'épilepsie à 25 ans est de 2,4% vs 1,4% dans la population générale (Annegers, Hauser et al. 1979).

- Une *CCH complexe* est définie comme une crise présentant au moins une de ces caractéristiques : prolongée (durée > 15 minutes), multiple (> 1 épisode / 24h), et/ou focale (Nelson and Ellenberg 1976, Annegers, Hauser et al. 1979). Les CCH complexes regroupent ainsi des situations cliniques très hétérogènes allant de « deux crises d'épilepsies généralisées de courte durée et de résolution spontanée » à « l'état de mal épileptique », défini par des crises continues ou par la succession de crises sans amélioration de la conscience sur une période de 30 minutes (Outin, Blanc et al. 2009). Elles sont moins fréquentes que les CCH simples : elles représentent entre 12% et 45% des CCH (Verity and Golding 1991, Berg 1992, Sapir, Leitner et al. 2000, Sfaihi, Maaloul et al. 2012, Kim, Byun et al. 2013, Hwang, Kang et al. 2015). Le risque de développer une épilepsie après une CCH complexe a été estimé à 4,1% à l'âge de 7 ans et à 6-8% à l'âge de 25 ans (Nelson and Ellenberg 1976, Annegers, Hauser et al. 1979).

En dehors de la caractéristique de la crise, les deux autres principaux facteurs de risque d'épilepsie sont des antécédents familiaux d'épilepsie et un retard de développement psychomoteur. La présence concomitante de ces deux facteurs de risque et d'une CCH complexe augmente le risque d'épilepsie à 50% (Verity and Golding 1991, Sapir, Leitner et al. 2000).

#### ***d) Risque associé de séquelles neuro-développementales et de décès après une CCH***

Les CCH ne sont pas associées à un ralentissement du développement psychomoteur, comportemental ni intellectuel (Verity, Greenwood et al. 1998). Cependant, les récurrences de CCH pourraient être associées à un retard de langage (Visser, Jaddoe et al. 2012). Quant aux crises prolongées, elles pourraient entraîner des troubles de mémoire (Martinot, Yoong et al. 2012).

Le taux de mortalité à long terme n'est pas augmenté chez les enfants ayant eu une CCH. Cependant, ce taux est légèrement augmenté dans les deux ans suivant une CCH complexe. Cette augmentation concerne principalement les enfants présentant une anomalie neurologique préexistante ou une maladie épileptique (Vestergaard, Pedersen et al. 2008).

#### ***e) Prise en charge thérapeutique des patients présentant une CCH***

La prise en charge thérapeutique des patients présentant une CCH comporte deux volets distincts, l'un lié au traitement de la crise d'épilepsie, l'autre à la prévention de sa récurrence :

### Volet 1 de la prise en charge d'un patient présentant une CCH : quelles mesures pour traiter la crise d'épilepsie ?

La prise en charge d'une CCH est identique à celle d'une crise d'épilepsie non fébrile. Tandis que la plupart des CCH cède spontanément en moins de trois minutes, celles durant plus de 5 minutes ne cèdent généralement pas sans traitement (Theodore, Porter et al. 1994, Shinnar, Berg et al. 2001, Jenssen, Gracely et al. 2006). Ces crises prolongées auraient, en outre, le potentiel d'induire des lésions neuronales (Meldrum and Horton 1973). Pour ces raisons, il est recommandé d'administrer un traitement antiépileptique lorsque la crise dure plus de cinq minutes (Brophy, Bell et al. 2012). La prise en charge extra hospitalière consiste en l'administration de Diazépam intra rectal ou de Midazolam intra buccal (McIntyre, Robertson et al. 2005, Lagae 2011). La prise en charge hospitalière est celle de l'état de mal épileptique, pour lequel il existe des recommandations officielles nationales (Outin, Blanc et al. 2009).

### Volet 2 de la prise en charge d'un patient présentant une CCH : quelles mesures pour prévenir la récurrence des crises ?

En théorie, deux options existent pour prévenir la récurrence des crises : prendre en charge la fièvre de manière agressive dès son apparition, d'une part, et administrer un traitement antiépileptique - ponctuellement au cours des épisodes fébriles ou quotidiennement - jusqu'à l'âge de 5-6 ans, d'autre part.

#### *Prise en charge agressive de la fièvre*

La prise en charge médicamenteuse de la fièvre chez l'enfant (en dehors d'un contexte de CCH) repose actuellement sur un traitement par Paracétamol ou Ibuprofène. Un traitement par bithérapie est associé à une diminution plus rapide et plus importante de la fièvre, mais ne semble pas associé à une modification du confort de l'enfant (Wong, Stang et al. 2013). Ainsi, un traitement par monothérapie est actuellement recommandé en cas d'épisode fébrile (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé 2005).

Deux méta-analyses récentes ont conclu que l'utilisation d'antipyrétiques en monothérapie ou bithérapie ne diminuait pas le risque de récurrence de CCH (Offringa and Newton 2013, Rosenbloom, Finkelstein et al. 2013). La prise en charge de la fièvre après une CCH ne présente donc aucune spécificité. Ce message, bien que contre-intuitif, est primordial à communiquer aux parents. En effet, il est fréquent qu'après un épisode de CCH les parents mesurent de façon excessive la température de leur enfant, luttent dangereusement contre les

montées de fièvre en administrant des doses élevées d'antipyrétiques (voire toxiques), ou culpabilisent en cas de récurrence (Kanemura, Sano et al. 2013).

#### *Administration d'un traitement antiépileptique*

L'administration de Diazepam ou Clobazam au début d'un épisode fébrile ainsi que l'administration quotidienne d'Acide Valproïque ou de Phénobarbital préviennent le risque de récurrence (Offringa and Newton 2013). Cependant, leur utilisation n'est pas recommandée du fait de la sévérité de certains effets secondaires (ataxie transitoire, trouble du comportement, sédation ou léthargie, et rarement bradypnée, bradycardie et hypotension) en comparaison du faible risque de complications des CCH (Steering Committee on Quality Improvement and Management 2008). Ce type de traitement est discuté uniquement en cas de facteurs de risque d'épilepsie.

#### **En résumé : les messages clés à communiquer aux parents après une CCH**

Les éléments clés de la prise en charge des CCH viennent d'être décrits. Parce que la grande majorité des CEF sont diagnostiquées comme CCH, les médecins aux urgences doivent connaître l'ensemble de ces éléments. Ils leur permettront de répondre aux questions des parents suscitées par cet événement anxiogène et peuvent être résumés ainsi :

- *La fièvre peut faire convulser les enfants jusqu'à l'âge de 5 ans,*
- *Le risque de récurrence est élevé jusqu'à l'âge de 5 ans,*
- *Le risque est faible de développer une épilepsie,*
- *Le risque de séquelles neuro-développementales et de décès est identique à celui de la population générale,*
- *Dans la très grande majorité des cas il n'est pas indiqué d'administrer un traitement anti épileptique,*
- *Il n'est pas nécessaire de lutter contre la fièvre de manière excessive,*
- *Les mesures à prendre en cas de récurrence de crise sont : la position latérale de sécurité (PLS) et l'appel du 15.*

L'épidémiologie des CCH et les concepts de CCH simple et complexe qui ont permis d'élaborer ces messages et qui viennent d'être décrits sont des notions nécessaires pour comprendre l'état actuel des recommandations de prise en charge aux urgences des patients présentant une CEF.

### **3) Risque d'urgence neurologique grave et curable associé à une CEF**

Face à une CEF, le médecin doit impérativement s'assurer de l'absence d'urgence neurologique grave et curable avant de poser le diagnostic de CCH. Les pathologies qui composent ce groupe sont les MB, les MEH, et les UCI. La PL est l'examen permettant d'affirmer ou d'éliminer le diagnostic de MB et de MEH. Elle consiste à recueillir du liquide céphalo rachidien par une ponction dans le dos entre deux vertèbres. L'imagerie cérébrale en urgence - une tomodensitométrie cérébrale dans la grande majorité des cas - permet le diagnostic d'UCI et peut aider au diagnostic de MEH.

Lorsque le médecin estime que le risque de MB, de MEH ou d'UCI chez un enfant présentant une CEF existe, la réalisation d'une PL et/ou d'une imagerie cérébrale s'impose pour affirmer ou éliminer formellement ces diagnostics. Cependant, la PL est un examen invasif, douloureux, parfois difficile à réaliser, et anxiogène pour les parents, l'enfant et le soignant. Elle peut entraîner des événements indésirables tels que des céphalées et des dorsalgies, et plus rarement des infections et des hémorragies épidurales (Straus, Thorpe et al. 2006). La tomodensitométrie cérébrale est quant à elle irradiante (Pearce, Salotti et al. 2012, Mathews, Forsythe et al. 2013). Il apparaît donc essentiel de restreindre ces explorations aux seuls enfants pour lesquels le risque d'urgence neurologique grave et curable existe.

Les recommandations actuelles d'indication de PL et d'imagerie cérébrale en urgence chez les enfants présentant une CEF reposent sur les données de la littérature ayant évalué les risques de MB, MEH et UCI chez ces patients.

#### ***a) Risque de méningite bactérienne (MB) chez les patients présentant une CEF***

Une MB est une inflammation des méninges en réponse à leur envahissement par une bactérie (Kim 2010). Depuis la mise en place de la vaccination contre *l'Haemophilus Influenza* et le pneumocoque (ère post-vaccinale), l'incidence des MB est en nette diminution (Hsu, Shutt et al. 2009, Kim 2010). En 2006, elle était estimée en France à 2,2 / 100 000 habitants tous âges confondus, avec une incidence plus élevée chez l'enfant. En 2009, le nombre de cas estimé parmi les enfants de moins de 14 ans était de 562 (Bourrillon and Bingen 2013). Elle reste cependant une cause de morbidité (30% de séquelles en moyenne) et de mortalité (5 à 15% selon l'étiologie) importante chez l'enfant (Bourrillon and Bingen 2013, Stockmann, Ampofo et al. 2013). Parce qu'un retard diagnostique et donc thérapeutique est associé à un pronostic défavorable (Miner, Heegaard et al. 2001, Proulx, Frechette et al. 2005), l'élimination de ce

diagnostic chez un enfant présentant de la fièvre reste une préoccupation majeure des médecins. Le non-diagnostic de MB est d'ailleurs l'une des principales causes de plaintes pour erreur médicale en pédiatrie (Carroll and Buddenbaum 2007).

De nombreux signes cliniques sont associés à la présence d'une MB chez un enfant (Curtis, Stobart et al. 2010). Une crise d'épilepsie fait partie de ces signes. Ainsi, entre 6 et 27% des patients avec une MB ont au moins un épisode de crise d'épilepsie (Samson, Apthorp et al. 1969, Ratcliffe and Wolf 1977, Green, Rothrock et al. 1993, Nigrovic, Kuppermann et al. 2007). La présence d'une crise d'épilepsie chez un patient suspect d'infection bactérienne sévère ou de méningite augmente le risque de MB avec un rapport de vraisemblance de 1,4 (Curtis, Stobart et al. 2010).

La PL est l'examen permettant d'affirmer ou d'éliminer le diagnostic de MB. Jusque dans les années 1980, une PL est réalisée chez 67 à plus de 90% des enfants âgés de 3-6 mois à 5 ans présentant une première CEF (Rutter and Smales 1977, Lewis, Parry et al. 1979, Joffe, McCormick et al. 1983). Cependant, dès les années 70-80, le caractère systématique des PL chez ces enfants est remis en cause. Les premières études épidémiologiques évaluant la proportion de MB parmi les enfants consultant pour une CEF retrouvent un risque faible d'association entre CEF et MB (entre 1% et 4.6%) (Rutter and Smales 1977, Lorber and Sunderland 1980, Jaffe, Bar-Joseph et al. 1981, Joffe, McCormick et al. 1983). Deux revues de la littérature, en 1993 et 2002, estiment la proportion de MB parmi les patients présentant une CEF à 1.7% et 0.8% respectivement (Green, Rothrock et al. 1993, Carroll and Brookfield 2002). L'hétérogénéité des résultats des études incluses dans ces deux revues est due à l'hétérogénéité importante des critères d'inclusion (âge, type de crise) et à des biais de sélection. Cependant, ces résultats confirment que le risque de MB est relativement faible.

Par conséquent, au cours des années 90, de nombreuses études cherchent à identifier des facteurs de risque de MB chez les patients présentant une CEF, afin d'éviter sa réalisation systématique chez les patients non à risques. Deux facteurs de risques ont émergé : le caractère simple ou complexe de la crise et les données de l'examen clinique au décours de la crise. Dès 1980, Lorber et al. notent que les trois patients avec une MB parmi les 452 inclus pour une CEF dans leur étude présentent des signes méningés associés (Lorber and Sunderland 1980). En 1993, Green et al. retrouvent que près de 80% des enfants inclus (n=115) avec une MB et une CEF concomitante présentent une CEF complexe (Green,

Rothrock et al. 1993). Ces deux facteurs de risque sont retrouvés dans d'autres études (Joffe, McCormick et al. 1983, Offringa, Beishuizen et al. 1992).

Ainsi, à la fin des années 90, une dichotomie dans l'évaluation du risque de MB apparaît selon le caractère « simple » ou « complexe » de la CEF.

#### Risque de méningite bactérienne chez les patients présentant une CEF simple :

En 1996, l'*American Academy of Pediatrics* (AAP) publie des recommandations concernant les patients présentant une CEF simple. Elle recommande de ne pas réaliser de PL si l'examen clinique n'est pas suggestif de MB et que l'enfant est âgé de plus de 12 mois. Le critère d'âge ne repose pas sur des données scientifiques particulières mais sur deux principaux arguments :

- 1/ La normalité de l'examen clinique dont neurologique est plus difficile à apprécier avant l'âge de 12 mois (Valmari, Peltola et al. 1987).

- 2/ Les CCH étant rares avant l'âge de 12 mois, peu d'enfants de ce groupe d'âge sont inclus dans les études citées ci-dessus (Sammon, Charlton et al. 2015).

En 2001, Trainor et al. incluent 455 patients avec une CEF simple parmi lesquels 133 ont subi une PL. Ils ne retrouvent aucune MB [IC-95% : 0,0% -2,2%](Trainor, Hampers et al. 2001), appuyant ainsi ces recommandations de non indication de PL (Trainor, Hampers et al. 2001).

Depuis l'ère post-vaccinale, deux revues de dossiers médicaux, ont cherché à préciser le risque de MB dans une population d'enfants de moins de 12 (à 18) mois :

- Shaked et al. ont inclus 56 enfants âgés de 6 à 12 mois se présentant pour une CEF simple dans un hôpital universitaire de New York entre Janvier 2001 et Novembre 2005. Une PL a été réalisée chez 28 patients (50%), aucune MB n'a été retrouvée (0%, IC 95% : 0,0%-12,3%) (Shaked, Peña et al. 2009).
- Kimia et al. ont inclus 704 enfants âgés de 6 à 18 mois (dont 188 de moins de 12 mois) ayant consulté entre 1995 et 2006 dans le service d'urgences d'un hôpital universitaire de Boston pour une CEF simple avec un examen clinique non suggestif de MB. Une PL a été réalisée chez 260 enfants (37%). A noter qu'une PL a été réalisée beaucoup plus fréquemment chez les enfants de moins de 12 mois (133/188, soit 70%). Aucune MB n'a été retrouvée (0% IC95% : 0,0%-2,7%) (Kimia, Capraro et al. 2009) .

Ces deux études suggèrent que parmi les enfants présentant une CEF simple avec un examen clinique non suggestif de MB, une MB est un événement inattendu, même lorsque l'enfant

est âgé de moins de 12 mois. Cependant, comme suggéré par une récente méta-analyse, ces résultats sont à prendre avec précaution pour plusieurs raisons (Hom and Medwid 2011). Tout d'abord, le statut « MB » ne peut pas être défini pour 28/56 (50%) et 57/188 (30%) patients de moins de 12 mois qui n'ont pas eu de PL aux urgences et ont été perdus de vue après la sortie de l'hôpital. En outre, la méthode de recueil des données afin de sélectionner les patients avec un examen clinique non suggestif de MB n'est pas détaillée. La méthode de sélection dans l'étude de Shaked et al. utilise le codage diagnostique, méthode entraînant un biais de sélection. Enfin, les tailles d'échantillons sont faibles (Hom and Medwid 2011). Malgré ces réserves, l'AAP a émis de nouvelles recommandations en 2011 dans lesquelles elle ne recommande plus de PL chez l'enfant de moins de 12 mois. Aucune autre recommandation nationale ou internationale n'a pour le moment suggéré la même chose.

#### Risque de MB chez les patients présentant une CEF complexe.

Depuis les années 2000, trois revues de dossiers médicaux d'urgences pédiatriques aux États-Unis ont cherché à préciser le risque de MB parmi les patients présentant une CEF complexe :

- Seltz et al. ont inclus 390 patients ayant eu une CEF complexe entre 2002 et 2006. Une PL a été réalisée chez 205 patients (52,5%). Cinq cas de MB ont été retrouvés soit un risque estimé à 1,5% (IC-95% : 0,6 – 3,3%) (Seltz, Cohen et al. 2009).
- Fletcher et al. ont inclus 193 patients avec une CEF complexe entre 2005 et 2010. Une PL a été réalisée chez 136 patients (70,5%). Un cas de MB a été retrouvé, soit un risque estimé à 0,5% (IC-95% : 0,0 – 1,5%) (Fletcher and Sharieff 2013).
- Kimia et al. ont inclus 526 patients avec une CEF complexe entre 1995 et 2008. Une PL a été réalisée chez 340 patients (64,6%) Un cas de MB a été retrouvé chez trois patients, soit un risque estimé à 0,9% (IC-95% : 0,2 – 2,8%) (Kimia, Ben-Joseph et al. 2010).

On retrouve cependant les mêmes limites et biais que dans les études concernant les CEF simples.

Malgré ces limites, le risque de MB est faible parmi les patients avec une CEF complexe. Une récente méta-analyse l'a estimé à 0,6% (IC-95% : 0,2 – 1,4%) (Najaf-Zadeh, Dubos et al. 2013). Cependant ce chiffre reste trop élevé pour recommander l'abstention de la pratique d'une PL. Il faut donc définir des groupes à risque de MB parmi les patients présentant une CEF complexe.

### ***b) Risque de Méningo-Encéphalite Herpétique (MEH) chez les patients présentant une CEF***

Une MEH est une infection des méninges et de l'encéphale par le virus *Herpes Simplex* (de type 1 dans 95% des cas) (Aurelius, Johansson et al. 1993). C'est une infection rare : elle est la cause de 2 à 5% des encéphalites chez l'enfant (Rantala and Uhari 1989). Son incidence a été estimée à 1 / 64 000 enfants âgés de 2 à 11 mois par an et 1 / 230 000 enfants âgés de 12 à 35 mois par an en Grande-Bretagne (Ward, Ohrling et al. 2012).

En l'absence de traitement, il a été estimé que 70% des patients décèdent en cas de MEH (Levitz 1998). La mise en place d'un traitement spécifique par Acyclovir semble diminuer le taux de mortalité (Ward, Ohrling et al. 2012). Cependant, la morbidité associée à cette pathologie reste très élevée, même en cas de traitement : 80% de patients présentent des séquelles neuro-développementales (Ward, Ohrling et al. 2012).

Parce que la MEH est rare et de pronostic extrêmement défavorable, la peur de ne pas en diagnostiquer une est importante parmi les médecins des urgences, d'autant plus que peu de données existent dans la littérature.

Trois symptômes sont classiquement associés à une MEH : un niveau de conscience altéré, de la fièvre, et des crises d'épilepsie focales et/ou prolongées (Rantala and Uhari 1989, Hofert and Burke 2014). Sur 19 enfants présentant une MEH dans une étude prospective en Grande Bretagne, 100% présentaient un tableau de CEF (Ward, Ohrling et al. 2012). Ainsi, un tableau clinique de CEF, et plus particulièrement de CEF complexe, peut faire craindre un diagnostic de MEH.

La PL est l'examen le plus utile en cas de suspicion de MEH. En effet, le test le plus précis pour poser le diagnostic est la réalisation d'une PCR (*Polymerase Chain Reaction*) HSV (*Herpes Simplex Virus*) dans le liquide céphalo rachidien. La sensibilité et la spécificité de la PCR HSV ont été estimées respectivement à 98% et 94% (Lakeman and Whitley 1995). Cependant la sensibilité de la PCR HSV est probablement moins élevée chez l'enfant (Elbers, Bitnun et al. 2007), d'autant plus que le prélèvement est réalisé précocement (Weil, Glaser et al. 2002, Elbers, Bitnun et al. 2007). C'est pourquoi, l'imagerie cérébrale en urgence peut être une aide diagnostique. La tomodensitométrie cérébrale peut montrer des lésions de nécroses hémorragiques, mais sa valeur prédictive négative est très faible (Kennedy and Chaudhuri 2002) tandis que l'IRM cérébrale semble plus informative bien que sa normalité ne permette pas d'exclure le diagnostic et que sa disponibilité en urgence reste encore limitée (Elbers, Bitnun et al. 2007).

L'évaluation du risque de MEH chez les patients présentant une CEF a été peu étudiée dans la littérature. En 1980, aucune encéphalite n'est retrouvée parmi 323 patients présentant une CEF simple tandis que 5 encéphalites non herpétiques sont retrouvées parmi 239 patients présentant une CEF « non simple » (Jaffe, Bar-Joseph et al. 1981). La crainte de ce diagnostic n'est rapidement plus évoquée en cas de CEF simple (American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Quality Improvement 1996). Seltz et al. ont retrouvé un cas de MEH parmi 390 patients avec une CEF complexe, soit un risque de 0.3% (IC-95% : 0,0% – 1,4%). Enfin, Fletcher et al. ont retrouvé deux cas d'encéphalite virale et un cas de méningo-encéphalite aseptique parmi 193 patients, sans spécifier si une PCR HSV était réalisée. Finalement, le risque de MEH est probablement faible, même lorsque la CEF est complexe, mais le manque de données dans la littérature rend difficile l'établissement de recommandations sur la nécessité de la rechercher chez ces patients. De plus, il est impossible de préciser si une MEH peut se présenter avec un tableau de CEF isolé, c'est-à-dire sans autres éléments à l'examen clinique suggestifs d'une encéphalite.

### ***c) Risque d'urgence clinique intracérébrale (UCI) chez les patients présentant une CEF***

L'imagerie cérébrale en urgence - habituellement une tomodensitométrie cérébrale - n'est nécessaire dans la prise en charge des patients se présentant pour une crise d'épilepsie (fébrile ou non) que si elle peut potentiellement mettre en évidence une information pertinente entraînant une intervention clinique ou chirurgicale immédiate (Di Mario, 2006). *L'International League Against Epilepsy (ILAE)* a défini ces lésions comme des processus aigus qui nécessitent une intervention urgente, d'autres explorations diagnostiques, ou une surveillance spécifique (Gaillard, Chiron et al. 2009). Ces lésions seront regroupées sous le terme d'Urgences Cliniques Intracérébrales (UCI) tout au long de cette thèse. Sans être exhaustif, on peut retenir : une masse entraînant un effet de masse, une hypertension intracrânienne, une lésion ischémique aiguë, une hémorragie, une malformation artérioveineuse, une hydrocéphalie aiguë, un abcès ou une encéphalite aiguë disséminée (ADEM) tandis qu'une tumeur cérébrale sans effet de masse ou une hydrocéphalie ne font pas partie de cette définition (Teng, Dayan et al. 2006, Gaillard, Chiron et al. 2009, Kimia, Ben-Joseph et al. 2012, Aprahamian, Harper et al. 2014).

L'association entre crise d'épilepsie et UCI est bien documentée en cas de crise non fébrile. Ainsi la proportion d'enfants avec une anomalie intracérébrale retrouvée à l'imagerie cérébrale parmi ceux présentant une crise d'épilepsie non fébrile est estimée à 7 à 24 %.

Cependant, ces anomalies ne nécessitent que rarement une prise en charge urgente (Gaillard, Chiron et al. 2009). Un risque plus faible d'anomalie intracrânienne a été associé à un âge supérieur à deux ans, une crise généralisée et un examen clinique normal au décours (Gaillard, Chiron et al. 2009). Les crises focales, quant à elles, sont associées à une proportion d'anomalie intracérébral plus importante (estimée à 50%), bien que ces anomalies soient rarement des UCI (estimée à 4%) (Kimia, Ben-Joseph et al. 2012).

Dès les années 70-80, plusieurs études mettent en évidence l'absence d'UCI parmi les patients consultant pour une CEF simple (Nealis, McFadden et al. 1977, Jaffe, Bar-Joseph et al. 1981), si bien qu'une imagerie cérébrale en urgence n'est pas recommandée chez ces patients (Heijbel, Blom et al. 1980).

Des UCI sont par contre rapportées chez des enfants présentant une CEF complexe (Soden and Koch 2000). Des études démontrent que, bien que non nul, ce risque est finalement faible (McAbee, Barasch et al. 1989, al-Qudah 1995, Maytal, Krauss et al. 2000, Yücel, Aka et al. 2004, Teng, Dayan et al. 2006). Cependant, ces études présentent plusieurs problèmes méthodologiques : les effectifs sont faibles, les échantillons ne sont pas constitués spécifiquement de patients présentant une CEF complexe, seuls les patients ayant eu une imagerie sont inclus (ce qui entraîne un biais de sélection). En outre, aucune de ces études ne définit clairement le type de données considérées comme anormales et/ou urgentes à l'imagerie.

En 2006, Teng et al. (Teng, Dayan et al. 2006) définissent précisément les UCI comme critère de jugement et incluent spécifiquement 71 patients avec une CEF complexe. Aucun d'entre eux ne présente d'UCI. Enfin, en 2012, Kimia et al. (Kimia, Ben-Joseph et al. 2012) réalisent une revue rétrospective de 526 dossiers médicaux de patients présentant spécifiquement une CEF complexe. Parmi les 282 (53,6%) patients ayant eu une imagerie cérébrale, quatre présentent une UCI (0,8%, (IC-95% 0,2% - 2,1%). Cependant, près de la moitié des patients n'ont pas eu d'imagerie et sont donc perdus de vue. De plus, la méthode de recueil des données afin de définir quels patients ont un examen neurologique suggestif d'UCI n'est pas détaillée, ne permettant pas de préciser si une UCI peut se présenter comme une CEF isolée.

### En résumé :

Chez un patient qui consulte pour une CEF, l'indication d'une PL repose sur l'appréciation du risque de MB et MEH tandis que l'indication du risque d'imagerie cérébrale repose sur l'appréciation du risque d'UCI.

Comme indiqué dans la **figure 1**, ces risques ont été historiquement estimés selon : l'âge du patient, le caractère simple ou complexe de la crise et les données de l'examen clinique.

- En cas de CEF simple et d'examen clinique non suggestif d'urgence neurologique grave et curable, tandis que le risque d'UCI est estimé comme nul, il existe un doute quant à l'estimation du risque de MB chez les enfants de moins de 12 mois. Ainsi les indications de PL dans les recommandations internationales sont hétérogènes.

- En cas de CEF complexe, le risque de MB, MEH et UCI a été estimé comme faible, mais existant. Il est donc nécessaire de mettre en évidence des facteurs de risque associés à ces risques afin de définir des groupes d'enfants pour lesquels une PL et/ou une imagerie cérébrale sont inutiles.

L'hypothèse de cette thèse est qu'une MB, une MEH et une UCI ne se présentent jamais comme une CEF isolé. Ainsi, quelle que soient les caractéristiques de la crise (simple ou complexe) et l'âge de l'enfant, seul un examen clinique suggestif de MB, de MEH ou d'UCI serait une indication à une PL ou à une imagerie cérébrale. Les trois études présentées dans la prochaine section ont pour objectif de tester cette hypothèse.



## II- RÉSULTATS

### 1) Création d'un outil informatique de pré-sélection dans les dossiers médicaux informatisés des urgences pédiatriques

Les trois études constituant cette thèse sont des revues de dossiers médicaux informatisés des urgences. Leur méthodologie est identique. Elle consiste à sélectionner les visites concernant une CEF parmi l'ensemble des visites de sept services d'urgences entre 2007 et 2011 (plus d'un million) ; puis à déterminer la proportion d'urgences neurologiques graves et curables dans ces visites. À partir de là :

- La première étude concerne le risque de MB parmi les enfants âgés de moins de 12 mois et présentant une CEF simple.
- La deuxième étude concerne le risque de MB et MEH parmi les enfants âgés de 6 mois à 5 ans et présentant une CEF complexe.
- La troisième étude concerne le risque d'UCI parmi les enfants âgés de 6 mois à 5 ans et présentant une CEF complexe.

Afin de détecter les visites concernant une CEF (moins d'1% de plus d'un million de visites), nous avons développé un outil de sélection capable d'analyser le texte des dossiers médicaux informatisés. En effet, les études utilisant le(s) code(s) informatiques du motif et des diagnostics de la visite comme filtre de recherche (Kimia, Savova et al. 2015) ont démontré qu'elles ne permettaient pas une recherche exhaustive en raison de l'imprécision du codage (Penz, Wilcox et al. 2007, Kimia, Ben-Joseph et al. 2010).

#### *a) Méthode de sélection : principe*

Afin de viser l'exhaustivité, notre sélection des visites concernant une CEF s'effectue en deux temps. Le premier temps consiste en une recherche informatique de mots pouvant évoquer une crise d'épilepsie dans les dossiers médicaux informatisés. Tous les dossiers contenant au moins un de ces mots sont présélectionnés. Dans un deuxième temps, un médecin réalise une revue manuelle des dossiers présélectionnés afin de conserver uniquement ceux qui concernent réellement une CEF.

Pour détecter de manière exhaustive tous les dossiers concernant une CEF et viser la meilleure spécificité - précision de notre recherche, notre outil doit donc être capable de :

- détecter les mots concernant une crise d'épilepsie même lorsqu'ils sont présents dans le dossier sous forme d'abréviations ou mal orthographiés, ce qui est fréquent dans les dossiers médicaux des urgences (Capraro, Stack et al. 2012).
- détecter les mots concernant une crise d'épilepsie se trouvant à la forme négative ou étant associés aux antécédents, afin de les exclure.

Pour ce faire, nous utilisons les « expressions régulières » qui permettent de rechercher différentes chaînes de caractères correspondant à un modèle dans du texte (Jurafsky and Martin 2009). Par exemple, l'expression régulière "[c|C].[v|V].\*" sélectionne l'ensemble des chaînes de caractères commençant par un « c » minuscule ou majuscule, suivi d'un ou plusieurs caractères, puis contenant un « v » minuscule ou majuscule, puis un ou plusieurs caractères : *Convulsion*, *convulsion*, *cvLsion*, mais aussi *cravate*.

### ***b) Méthode de sélection : détail***

Le processus se déroule en plusieurs étapes, alternativement informatiques et manuelles :

1. Nous définissons manuellement les mots pouvant décrire une crise d'épilepsie et leurs expressions régulières correspondantes:
  - « convulsion » : "[c|C].[v|V].\*"
    - « cch » : "[c|C][c|C][h|H].\*"
      - « clonie » : "[C|c][L|l][O|o][N|n].\*"
        - « tonique » : "[T|t].[N|n][I|i].\*"
          - « tonico-clonique » : "[T|t][o|O][N|n].[C|c][L|l].\*"
            - « secousse » : "[S|s][E|e][C|c][O|o].[S|s].\*"
              - « hypertonie » : "[H|h][Y|y][P|p][E|e][R|r][T|t][O|o][N|n].\*"
                - 2. Nous appliquons systématiquement ces expressions régulières à l'ensemble des dossiers médicaux informatisés. Voici un exemple des termes sélectionnés par l'expression régulière "[c|C].[v|V].\*" correspondant à «convulsion»,

*Convulsion*

*crevé*

*Sconvulsive*

*conjonctivite*

*convulssions*

*-Convulsion*

*convulsion*  
*cvlsn*  
*Anticonvulsivant*

3. La liste de termes obtenus est revue par un médecin afin de sélectionner ceux correspondant aux mots initiaux et d'exclure les autres. Pour notre exemple :

*Convulsion*  
~~*erevé*~~  
*Sconvulsive*  
~~*conjonctivite*~~  
*convulssions*  
*-Convulsion*  
*convulsion*  
*cvlsn*  
*Anticonvulsivant*

Une liste complète des variantes (abréviations et dysorthographies) des sept mots-clés correspondant à une crise d'épilepsie est donc à présent créée.

4. La liste des mots-clés et de leurs variantes est appliquée à l'ensemble des dossiers médicaux informatisés, les dossiers contenant au moins un de ces mots-clés ou variante étant présélectionnés.
5. Une expression régulière négative est appliquée afin d'exclure les dossiers où les mots-clés sont à la forme négative, c'est-à-dire précédés des termes *ni*, *sans*, ou *pas* (par exemple : « pas de convulsion »).
6. Enfin, les dossiers sont informatiquement exclus lorsque le mot-clé se trouve dans la partie « antécédents » du dossier ou sont précédés des termes *antécédent* ou *atcd*.

Finalement, l'ensemble des dossiers présélectionnés sont relus manuellement afin de sélectionner définitivement les seules visites pour une CEF.

### *c) Évaluation de notre méthode*

Afin d'évaluer la performance de notre outil de sélection, nous avons choisi de manière aléatoire 1% des dates comprises entre le 01/01/2007 et le 31/12/2012, soit 22 dates. Nous avons revu manuellement l'ensemble des dossiers médicaux informatisés des visites d'enfants âgés de 3 mois à 5 ans ayant eu lieu durant ces 22 dates dans un des centres participant à nos études et identifié celles qui concernaient une crise d'épilepsie. Parallèlement, nous avons appliqué notre outil informatique à l'ensemble des dossiers médicaux informatisés des visites ayant eu lieu durant ces 22 dates dans le même centre afin de présélectionner ceux concernant une crise d'épilepsie. Nous avons alors comparé les dossiers présélectionnés par l'outil informatique et ceux présélectionnés manuellement.

Parmi les 1449 dossiers médicaux informatisés correspondant aux visites durant les 22 dates, dix concernaient une crise d'épilepsie. L'outil informatique avait présélectionné 16 dossiers, parmi lesquels se trouvaient les 10 concernant une crise d'épilepsie. Ainsi, la sensibilité de notre outil était de 100% [IC-95 : 69.2– 100], sa spécificité de 99.6% [IC-95 : 99.1 – 99.8]. Son rappel était de 100% [IC-95 : 69.2– 100] et sa précision de 62.5% [IC-95 : 35.4 – 84.8] soit une F-Mesure de 0.77.

## **2) Article 1 : Risk of Bacterial Meningitis in Children 6 to 11 Months of Age With a First Simple Febrile Seizure: A Retrospective, Cross-sectional, Observational Study**

### ***a) Résumé***

L'objectif de notre première étude était d'évaluer spécifiquement le risque de MB parmi les enfants âgés de moins de 12 mois consultant pour une CEF simple avec un examen clinique non évocateur de méningite.

Nous avons réalisé une revue des dossiers médicaux informatisés de sept services d'urgences pédiatriques d'Ile-de-France entre 2007 et 2011. Nous avons sélectionné parmi plus d'un million de visites celles concernant une CEF simple chez un patient de moins de 12 mois.

Parmi les 205 enfants inclus, 61 (29,8%) avaient eu une PL. Le critère de jugement « MB » était évaluable pour 168 patients (82,0%). Aucune MB n'était retrouvée (IC-95% : 0.0% - 2.2%). Aucun patient parmi les 37 perdus de vue n'était retrouvé dans le registre national des Méningites Bactériennes ACTIV.

Nous avons cherché à réduire les biais existants dans les précédentes études ayant estimé ce risque. C'est pourquoi, nous avons créé un outil informatique permettant une présélection des dossiers afin d'être le plus exhaustif possible dans l'inclusion de nos cas ; nous nous sommes également efforcés de réduire les perdus de vue en recherchant systématiquement des visites ultérieures, en contactant les patients par téléphone, et en les recherchant dans un registre nationale des méningites ; enfin, nous avons suivi scrupuleusement les recommandations concernant les revues de dossiers médicaux.

Notre étude confirme qu'une MB reste un événement inattendu chez les patients de moins de 12 mois présentant une CEF simple avec un examen clinique non évocateur de méningite. Elle conforte l'idée qu'une PL ne devrait pas être réalisée systématiquement chez ces patients sur le simple argument de leur âge.

Les limites de notre étude demeurent liées à son caractère rétrospectif et à la taille de notre échantillon. De plus, nos résultats ne sont pas extrapolables dans les pays dont la couverture vaccinale n'est pas maximale.

Cette étude a été publiée dans Academic Emergency Medicine en 2015 (Guedj, Chappuy et al. 2015).

### ***b) Article***



## ORIGINAL CONTRIBUTION

# Risk of Bacterial Meningitis in Children 6 to 11 Months of Age With a First Simple Febrile Seizure: A Retrospective, Cross-sectional, Observational Study

Romain Guedj, MD, Hélène Chappuy, MD, PhD, Luigi Titomanlio, MD, PhD, Thanh-Van Trieu, MD, Sandra Biscardi, MD, Gisèle Nissack-Obiketeki, MD, Béatrice Pellegrino, MD, Oussama Charara, MD, François Angoulvant, MD, PhD, Thierry Billette De Villemeur, MD, Corinne Levy, MD, Robert Cohen, MD, Jean Baptiste Armengaud, MD, and Ricardo Carbajal, MD, PhD

## Abstract

**Objectives:** National and international guidelines are very heterogeneous about the necessity to perform a lumbar puncture (LP) in children under 12 months of age with a first simple febrile seizure. We estimated the risk of bacterial meningitis in children aged 6 to 11 months with a first simple febrile seizure.

**Methods:** This multicenter retrospective study was conducted in seven pediatric emergency departments (EDs) in the region of Paris, France. Visits of patients aged 6 to 11 months for a first simple febrile seizure from January 2007 to December 2011 were analyzed. Bacterial meningitis was sequentially sought for by 1) analyzing bacteriologic data at the time of the visit, 2) looking for data from a second visit to the hospital after the index visit, and 3) phone calling the child's parents to determine the symptom evolution after the index visit. Infants lost to this follow-up were searched for in a national bacterial meningitis database.

**Results:** From a total of 1,183,487 visits in the seven pediatric EDs, 116,503 were for children 6 to 11 months of age. From these, 205 visits were for a first simple febrile seizure. An LP was performed in 61 patients (29.8%). The outcome bacterial meningitis was ascertainable for 168 (82%) visits. No bacterial meningitis was found among these patients (95% confidence interval = 0% to 2.2%). None of the 37 infants lost to our follow-up were registered in the national database as having bacterial meningitis.

**Conclusions:** Among children between 6 and 11 months of age with a first simple febrile seizure, the risk of bacterial meningitis is extremely low. These results should encourage national and international societies to either develop or endorse guidelines limiting routine LP in these infants and contribute to

From the Pediatric Emergency Department (RG, HC, JBA, RCa) and the Pediatric Neurology department (TB), Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Armand Trousseau Hospital, Pierre et Marie Curie University, Paris; INSERM UMR 1153, Obstetrical, Perinatal, and Pediatric Epidemiology Research Team (Epopé), Center for Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité, DHU Risks in pregnancy, Paris Descartes University (RG, RCa); the pediatric emergency department, Robert Debre Hospital, Paris (LT); the Pediatric Emergency Department, Jean Verdier Hospital (TT), Bondy; the Pediatric Emergency Department (SB) and Clinical Research Center (CL, RCo), Centre Intercommunal de Creteil, Creteil; the Pediatric Department, Marne la Vallée Hospital (GN), Jossigny; the Pediatric Emergency Department, Poissy Hospital (BP), Poissy; the Pediatric Department, Versailles Hospital (OC), Le Chesnay; the Pediatric Emergency Department, Necker-Enfants Malades Hospital (FA), Paris; ACTIV, Pediatric Clinical and Therapeutical Association of the Val de Marne (CL, RCo), Saint-Maur des Fossés, France.

Received April 1, 2015; revision received June 2, 2015; accepted June 4, 2015.

All authors declare that 1) none have support from any company for the submitted work; 2) they have no relationships with any company that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; 3) their spouses, partners, and children have no financial relationships that may be relevant to the submitted work; and 4) they have no nonfinancial interests that may be relevant to the submitted work.

RG received a grant from Guigoz to work on this study. Guigoz did not participate in any of the following: design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; or preparation, review, or approval of the manuscript. There were no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work and no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

Supervising Editor: Robert Cloutier, MD, MCR.

Address for correspondence and reprints: Romain Guedj, MD; e-mail: romainguedj@gmail.com.

widely homogenized management practices.

ACADEMIC EMERGENCY MEDICINE 2015;22:1290–1297 © 2015 by the Society for Academic Emergency Medicine

**F**ebrile seizures affect 2% to 5% of children in Europe and North America.<sup>1</sup> It is defined as a seizure occurring in children aged 6 months to 5 years, in a context of fever, without a history of an unprovoked seizure or concurrent central nervous system infection.<sup>2</sup> Since a seizure in the context of fever may be associated with bacterial meningitis,<sup>3</sup> deciding whether a lumbar puncture (LP) should be performed in children presenting with febrile seizure may be a challenge, especially in infants under 12 months of age in whom the clinical features of bacterial meningitis may be less specific.<sup>4</sup>

Because of the fear of an occult bacterial meningitis, in the 1970s and early 1980s, LP was performed in 67%<sup>5</sup> to more than 90%<sup>6</sup> of children presenting with febrile seizures. The United Kingdom<sup>7</sup> and the American Academy of Pediatrics (AAP) guidelines<sup>8</sup> published in 1991 and 1996, respectively, suggested that a systematic LP be performed in infants under 12 months of age with simple febrile seizures. Although controversy still exists, the results of some studies showing that the risk of bacterial meningitis in children with first simple febrile seizures and without other clinical signs associated with meningitis is very low<sup>9–12</sup> prompted an evolution in 2011 of the AAP guidelines. They state that in any infant between 6 and 12 months of age who presents with a first simple febrile seizure, an LP is an option when the child has not received scheduled immunizations against *Haemophilus influenzae* Type b (Hib) or *Streptococcus pneumoniae* or when immunization status cannot be determined. The strength of the evidence for this recommendation was “level D” (expert opinion and case reports).<sup>13</sup> No other international guidelines suggest that LP is not mandatory or even that it is unnecessary in the vast majority of infants less than 12 months of age with first simple febrile seizures. In the meanwhile, LP rates vary widely in this context across countries and centers.<sup>9,12,14</sup>

The primary objective of this study was to estimate the risk of bacterial meningitis among children 6 to 11 months of age presenting with first simple febrile seizures and without other clinical signs associated with meningitis after the introduction of immunization against Hib and *S. pneumoniae*. A secondary objective was to determine clinical practices regarding first simple febrile seizures in this population.

## METHODS

### Study Design

This was a retrospective cohort study. It was approved by the local ethics committee for the protection of human subjects, and the computerized data collection was approved by the French Data Protection Authority (CNIL). It was registered in Clinical Trials (NCT01694524).

### Study Setting and Population

We retrospectively reviewed the records of all visits of patients aged 6 to 11 months and 29 days in seven pediatric EDs in the Paris region of France between January 2007 and December 2011. The visits to these seven pediatric ED represented 36% of visits to all 26 pediatric EDs of the Paris region. The total population of this region in 2010 was 12.6 million inhabitants. In France, conjugate immunizations against Hib and *S. pneumoniae* were introduced in 1992 and 2006, respectively, and the respective national immunization coverage rates were higher than 95 and 90%, respectively, during the enrollment period.<sup>15</sup> The French immunization schedule is shown in Data Supplement S1 (available as supporting information in the online version of this paper).

A visit was eligible if the patient had come to the ED within 24 hours after a first simple febrile seizure and did not present any other clinical signs associated with meningitis (e.g., irritability, neck stiffness, purpura, hypotonia, bulging fontanelle). Visits of patients with past medical history of seizure (febrile or not febrile), with conditions known to be associated with an increased risk of seizure (e.g., cerebral malformation, genetic syndromes, trauma in the previous 24 hours), or predisposing to bacterial meningitis (immunosuppressive therapy, etc.), were excluded.

### Study Protocol

Simple febrile seizure was defined as a generalized episode, lasting less than 15 minutes and not recurring within 24 hours.<sup>13,16</sup> The index visit was defined as the visit that was included in the study. The seven pediatric EDs used the same electronic medical records (EMR) software, Urqual. All visits with available EMRs were evaluated for inclusion.

Visits selection was carried out in three steps (Figure 1). First, all visits of patients 6 to 11 months of age with potential seizures were identified with a search informatics tool that used regular expressions (a sequence of characters that forms a search pattern) allowing the search, in all fields of the EMR, of a list of key words (“seizure,” “febrile seizure,” “clonic,” “tonic,” “shaking,” “jerks,” and “twitch”) and their misspellings. The tool excluded records that contained these words in the past medical history field and in a negative form. The complete process is detailed in Data Supplement S2 (available as supporting information in the online version of this paper). This methodology has already been reported by Kimia et al.<sup>9</sup> Second, one of the authors (RG) manually reviewed the retrieved records to identify visits of patients who had febrile seizures and did not meet the exclusion criteria (except clinical suspicion of bacterial meningitis and a past medical history of febrile seizure that were looked upon at the third step). Third, two non-health worker research assistants analyzed the selected records using a sequenced standardized questionnaire

(demographic, history, clinical, laboratory, and outcome data) to determine the study population, i.e., visits of patients who presented with a first simple febrile seizure and without any clinical signs associated with meningitis. The sample population was randomly split in two groups and each group was assigned to one research assistant. One of the authors (RG) randomly performed a quality assurance double check on 10% of cases to ensure that both research assistants were following the detailed instructions. Research assistants were not aware of the objectives of the study. They identified the presence or absence of a list of words in the patient's records (Data Supplement S3, available as supporting information in the online version of this paper).

### Outcomes

The main outcome was the proportion of bacterial meningitis diagnosed up to 1 week after the first simple febrile seizure. Bacterial meningitis was first sought for by analyzing bacteriologic data at the time of the visit. If this information was not available, we looked for a second visit to the original hospital after the index visit to see if the diagnosis of bacterial meningitis was noted in the records, and finally if neither of these two sources of information was available, we telephoned the child's parents to determine the evolution after the index visit. When an LP had been performed, bacterial meningitis was defined as 1) bacterial growth from cerebrospinal fluid (CSF), 2) CSF pleocytosis and bacterial growth from any blood specimen, or 3) a positive latex agglutination test in the CSF. CSF pleocytosis was defined as CSF white blood cell (WBC) counts of >4 cells per mm.<sup>17</sup> The correction for blood-contaminated CSF was: corrected CSF WBC count = CSF WBC count - (CSF red blood cell count/700).<sup>17</sup>

Since the potential for bias, confounding, and missed populations is high in retrospective studies, two additional approaches were used to increase the exhaustiveness and reliability of the outcome. First, to ascertain that infants lost to follow-up had not been seen in other hospitals with the diagnosis of bacterial meningitis, we sent a request to the French Active Surveillance ("Active") network to confirm that infants lost to our follow-up had not been registered in their database with the diagnosis of bacterial meningitis. This network was established in 2001 by the Bacterial Meningitis Study Group<sup>18</sup> and has since monitored features and evolution of bacterial meningitis in France. All hospitals are invited to declare bacterial meningitis cases to this surveillance network. They do so by filling out a form for each observed case. One study estimated in 2002 that the exhaustiveness of this database for pneumococcal meningitis was 61% (95% confidence interval [CI] = 60% to 66%).<sup>19</sup> Patients who die from bacterial meningitis are also declared to the Active network. We evaluated the registry exhaustiveness by verifying in a different group of children aged 6 to 11 months presenting with complex febrile seizures if those who had bacterial meningitis in the seven participating EDs during the study period were present in the Active database. We did not look for national registries of dead infants to complete our search. A second approach (epidemiological) was used to ensure the reliability of our outcome. We called this a "reverse strategy";

i.e., we identified all children aged 6 to 11 months who presented to the seven participating ED during the same time period and selected those who had ED discharge diagnoses (ICD-10) of "bacterial meningitis." We then kept those for whom the meningitis was confirmed bacteriologically. We searched in the records of these infants if a simple febrile seizure was not a previous feature of their evolution.

### Sample Size

We hypothesized that the proportion of bacterial meningitis would be 0% and we aimed for a 95% CI of 0 to 2.5%. To achieve these figures, we calculated that 146 infants age less than 12 months and presenting with simple febrile seizures were needed. Based on a pilot sample, we estimated that we needed a whole sample of 1,000,000 visits to the pediatric ED. To be able to extrapolate conclusions to different settings, we decided to include patients from university pediatric hospitals, university general hospitals, and teaching general hospitals. All participating hospitals had to have the same EMR to allow for our customized electronic search. After identifying hospitals that used the same EMR, we calculated that the desired sample would be obtained with the 5-year visits to seven pediatric EDs: two university pediatric hospitals, two university general hospitals, and three teaching general hospitals.

### Data Analysis

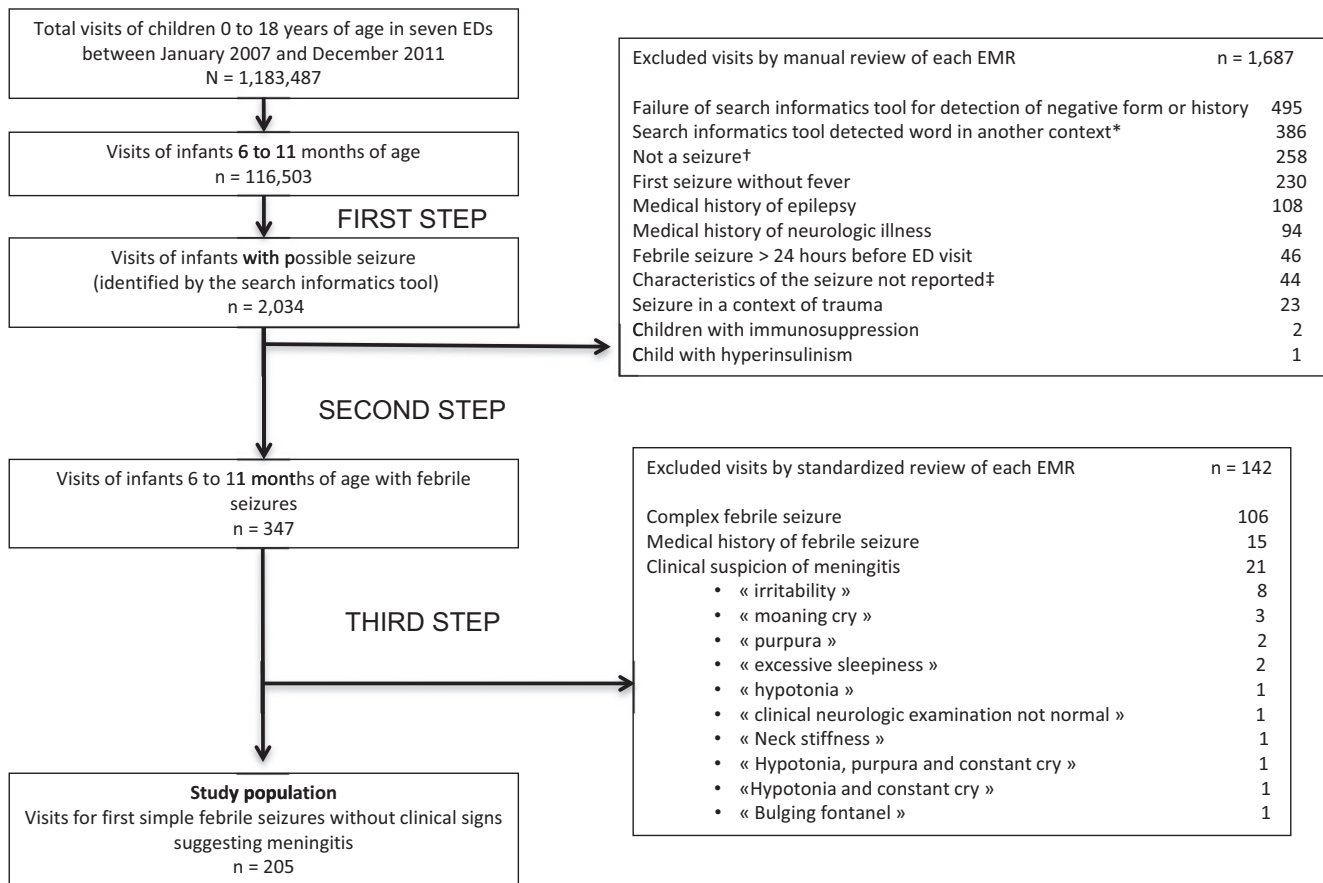
Data are reported as means for continuous variables and as proportions for categorical variables. LP, pleocytosis, and bacterial meningitis rates are given as proportions with 95% CIs calculated by using a binomial distribution. The exact method of Clopper-Pearson was used. A chi-square test was used to compare patients with and without LP. Data were entered into a database (EpiData Entry, version 3). The analyses were performed with SPSS, version 18, and with R. The STROBE methodology was used to report the results.<sup>20</sup> A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

## RESULTS

From 2007 to 2011, there were 1,183,487 visits in the seven participating EDs, including 116,503 visits for children 6 to 11 months of age. The search informatics tool identified, at the first step, 2,034 visits with possible seizures (Figure 1). At the second step, the manual review yielded 347 visits for febrile seizures. From these, the standardized analysis of the records excluded 142 visits (106 complex febrile seizures, 15 previous history of febrile seizure, 21 clinical suspicion of bacterial meningitis). Thus, 205 visits were kept for the final analysis. Descriptive characteristics of the 205 visits are shown in Table 1. Seventy-six percent of patients (155 of the 205) were 9 months of age or older.

### LPs

Lumbar puncture was performed in 61 cases (29.8%, 95% CI = 23.6% to 36.5%) and CSFs were always obtained. Fifty-seven CSFs (93.4%) were clear, three (5.0%) were blood-stained, and one (1.6%) was opalescent. The median number of cells in CSF was 1 per



**Figure 1.** Selection of visits included in the study. \*For example: “risk of convulsion” in an EMR. †Chills etc. ‡Non-French-speaking parents, insufficient data. EMR = electronic medical record.

mm<sup>3</sup> (interquartile range = 0 to 4; range = 0 to 26/mm<sup>3</sup>). A pleocytosis was observed in 11 CSFs (18.0%, 95% CI = 9.4% to 30.0%). One of these 11 patients had received oral antibiotics prior to ED arrival; he had an uneventful evolution without any further antimicrobial therapy.

### Risk of Bacterial Meningitis

No bacterial growth was observed in any of the 61 CSFs (0%, 95% CI = 0.0 to 5.9%). Blood culture was performed in four of the 11 patients with pleocytosis. Neither bacterial growth from blood specimen nor latex agglutination tests in CSF were positive in any of the 11 patients with pleocytosis. The outcome bacterial meningitis was ascertainable for 168 of 205 visits (82.0%; Figure 2). No bacterial meningitis was found among these patients; thus, the bacterial meningitis proportion was 0% (95% CI = 0% to 2.2%). None of the 37 infants lost to our follow-up was registered in the Active database as having bacterial meningitis. Good reliability of the Active database was verified because all four cases of bacterial meningitis in children aged 6 to 11 months presenting with complex febrile seizures during the same study period in the seven participating EDs were registered. Regarding the reverse strategy, none of the 10 visits of patients whose ED discharge diagnoses were bacterial meningitis and who were confirmed by bacteriologic data had a history of simple febrile seizure.

### Differences of Management Across Centers

Table 2 shows the characteristics of the visits by center. Sex and age were not significantly different among centers. The rates of hospital admission and LP performance were significantly different among centers, ranging from 20.8% to 92.3% ( $p < 0.001$ ) and from 4.8% to 54.5% ( $p = 0.001$ ), respectively.

### LP Performance According to Patient and Center Characteristics

Lumbar punctures were more frequently performed in younger children and in general hospitals, and children with LP performed were more frequently hospitalized (Table 3).

## DISCUSSION

To the best of our knowledge this is the first European multicenter study that specifically assessed the risk of bacterial meningitis in infants 6 to 11 months of age presenting to the ED with first simple febrile seizures and without clinical signs suggesting the presence of meningitis. It represents the largest cohort published to date in this age group. We found no case of bacterial meningitis among 168 infants for whom an outcome was directly ascertainable; thus, the estimated risk was 0% (95% CI = 0.0% to 2.2%). We believe that these results can encourage the evolution of management guidelines in this setting. Only the 2011 AAP guidelines

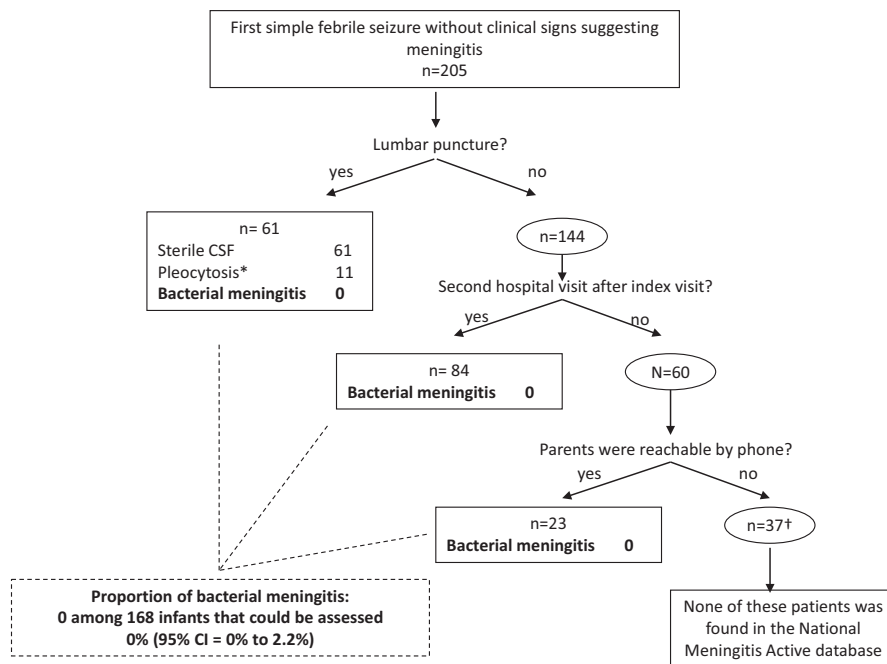
**Table 1**  
 Descriptive Characteristics of 205 Visits of Infants 6 to 11 Months of Age With First Simple Febrile Seizures in Seven EDs Between January 2007 and December 2011

Characteristics	n (%)
Center	
A	56 (27.3)
B	26 (12.7)
C	29 (14.1)
D	24 (11.7)
E	27 (13.2)
F	22 (10.7)
G	21 (10.2)
Year of visit	
2007	29 (14.1)
2008	38 (18.5)
2009	39 (19.0)
2010	54 (26.3)
2011	45 (22.0)
Male	113 (55.1)
Age (months), mean (± SD)	9.4 (±1.5)
Age distribution	
6-8 months	50 (24.4)
9-11 months	155 (75.6)
Documentation of immunization status	
No information on EMR	127 (62.0)
Updated	72 (35.1)
Not updated	6 (2.9)*
Patient had antibiotics before the ED visit	24 (11.7)
Disposition after the ED visit	
Discharged home	89 (43.4)
Hospitalization	116 (56.6)

Data are reported as n (%) unless otherwise noted. N = 205. University pediatric hospitals, A and E; university general hospitals, C and D; teaching general hospitals, B, F, and G. \*Including four patients without pneumococcal vaccination. EMR = electronic medical record.

no longer recommend a routine LP in a vaccinated child 6 to 12 months of age with a simple febrile seizure.<sup>13</sup> Other guidelines still advocate routine LP or hospitalization. A guideline issued in 2010 in the British Columbia region in Canada strongly encouraged the practice of LP in infants less than 12 months of age.<sup>21</sup> The 2013 NICE guidelines in the United Kingdom recommended that all children less than 18 months be admitted to hospital because they may have meningitis without any of the classic signs.<sup>22</sup>

The 2011 AAP statement was mainly based on two single-center studies<sup>9,12</sup> that had addressed this issue in this population during the post-Hib and *S. pneumoniae* vaccination era, i.e., from year 2000. These two studies were published in 2009.<sup>9,12</sup> Shaked et al.<sup>12</sup> studied 56 children under 12 months of age presenting with first simple febrile seizures to an academic hospital in the United States between January 2001 and November 2005. LP was performed in 28 patients (50%) and no bacterial meningitis was found (0%, 95% CI = 0.0% to 12.3%). Kimia et al.<sup>9</sup> reviewed the charts of infants 6 to 18 months of age with first simple febrile seizures visiting an academic hospital in the United States between 1995 and 2006. From the 704 infants studied, 188 were less than 12 months of age and 131 of these (70%) had LP performed. No bacterial meningitis was found (0%, 95% CI = 0.0% to 2.7%). From the 704 infants included in this study, 405 (58%) were seen from 2000 to 2006.<sup>9,23</sup> The results of these two studies suggested that the risk of bacterial meningitis was very low in this population. However, a recent systematic review has pointed out that the interpretation of these results should take into account the important number of patients lost to follow-up from the time of ED disposition.<sup>23</sup> Follow-up infor-



**Figure 2.** Risk of bacterial meningitis among infants 6 to 11 months old visiting in seven pediatric EDs between January 2007 and December 2011 with a first simple febrile seizure. \* $>4$  white blood cell per  $\text{mm}^3$  in CSF; the median of number of cells in CSFs of these 11 patients was 6 cells per  $\text{mm}^3$ . †Four of these patients were hospitalized for less than 7 days and did not show any sign of meningitis. CSF = cerebral spinal fluid.

**Table 2**  
Descriptive Characteristics by Center of 205 Visits of Patients 6 to 11 Months of Age With First Simple Febrile Seizures in Seven EDs Between January 2007 and December 2011

Characteristic	Center A (N = 56)	Center B (N = 26)	Center C (N = 29)	Center D (N = 24)	Center E (N = 27)	Center F (N = 22)	Center G (N = 21)	p-value
Sex: male	25 (44.6)	18 (69.2)	18 (62.1)	12 (50.0)	15 (55.6)	13 (59.1)	12 (57.1)	0.5
Age (months), median (IQR)	10 (9.0–11.0)	10 (8.75–11.0)	9 (9.0–10.5)	10 (8.0–11.0)	10 (9.0–11.0)	9 (8.0–10.0)	10 (9.0–11.0)	0.5
LP performed	9 (16.1)	11 (42.3)	12 (41.4)	8 (33.3)	8 (29.6)	12 (54.5)	1 (4.8)	0.001
Hospitalization	15 (26.8)	24 (92.3)	26 (89.7)	5 (20.8)	13 (48.1)	15 (68.2)	18 (85.7)	<0.001
ED visits between 2007 and 2011								
Patients 0 to 18yrs	367,591	133,986	133,246	148,069	214,706	9,017	93,872	
Patients 6 to 11mo	39,475	12,465	13,765	13,898	21,105	9,245	6,550	

Data are reported as n (%). N = number of visits by center; n = number of patients with the corresponding characteristic; p = chi-square test for qualitative variable and Kruskal-Wallis test for quantitative variables. University pediatric hospitals: A and E; university general hospitals: C and D; teaching general hospitals: B, F, and G. IQR = interquartile range; LP = lumbar puncture.

mation on 28 of 56 (50%) and 57 of 188 (30%) infants under 12 months of age who did not have LP in the studies by Shaked et al. and Kimia et al., respectively, were missed, and thus one may argue that we do not know for sure whether they developed meningitis after ED discharge.<sup>23</sup> In our study we sought to reduce this bias, inherent to retrospective studies, by systematically looking for a second visit to our hospital after the index visit and by calling parents when there was not a second visit. Thus, only 37 of 205 (18.0%) infants were lost to our initial follow-up. Moreover, none of these 37 infants was registered in a national bacterial meningitis database. Therefore, our confidence that none of the 205 infants presenting with a first simple febrile seizure developed bacterial meningitis is very high. Furthermore, using a reverse strategy we found that none of the 10 infants aged 6 to 11 months who were given the discharge diagnosis of bacterial meningitis in the participating ED and confirmed bacteriologically during the same period had a febrile seizure as a previous feature. This provides us extra assurance that bacterial meningitis is an unlikely event in first simple febrile seizure.

Interpretation of results of studies conducted for nearly 40 years should take into consideration whether patients were enrolled after the Hib and *S. pneumoniae* vaccination era, the prevalence of these immunizations in the studied population, the type (simple or complex) of febrile seizure, and the age of included children. In 2002, a systematic review based on 15 retrospective studies conducted in “first-world” countries from 1977 to 1999 estimated that the maximum risk of occult meningitis in infants under 12 months of age presenting with a febrile seizure during the prevaccine era would be 0.44% (95% CI = 0 to 0.88%).<sup>24,25</sup> A systematic review and meta-analysis including patients seen from 1969 to 2006 estimated that the number of infants with first simple febrile seizures needed to test with LP was 388 to identify one case of bacterial meningitis.<sup>26</sup>

Our results, as well as the accumulated data from the prevaccine<sup>25</sup> and postvaccine<sup>9,12</sup> eras, and the decline of the rates of bacterial meningitis after the introduction of Hib and *S. pneumoniae* vaccination, strongly support the notion that currently an occult bacterial meningitis in an infant without clinical signs associated

**Table 3**  
Basal Characteristics and LP Performance

Characteristic	Number of Visits With an LP performed, n/N (%)	p-value*
Total	61/205 (29.8) [23.6–36.5]	
Sex		
Female	25/92 (27.2)	0.5
Male	36/113 (31.9)	
Age		
6–8 months	30/50 (60.0)	<0.001
9–11 months	31/155 (20.0)	
Year of ED visit		
2007	11/29 (37.9)	0.9
2008	10/38 (26.3)	
2009	12/39 (30.8)	
2010	16/54 (29.6)	
2011	12/45 (26.7)	
Patient had antibiotics before the ED visit		
Yes	7/24 (29.2)	0.9
No	54/181 (29.8)	
Center type		
Pediatric†	17/84 (20.2)	<0.05
General	44/121 (36.4)	
Hospitalization after ED visit		
No	10/89 (11.2)	<0.001
Yes	51/116 (44.0)	

n = number of visits with a LP performed; N = number of visits for a first febrile seizure; % = ratio between n and N [95% CI].

\*chi-square test

†Pediatric hospitals: hospitals A and E

LP = lumbar puncture.

with meningitis is either extremely rare or nonexistent. Thus, a systematic LP seems unnecessary in this context. An alternative option might be ED observation of 2 to 4 hours.<sup>27</sup> Obviously, any deterioration in the clinical examination should rapidly prompt a reassessment of the management strategy, in particular, the performance of an LP. Wide variations in LP and hospitalization rates are probably due to conflicting messages regarding the practice of LP and hospitalization.<sup>1,9,28,29</sup>

Our results may be generalized to similar developed countries with high immunization coverage for Hib and

*S. pneumoniae*, but caution is recommended when extrapolating them to settings where immunization coverage is much lower. A recent study, conducted in India, assessed the risk of meningitis in a first episode of seizures with fever in 497 children aged 6 to 18 months.<sup>30</sup> LP was performed in 199 (40%) infants. The proportion of meningitis was 2.4% in children with first febrile seizures, 0.86% in simple febrile seizures, and 4.81% in complex febrile seizures.

### LIMITATIONS

Due to the retrospective design, not all infants with febrile seizures presenting to the ED might have been included. This bias was reduced by a large customized computerized identification of potential eligible patients. This approach is more sensitive than an isolated key word search<sup>9</sup> or a search by diagnosis. Second, we were not able to directly determine the outcome of 37 (18.0%) infants. However, the absence of these 37 infants in a wide national registry of bacterial meningitis makes it very unlikely that these infants developed bacterial meningitis. Third, since this was a retrospective study, there is a potential risk that a case of bacterial meningitis may have been inadvertently excluded during the selection process by the knowledge of the results of an LP. This potential risk was limited by the fact that the clinical documentation used to select patients was carried out by non-health workers who did not know the objectives of the study and who used a sequenced standardized questionnaire. Fourth, we have used a clinical approach to assess the association between simple febrile seizure and bacterial meningitis by determining the proportion of bacterial meningitis in a group of infants presenting to the ED with simple febrile seizures; a more epidemiologic approach would have been to assess this association by determining the proportion of simple febrile seizure in infants presenting with bacterial meningitis. We consider that these two approaches are complementary. The chosen approach also allowed us to determine clinical practices regarding infants presenting to the ED with simple febrile seizures and to foresee the proportion of infants that would benefit from a potential change of practices.

### CONCLUSIONS

Our study shows that bacterial meningitis is an unexpected event in children aged 6 to 11 months with first simple febrile seizures and thus strengthens guidelines such as the American Academy of Pediatrics to limit the lumbar puncture practice. These results should allow other national scientific societies to either develop or endorse guidelines limiting routine lumbar puncture in infants 6 to 11 months of age presenting with first simple febrile seizures. All this should contribute to widely homogenized management practices.

We thank Quantmetry, Colin Gentile, and Helene Rosselet for their help during data gathering. We thank Guigoz, "le Groupe de Recherches Epidémiologiques en Pédiatrie," and "le Groupe de

Pédiatrie Générale" for giving a research grant to one of the authors (RG) to accomplish this study. We also thank Pr Mercier, Pr Epaud, Pr De Pontual, Dr Foucaud, Dr Armengaud, and Dr Chalvon for the welcome and the participation of their departments in the study.

### References

1. Fetveit A. Assessment of febrile seizures in children. *Eur J Pediatr* 2008;167:17–27.
2. Consensus statement. Febrile seizures: long-term management of children with fever-associated seizures. *Pediatrics* 1980;66:1009–12.
3. Nigrovic LE, Kuppermann N, Macias CG, et al. Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. *JAMA* 2007;297:52–60.
4. Valmari P, Peltola H, Ruuskanen O, Korvenranta H. Childhood bacterial meningitis: initial symptoms and signs related to age, and reasons for consulting a physician. *Eur J Pediatr* 1987;146:515–8.
5. Lorber J, Sunderland R. Lumbar puncture in children with convulsions associated with fever. *Lancet* 1980;1:785–6.
6. Rutter N, Smales OR. Role of routine investigations in children presenting with their first febrile convulsion. *Arch Disease Childh* 1977;52:188–91.
7. Joint Working Group of the Research Unit of the Royal College of Physicians and the British Paediatric Association Guidelines for the management of convulsions with fever. *BMJ Clin Res* 1991;303:634–6.
8. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. *Pediatrics* 1996;97:769–72.
9. Kimia AA, Capraro AJ, Hummel D, Johnston P, Harper MB. Utility of lumbar puncture for first simple febrile seizure among children 6 to 18 months of age. *Pediatrics* 2009;123:6–12.
10. Trainor JL, Hampers LC, Krug SE, Listernick R. Children with first-time simple febrile seizures are at low risk of serious bacterial illness. *Acad Emerg Med* 2001;8:781–7.
11. Green SM, Rothrock SG, Clem KJ, Zurcher RF, Mellick L. Can seizures be the sole manifestation of meningitis in febrile children? *Pediatrics* 1993;92:527–34.
12. Shaked O, Peña BM, Linares MY, Baker RL. Simple febrile seizures: are the AAP guidelines regarding lumbar puncture being followed? *Pediatr Emerg Care* 2009;25:8–11.
13. Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics* 2011;127:389–94.
14. Waternberg N, Sarouk I, Fainmessenger P. Acute meningitis among infants and toddlers with febrile seizures: time for a reappraisal of the value of a lumbar puncture. *Israel Med Assoc J* 2012;14:547–9.
15. Guthmann JP, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D. Assessment of Immunization Coverage in France, Data Sources and Current Figures [in French]. Institut de Veille Sanitaire. Available at: <http://www.invs>.

- sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2012/Mesure-de-la-couverture-vaccinale-en-France. Accessed Aug 25, 2015.
16. Waruiru C, Appleton R. Febrile seizures: an update. *Arch Disease Childh* 2004;89:751–6.
  17. Straus SE, Thorpe KE, Holroyd-Leduc J. How do I perform a lumbar puncture and analyze the results to diagnose bacterial meningitis? *JAMA* 2006;296:2012–22.
  18. Bingen E, Levy C, de la Rocque F, et al. Bacterial meningitis in children: a French prospective study. *Clin Infect Dis* 2005;41:1059–63.
  19. Perrocheau A, Doyle A, Bernillon P, Varon E. [Evaluation of the surveillance of paediatric pneumococcal meningitis infections in France, 2001–2002 by capture-recapture method] (in French). *Bull Epidemiol Hebd* 2006;2:16–8.
  20. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007;147:573–7.
  21. British Columbia Children’s Hospital, Child Health BC and the Guidelines and Protocols Advisory Comitee British Columbia Children’s Hospital, Child Health BC and the Guidelines and Protocols Advisory Committee 2010. Febrile Seizure Guidelines. Available at: [http://www.bcguidelines.ca/guideline\\_febrile.html](http://www.bcguidelines.ca/guideline_febrile.html). Accessed Aug 25, 2015.
  22. National Institute for Health and Care Excellence. Febrile Seizure Guidelines [not accessible in U.S.]. Available at: <http://www.cks.nice.org.uk/febrile-seizure>. Accessed Nov 12, 2014.
  23. Hom J, Medwid K. The low rate of bacterial meningitis in children, ages 6 to 18 months, with simple febrile seizures. *Acad Emerg Med* 2011;18:1114–20.
  24. Sweeney A, Gibbs J, Monteil F, Appleton R, Choonara I. The management of febrile seizures in the Mersey region. *Dev Med Child Neurol* 1996;38:578–84.
  25. Carroll W, Brookfield D. Lumbar puncture following febrile convulsion. *Arch Dis Childh* 2002;87:238–40.
  26. Najaf-Zadeh A, Dubos F, Hue V, Pruvost I, Bennour A, Martinot A. Risk of bacterial meningitis in young children with a first seizure in the context of fever: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e55270.
  27. Callegaro S, Titomanlio L, Donegà S, et al. Implementation of a febrile seizure guideline in two pediatric emergency departments. *Pediatr Neurol* 2009;40:78–83.
  28. Østergaard JR. Febrile seizures. *Acta Paediatr* 2009;98:771–3.
  29. Baumer JH. Evidence based guideline for post-seizure management in children presenting acutely to secondary care. *Arch Dis Childh* 2004;89:278–80.
  30. Batra P, Gupta S, Gomber S, Saha A. Predictors of meningitis in children presenting with first febrile seizures. *Pediatr Neurol* 2011;44:35–9.

### Supporting Information

The following supporting information is available in the online version of this paper:

**Data Supplement S1.** French immunization schedule.

**Data Supplement S2.** Methodology used to identify visits of patients 6 to 11 months of age with a potential seizure by means of an informatics tool: an example with the word “seizure.”

**Data Supplement S3.** Standardized questionnaire.

### Appendix 1: French immunization schedule

	2 months	4 months	11 months	12 months	16-18 months	6 years	11-13 years
Diphtheria, tetanus, pertussis	1 dose	1 dose	1 dose			1 dose	1 dose
Inactivated poliovirus,	1 dose	1 dose	1 dose			1 dose	1 dose
Haemophilus influenzae type b	1 dose	1 dose	1 dose				
Pneumococcal	1 dose	1 dose	1 dose				
Hepatitis B	1 dose	1 dose	1 dose				
Measles, mumps, rubella				1 dose	1 dose		
Meningococcal				1 dose			

## **Appendix 2. Methodology used to identify visits of patients 6 to 11 months of age with a potential seizure by means of an informatics tool: an example with the word “seizure”**

We describe hereafter the steps to select all the electronic medical records (EMR) of patients with a potential seizure. The example is given with the word “seizure”. The same methodology was applied with the words: “FS”, “clonic”, “tonic”, “shaking”, “jerks” and “twitch”

### **STEP 1:**

We created a regular expression (a sequence of characters that forms a search pattern) for the word “SEIZURE”: “[s|S].\* [z|Z].\*”.

### **STEP 2:**

The regular expression was applied to each field of all EMRs in order to construct a list with all the terms that correspond to this regular expression. For example, some of the words of the list with the regular expression “[s|S].\*[z|Z].\*” are:

- Seizure
- skyzophrenic
- skizure
- szre
- Seizure
- squeeze
- seizure
- etc...

### **STEP 3:**

From this list, we performed a manual selection of the terms that matched the word “seizure” in order to create a list of relevant key words. All the other words were deleted.

- Seizure
- ~~skyzophrenic~~
- skizure
- szre
- Seizure
- ~~squeeze~~
- seizure

### **STEP 4:**

The list of selected key words was applied to all EMRs fields. The EMRs including at least one key word were selected.

### **STEP 5:**

In order to perform a more specific search, we also applied a negative regular expression in order to eliminate EMRs that had the words only in this negative form. When a key word was in the “past medical history” field the EMR was also excluded.

### APPENDIX 3: Standardized questionnaire

You only have to report the presence or absence of a list of words in the patient's records. You do not have to interpret any of these answers. If the word is in an affirmative form in the record, you have to tick YES. If the word is in a negative form in the record, you have to tick NO. If the word is not in the record, you have to tick NOT AVAILABLE.

1. Birth date
2. Sex: Boy or Girl
3. Date of the visit
4. Hour of the visit
5. Exclusion Criteria: If Yes: why ? .....
6. Medical history of febrile seizure YES No Not available  
If YES :
  - Number of febrile seizure...(99 if Not available).
7. Updated immunization status YES No Not available
8. Patients with antibiotics before the ED visit YES No Not available  
If YES, which antibiotic :.....  
If YES, duration of the antibiotics ? .....
9. Description of the seizure
  - Multiple during the 24 last hours. YES No Not available  
Si YES : Number of seizure .....
  - Generalized, interesting the 4 limbs, YESNo Not available
  - Focalized YES No Not available
  - If Yes :
    - i. Left Upper limb YES No Not available
    - ii. Right upper limb YES No Not available
    - iii. Left lower limb YES No Not available
    - iv. Right lower limb YES No Not available
  - Head or eye deviation YES No Not available
  - Seizure YES No Not available
  - Clonic YES No Not available
  - Tonic YES No Not available
  - Loss of consciousness YES No Not available
  - Hypotonic, loss of muscle tone during the seizure YESNo Not available
  - Hypertonia YES No Not available
  - Cyanosis YES No Not available
  - Eyes revulsion YES No Not available
  - Duration of the seizure available YES No
  - If YES : duration (number or word)
10. Anticonvulsant medication intervention YES No Not available  
If YES: Which treatment  
If YES, Does the seizure stop after the medication intervention YES No Not available
- CLINICAL EXAM AFTER THE SEIZURE.
11. Clinical signs associated with meningitis YES No Not available
  - Neck stiffness YES No Not available
  - Kernig sign YES No Not available
  - Brudzinsky sign YES No Not available
  - Hypotonia YES No Not available
  - Photophobia YES No Not available
  - Bulging fontanelle YES No Not available
  - Purpura YES No Not available

- Septic, sepsis, YES No Not available
  - Shock YES No Not available
12. Normal Mental Status or normal consciousness YE No Not available
- Irritability YES No Not available
  - Inconsolable, or not normal crying YES No Not available
  - Moaning YES No Not available
  - Restless, disturb YES No Not available
  - Drowsy, sleepy YES No Not available
  - Unconscious, coma YES No Not available
  - Sleepy YES No Not available
  - Lethargic YES No Not available
13. Normal neurologic exam available YES No Not
- Paralysis, paresis YES No Not available
  - If Yes :
    - i. Left Upper limb YES No Not available
    - ii. Right upper limb YES No Not available
    - iii. Left lower limb YES No Not available
    - iv. Right lower limb YES No Not available
  - Babinski sign or plantar reflex in extension YES No Not available
  - Not symmetric tendon reflexes YES No Not available
  - Todd paresis YES No Not available
  - Direct light reflex not normal YES No Not available
  - Localizing signs YES No Not available
14. Performance of lumbar puncture YES No
15. If Yes: Were CSFs obtained ? YES No
- Aspect: Clear Trouble Purulent Hematic, hemorrhagic, Opalescent  
Other:.....
  - Glycorrhachia:.....
  - CSF proteins:.....
  - Number of cells:
  - Number of neutrophils
  - Number of red blood cells
  - Gram Stain: Coccus Bacillus-Gram-positive Gram-Negative Other: texte
  - Positive latex agglutination test Yes No Not available
  - Culture : Positive Negative
  - If positive, write down the results: .....
16. Disposition after the ED visit: Discharged home Hospitalization Transfer Other:  
.....



### **3) Article 2 : Do all children who present a complex febrile seizure need a lumbar puncture? A retrospective cross-sectional observational study**

#### **a) Résumé**

Cette étude visait à évaluer spécifiquement le risque de MB et de MEH chez les enfants présentant une CEF complexe avec un examen clinique non évocateur de méningite ou de méningo-encéphalite.

Nous avons suivi les mêmes principes méthodologiques que pour l'étude précédente : parmi plus d'un million de visites dans 7 services d'urgences pédiatriques d'Ile-de-France entre 2007 et 2011, nous avons sélectionné les dossiers médicaux concernant une CEF complexe.

Une PL était réalisée au cours de 260 visites parmi les 839 visites incluses (31.0%). Les critères de jugement de MB et de MEH étaient évaluables respectivement pour 715 (85.2%) et 657 visites (78,3%). Cinq MB (0.7% (IC-95%: 0.2%-1.6%)) et 0 MEH (0% (IC-95%: 0.0%-0.6%)) étaient retrouvées.

Parmi les 630 visites au cours desquelles l'examen clinique était non suggestif de MB et de MEH, aucune MB (0.0% (IC-95%: 0.0%-0.7%)) ni aucune MEH (0.0% (IC-95%: 0.0%-0.8%)) n'étaient retrouvées.

Nous avons là encore cherché à réduire les biais existants dans les études ayant estimé ce risque dans la littérature par les mêmes choix méthodologiques que dans l'article précédent. Cette étude révèle qu'une MB et une MEH sont des événements inattendus chez les patients présentant une CEF complexe avec un examen clinique non évocateur de méningite et de méningo-encéphalite.

Les limites de notre étude restent liées à son caractère rétrospectif. De plus, il n'existe pas de registre national de MEH : nous n'avons donc pas pu vérifier l'absence des 182 (21,7%) perdus de vue concernant le risque de MEH dans un tel registre. Enfin, nos résultats ne sont pas extrapolables aux pays dont la couverture vaccinale n'est pas maximale.

L'article décrivant cette étude a été accepté pour publication dans *Annals of Emergency Medicine*.

*b) Article*

**Do all children who present a complex febrile seizure need a lumbar puncture? A retrospective cross-sectional observational study**

Romain GUEDJ<sup>a</sup>, Hélène CHAPPUY<sup>a</sup>, Luigi TITOMANLIO<sup>b</sup>, Loic de PONTUAL<sup>c</sup>, Sandra BISCARDI<sup>d</sup>, Gisèle NISSACK-OBIKETEKI<sup>e</sup>, Béatrice PELLEGRINO<sup>f</sup>, Oussama CHARARA<sup>g</sup>, François ANGOULVANT<sup>h</sup>, Julien DENIS<sup>a</sup>, Corinne LEVY<sup>i</sup>, Robert COHEN<sup>i</sup>, Solène LOSCHI<sup>a</sup>, Pierre Louis LEGER<sup>a</sup>, Ricardo CARBAJAL<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Armand Trousseau hospital, <sup>b</sup> Robert Debré Hospital, <sup>c</sup> Jean Verdier hospital, <sup>d</sup> Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, <sup>e</sup> Lagny-Marne la vallée Hospital, <sup>f</sup> Poissy hospital, <sup>g</sup> Versailles hospital, <sup>h</sup> Necker-Enfants Malades hospital, <sup>i</sup> ACTIV,

Keywords: Meningitis, lumbar puncture, febrile seizure, pediatric emergency

Running Head: Complex febrile seizure and central nervous system infection

Funding: RG received a grant from Guigoz® to work on this study.

Role of the study funder: Guigoz® did not participate in any of the following: design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; and preparation, review, or approval of the manuscript. No financial relationships with any organisations that might have an interest in the submitted work; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

Competing interests: All authors declare that (1) none have support from any company for the submitted work; (2) they have no relationships with any company that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; (3) their spouses, partners, or children have no financial relationships that may be relevant to the submitted work; and (4) they have no non-financial interests that may be relevant to the submitted work

Acknowledgment:

We thank Quantmetry®, Colin Gentile and Helene Rosselet for their help in data gathering. We thank Guigoz®, “le Groupe de Recherches Epidémiologiques en Pédiatrie” and “le Groupe de Pédiatrie Générale” for giving a research grant to one of the authors (RG) in order to perform this study.

We would also like to thank Professor Jean-Christophe Mercier, Professor Ralph Epaud, Doctor Pierre Foucaud, Doctor Didier Armengaud and Doctor Arnaud Chalvon for allowing the participation in the study of their pediatric emergency departments.

Author statement

“RG, HC and RC designed the study, and obtained research funding. RG and RC supervised the conduct of the study and data collection. RG, LT, LdP, SB, GN, BP, OC, FA JD, PLL, CL, RCo and SL helped in the implementation of the study in their emergency departments, took part in the patients’ selection and collected the data. RG and RC analyzed the data; RG drafted the manuscript, and all authors contributed substantially to its revision. RC takes responsibility for the paper as a whole.”

## **ABSTRACT**

Objectives: To assess the prevalences of Bacterial Meningitis (BM) and Herpes Simplex Virus meningoencephalitis (HSV-ME) in children with a complex febrile seizure (CFS), and to determine these prevalences in the subgroup of children with a clinical examination not suggestive of meningitis or encephalitis.

Methods: This multicenter retrospective study was conducted in seven pediatric emergency departments (PED) in the region of Paris, France. Visits of patients aged 6 months to 5 years for a CFS from January 2007 to December 2011 were analyzed. We defined a subgroup of patients whose clinical exam was not suggestive of meningitis or encephalitis. BM and HSV-ME were sequentially sought for by 1) analyzing bacteriological and viral data at the time of the visit, 2) looking for data from a second visit to the hospital after the index visit, 3) phone calling the child's parents.

Results: From a total of 1,183,487 visits in the seven PED, 839 were for a CFS, from whom 260 (31.0%) had a lumbar puncture. The outcomes BM and HSV-ME were ascertainable for 715 (85%) and 657 (78.3%) visits respectively and we found 5 BM (0.7% [95% CI: 0.2%-1.6%]) and no HSV-ME (0% [95% CI: 0.0%-0.6%]). Among the 630 visits of children with a clinical examination not suggesting meningitis or encephalitis, we found no BM (0% [95% CI: 0.0%-0.7%]) and no HSV-ME (0% [95% CI: 0.0%-0.8%]).

Conclusions: In children with a CFS, BM and HSV-ME are unexpected events when the clinical examination following CFS is not suggestive of meningitis or encephalitis.

## INTRODUCTION

### **Background and importance:**

Febrile seizures (FS) are defined as seizures occurring in children aged 6 months to 5 years, in a context of fever, without a history of an unprovoked seizure or concurrent central nervous system infection (American Academy of Pediatrics 2011, Thurman, Beghi et al. 2011). FS affect 2% to 5% of children in Europe and North America (Offringa, Hazebroek-Kampschreur et al. 1991, Fetveit 2008). They are categorized as complex if at least one of the following features is present: focal seizure, prolonged seizure (> 15 minutes), or multiple seizures (> 1/ 24h). Since a seizure in the context of fever may be associated with bacterial meningitis (BM) (Nigrovic, Kuppermann et al. 2007) or Herpes simplex virus meningoencephalitis (HSV-ME) (Seltz, Cohen et al. 2009), deciding whether a lumbar puncture (LP) should be performed to rule out these central nervous system infections in children presenting with a complex FS may be a challenge.

Before the availability of immunization against *Haemophilus influenzae* type b (Hib) and *Streptococcus pneumoniae* (pre-pneumococcal conjugate vaccine era), the global prevalence of BM in children with “seizure and fever” was found to be 0.8 % (Carroll and Brookfield 2002) and was about 5 times higher after a complex than a simple FS (Offringa, Beishuizen et al. 1992). However, a recent meta-analysis including two post-vaccine era studies found a pooled prevalence of BM in children with a complex FS of 0.6% (Najaf-Zadeh, Dubos et al. 2013). Currently, the scarce guidelines on the performance of a LP in children with complex FS are heterogeneous (Baumer 2004, Capovilla, Mastrangelo et al. 2009, Patel and Vidaurre 2013, Hofert and Burke 2014) and thus clinical practices are so (Sales, Bulloch et al. 2011). In the context of a complex FS, potential contributing reasons for this heterogeneity are a low risk of BM, an unknown risk of HSV-ME, an unknown risk of BM or HSV-ME in the subgroup of patients in whom the clinical examination does not suggest these infections, and the fact that complex FS include some very different clinical situations such as brief generalized multiple seizures and status epilepticus (Chin, Neville et al. 2005).

### **Goals of This Investigation:**

We hypothesized that among children with complex FS, the subpopulation of children presenting with a clinical examination not suggestive of BM or HSV-ME had prevalence for these infection close to zero. The objective of this study was to calculate the proportion of BM and HSV-ME in children with a complex FS, and to determine these proportions according to the feature of the seizure and in the subgroup of children with a clinical examination not suggestive of meningitis or encephalitis.

## **METHODS**

### **Study design**

We retrospectively reviewed the records of all visits of patients aged 6 months to 5 years in 7 Pediatric Emergency Departments (ED) in the Paris region in France between January 2007 and December 2011 for a complex FS and determined the proportion of BM and HSV-ME in this population. In France, conjugate immunizations against Hib or *Streptococcus pneumoniae* were introduced in 1992 and 2003, respectively, and the respective national immunization coverage were higher than 95% and 90%, during the enrollment period (Guthmann JP 2012). The study was approved by the local ethics committee for the protection of human subjects, and the computerized data collection was approved by the French Data Protection Authority. This study was registered in Clinical Trials (NCT01694524).

### **Definitions**

FS and complex FS were defined as above. The index visit was defined as the visit that was included in the study. Fever was defined as any temperature  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$

### **Setting and Participants**

From the 7 pediatric EDs, 2 were located in university pediatric hospitals, 2 in university general hospitals and 3 in teaching general hospitals. The 5 general hospitals had an independent pediatric department that allowed them to have a separate pediatric ED staffed by pediatricians. They all used the same electronic medical records (EMRs) software, Urqual™ but each hospital was independent. All visits from January 2007 to December 2011, with an available EMR, were evaluated for inclusion. The record exhaustiveness of this system is higher than 99% as accidental downtimes are rare and short lasting.

Visits were eligible if the patients had come to the ED within 24 hours after a complex FS. Although we had initially planned to include children 3 months-5 years old as stipulated in the clinical trial registry, we finally decided to limit the study group to 6 months- 5 years to comply with the American Academy of Pediatrics definition (American Academy of Pediatrics 2011). Visits of patients with a simple FS, with a past medical history of non FS, with conditions known to be associated with an increased risk of seizure (e.g., cerebral malformation, genetic syndromes, trauma in the previous 24 hours) or predisposing to BM or HSV-ME (e.g., sickle cell disease, malignant tumor, immunosuppressive treatment) were

excluded. Any history of fever concomitant to the seizure was sufficient to include the patient even if the fever was not documented in the ED.

### **Selection of visits and data extraction**

Visits selection was carried out in three steps (Figure 1). First, all visits of patients 6 months to 5 years of age with a potential seizure were identified with a search informatics tool that used regular expressions (a sequence of characters that forms a search pattern) allowing the search, in all fields of the EMR, of a list of key words (the French translations of “seizure”, “FS”, “clonic”, “tonic”, “shaking”, “jerks” and “twitch”) and their misspellings. The tool did not include records that contained these words in the past medical history field and in a negative form. The complete process is detailed in Appendix 1. This methodology has already been reported (Kimia, Capraro et al. 2009, Guedj, Chappuy et al. 2015). We tested the sensitivity and specificity of this tool; the test characteristics of the tool are shown in Appendix 2. Second, one of the authors (RG) manually reviewed the retrieved records to identify visits for a potential complex FS. Third, this sample population was randomly split in 2 groups and each group was assigned to one research assistant.

These two assistants analyzed the selected records using a sequenced standardized questionnaire. They were blind to the objectives of the study. They identified the presence or absence of a list of words in the patient’s records (Appendix 3). For example, more than 30 words describing the features of meningeal syndrome, neurologic exam and mental status were gathered in the questionnaire to identify whether the clinical examination was suggestive of BM or encephalitis (Appendix 3). The clinical exam was defined as suggestive of meningitis or encephalitis when at least one word of the list was in the record in an affirmative form. When all the words were in the negative form or not available in the record, we considered that the clinical examination was not suggestive of BM or MEH. When notes from both an attending physician and a trainee were present in the EMR, we gathered data from the attending physician. The first 50 records that were abstracted by each research assistant were reviewed with a physician. A quality assurance control was performed by one of the authors (RG) who randomly double-checked 10% of cases to ensure that assistants were following the detailed instructions. Moreover, 15% of the EMRs were randomly reviewed by an attending emergency pediatrician (SL) who performed a global assessment of all the presenting characteristics in order to determine the features of the seizure and if the patient had a clinical examination suggesting BM or MEH. We assessed the interrater agreement for the features of the seizures and the suggestiveness of the clinical examination

to confront this global assessment with the classification obtained by the sequenced questionnaire performed by the research assistants.

Finally, we identified visits of children with a complex FS and the subgroup of those without a clinical examination suggesting meningitis or encephalitis.

## **Outcomes**

The main outcomes were the proportion of BM and HSV-ME diagnosed up to seven days after the index complex FS. BM and HSV ME were first sought for by analyzing bacteriological and viral data at the time of the visit and during the hospitalization if this happened. If this information was not available, we looked for a second visit for any reason to the same hospital that occurred from the index visit to 12/31/2014 to see if the diagnosis of BM or HSV-ME was mentioned in the records, and finally if none of these two sources of information was available, we phone called the child's parents to know the evolution after the index visit. When a LP had been performed, HSV-ME was defined as a positive HSV-PCR, and BM was defined as i) bacterial growth from cerebrospinal fluid (CSF), ii) CSF pleocytosis and bacterial growth from any blood specimen or iii) a positive latex agglutination test in CSF. CSF pleocytosis was defined as CSF white blood cell (WBC) count of > 7 cells per mm (Kimia, Ben-Joseph et al. 2010). The correction for blood contaminated CSF was: corrected CSF WBC count=CSF WBC count-(CSF red blood cell count/700) (Straus, Thorpe et al. 2006).

We used two additional approaches to increase the exhaustiveness and reliability of the outcome. First, in order to ascertain that infants lost to follow-up had not been seen in another hospital with the diagnosis of BM, we verified whether infants lost to our follow-up had been registered in the French Active Surveillance Network ("Active") database with the diagnosis of BM. This network monitors features and evolution of BM in France (Bingen, Levy et al. 2005) and its functioning has already been described (Guedj, Chappuy et al. 2015). We did not look for national registries of dead infants to complete our search. A second approach was used to ensure the reliability of our outcome. As in a previous study, we called this a "reverse strategy" (Guedj, Chappuy et al. 2015), i.e., we identified all children aged 6 months to 5 years who presented to the 7 participating ED during the same time period and selected those who had an ED discharge diagnosis (IC-10) code consistent or suggestive of meningitis or encephalitis (Appendix 4). We did not verify if these discharge diagnoses were later confirmed, so most of them might have not actually been a BM or a ME. Then, we searched in the records of these children if a FS had been a previous feature of their evolution.

## **Statistical methods**

Data are reported as means or medians for continuous variables and as proportions for categorical variables. LP, pleocytosis, BM and HSV-ME rates are given as proportions with 95% confidence intervals (CI) calculated by using a binomial distribution. The exact method of Clopper-Pearson was used. We used the Kappa test to assess the interrater agreement for the features of the seizures and the suggestiveness of the clinical examination. Proportions of BM and HSV-ME are also reported according to the feature of the complex FS.

The analyses were performed with SPSS, v18 (SPSS, Chicago) and with R (Vienna-Austria). We followed methodology suggestions for a chart review study (Kaji, Schriger et al. 2014) and we used the STROBE methodology to report the results (von Elm, Altman et al. 2007). A p value of  $< 0.05$  was considered statistically significant.

## **Sample size calculation**

We assumed that the proportion of BM and HSV-ME in the group of children presenting with a complex FS and a clinical examination not suggestive of meningitis or encephalitis would be 0%. Thus, in order to obtain a proportion of 0% with a 95% confidence interval of  $\pm 1\%$ , we computed with “R” software that we would need to include 367 children with a complex FS and a normal clinical examination. Because we assumed that at least 50% of children with complex FS would present a clinical examination not suggestive of meningitis or encephalitis, we planned to include 734 visits of children presenting a complex FS. Based on these assumptions and a pilot sample, we estimated that we needed a whole sample of 1,000,000 visits in pediatric EDs in order to reach that number. We calculated that the aimed sample would be obtained with 5-year visits to the 7 pediatric EDs.

## **RESULTS**

From 2007 to 2011, there were 1,183,487 visits in the 7 participating ED, including 654,459 visits for children 6 months to 5 years of age. The search informatics tool identified, at first step, 16,902 visits of children for a potential seizure (Figure 1). Then, the manual review yielded 2,103 visits for a potential complex FS. After a standardized analysis of these visits, we found 839 visits for a complex FS (i.e., 15.3% of the 5,463 visits for febrile seizure). The interrater agreement test for the 15% sample (attending pediatrician vs. research assistants) showed a  $\kappa = 0.80$  (95% CI: 0.66 – 0.94) for focal seizure,  $\kappa = 0.89$  (95% CI: 0.81 – 0.98) for multiple seizure,  $\kappa = 0.90$  (95% CI: 0.82 – 0.99) for prolonged seizure and  $\kappa = 0.79$  (95% CI: 0.66 – 0.92) for clinical examination suggesting meningitis or encephalitis.

### **Characteristics of the cases**

The descriptive characteristics of the 839 visits are shown in Table 1. The most frequent presenting feature of complex FS was multiple episodes (n=468, 55.8%). From the 839 visits, the clinical examination was suggestive of BM or HSV-ME in 209 (24.9%) of them. (Details about the data gathering for the variables used to define the clinical exam are shown in appendix 5.) The characteristics of the 630 visits in which the clinical examination was not suggestive of BM or HSV-ME are also shown on Table 1.

### **Results of LP**

A LP was performed in 260 children (31.0% [95% CI: 27.9-34.2]). The proportion of children that underwent a LP among children with and without a clinical exam suggestive of meningitis or encephalitis were, respectively, 54% (113/209) and 23% (147/630). The median (interquartile; range) number of cells in CSF was 1.5 (0-4; 0-3350) per mm<sup>3</sup>. HSV-PCR was performed in 55 CSFs, none of them was positive. Pleocytosis was observed in 22 CSFs including 5 cases with bacterial growth. Among the 17 patients with pleocytosis and no bacterial growth in CSF, one patient, a 23-month-old boy, died at home the following day after the ED visit and the other 16 had a favorable outcome. The child who died had visited the ED for a left hemi-corporal febrile seizure. He had not received any antibiotics before the visit and was described as irritable at initial clinical examination. A LP was performed and found a WBC count of 79 cells per mm<sup>3</sup>, a negative latex agglutination test and no bacterial growth. He was discharged without any antibiotic treatment and was found dead the following morning in his bed. No evidence of any infection (meningitis or other) was found in the exams (blood, LP) performed after his death. The death was attributed to a refractory status epilepticus.

None of the other 16 patients had been treated with antibiotics or antiviral medications on arrival to the ED. Regarding the risk of meningitis, 12 of them had a blood culture and 6 had a latex agglutination test, that were negative. Regarding the risk of HSV-ME, 13 had a PCR HSV that was negative. Finally, 3 had an enterovirus in CSF. All of these 16 patients were hospitalized between 24 hours and 10 days and had a favorable outcome: 3 had a discharge diagnosis of presumptive non herpetic meningo-encephalitis, 3 of enteroviral meningitis and 9 of presumptive viral meningitis.

## **BM and HSV-ME**

The outcome BM was ascertainable for 715 of 839 visits (85.2%): 260 by a lumbar puncture, 357 through data obtained during a second visit, and 98 by a phone call to parents, Figure 2. Five BM were found; thus, the BM proportion was 0.7% (95% CI: 0.2%-1.6%). The characteristics of these 5 cases are described in Table 2. *Streptococcus pneumoniae* was found in 4 CSFs and group B *N. meningitidis* in 1 CSF. In 4 cases, the patients were younger than 12 months. All five cases presented with a combined or isolated feature of prolonged seizure. A 6-month old child died after 7 days of hospitalization.

None of the 124 children lost to our follow-up was registered in the "Active" database as having BM. A good reliability of the "Active" database was verified because all 5 cases of BM diagnosed in our population were registered in this database.

The outcome HSV-ME was ascertainable for 657 of 839 visits (78.3%); Figure 3. No HSV-ME was found; thus, the HSV-ME proportion was 0% (95% CI: 0.0%-0.6%).

The proportions of BM and of HSV-ME in children according to the features of the complex FS are shown in Table 3. Among the 468 cases presenting only with multiple seizures, the proportions of BM and of HSV-ME were respectively 0% (95% CI: 0.0%-0.9%) and 0% (95% CI: 0.0%-1.0%).

Neither BM nor HSV-ME was found among the 630 visits in which the clinical examination was not suggestive of BM or HSV-ME; thus, the BM and HSV-ME proportions in this subgroup of patients were 0% (95% CI: 0.0 – 0.7%) and 0% (95% CI: 0.0 – 0.8%) (Appendix 6A and 6B).

Regarding the reverse strategy, we found no visits with a history of FS among 623 EMRs with a discharge diagnostic code of meningitis or encephalitis.

## **Differences of management across centers**

The rates of hospital admission and LP performance were different among centers ranging from 60.3% to 91.8%, and from 13.0% to 51.9%, respectively (Appendix 7).

## **LIMITATIONS**

This study has some limitations. First, due to a retrospective design, all children with a complex FS presenting to the ED might not have been included. This bias was reduced by a customized computerized identification of potential eligible patients. Although our list of words was comprehensive, it may have missed some unusual descriptions. We can not, thus, be confident of the complete exhaustiveness of all the cases. Second, we were not able to

directly determine the outcome BM of 124 (14.8%) children. However, the absence of these infants in a wide national registry of BM makes it very unlikely that these infants developed BM. There was no registry of HSV-ME, so this second outcome was not ascertainable for 182 (21.7%) children. Moreover, we were not able to link these patients with a national death registry. If a case of BM and/or HSV was missed in those without follow-up, that might change our results. Thus, our results should be interpreted with the caveat of 14.8% and 21.7% of lost to follow-up. Third, since this was a retrospective study, there is a potential risk that a case of BM or HSV-ME may have been inadvertently excluded during the selection process by the knowledge of the results of the clinical exam or the LP. This potential bias was limited by making the assistants blind to the objectives of the study and by using a sequenced standardized questionnaire. Fourth, we assumed that data not available in the EMRs was either normal or negative. By making this choice we have might misclassified patients with an actual clinical examination suggestive of BM or MEH that was not reported in the EMR and thus overestimated the frequency of patients with a clinical examination non suggestive of BM or MEH. We made this choice because our aim was to avoid excluding inadvertently any patient that had BM or MEH from the group of children with a clinical examination non suggestive of BM or MEH. Fifth, the study was not powered for sub analyses by seizure features. As with any sub analysis, the results must be interpreted with caution because of an increased type I error. Moreover, because of the small size of the groups of children with a focal or prolonged seizure, the confidence intervals are broad. Finally, although our results may be generalized to similar developed countries with high immunization coverage for Hib and *Streptococcus pneumoniae*, caution is recommended when extrapolating them to settings where immunization coverage is much lower.

## **DISCUSSION**

This is the first multicenter European study dealing specifically with the assessment of the prevalence of BM and HSV-ME in children presenting a complex FS. We found no HSV-ME (0%; 95% CI 0.0%-0.6%) and a very low risk of BM (0.7%; 95% CI 0.2%-1.6%). Moreover, we found neither BM nor HSV-ME in the subgroup of children with a clinical examination non suggestive of meningitis or encephalitis.

For decades, children with FS have undergone LP to rule out BM (Rosman, Peterson et al. 1985). Before the 90's, a LP was performed from 67% (Lorber and Sunderland 1980) to more than 90% (Rutter and Smales 1977) of children presenting with a FS. The risk of BM is not the same in simple and complex FS (Green, Rothrock et al. 1993, Najaf-Zadeh, Dubos et al.

2013). In a study conducted on 205 infants aged 6 to 11 months seen in the ED for a first simple FS, we found no case of BM (Guedj, Chappuy et al. 2015). During the last two decades, three retrospective single-center studies conducted in the United States (US) found a prevalence of BM between 0.5 to 1.5 % in complex FS (Seltz, Cohen et al. 2009, Kimia, Ben-Joseph et al. 2010, Fletcher and Sharieff 2013). In a review of 390 visits of children with complex FS between 2002 and 2006 to a pediatric ED with a LP rate of 53% Seltz *et al* found a BM prevalence of 1.5% (95% CI: 0.6%-3.3%) (Seltz, Cohen et al. 2009). In another similar review of 193 patients seen for a first complex FS from 2005 to 2010 and who had a LP rate of 70.5%, Fletcher *et al* found a BM prevalence of 0.5% (0.0 - 1.5%) (Fletcher and Sharieff 2013). In a third study including 526 children with a first complex FS seen between 1995 and 2008 in a pediatric ED with a 64.6% LP rate, the BM prevalence found by Kimia *et al* was 0.9% [95% CI: 0.2–2.8] (Kimia, Ben-Joseph et al. 2010). Thus, the 0.7% prevalence of BM in our French cohort is in line with the reported prevalence in the US.

In retrospective studies, potential biases are incomplete exhaustiveness of the target cases and patients lost to follow-up. Studies that selected patients using a diagnostic code may not be exhaustive (Seltz, Cohen et al. 2009, Fletcher and Sharieff 2013). We sought to reduce this bias by performing a comprehensive search using a customized computerized identification of all potential eligible patients. Because complex seizures are not very frequent, the feasibility of a large prospective multicenter study in PED is so hard to set up that it will probably not take place. That is why large retrospective data can contribute to the body of evidence. Regarding follow-up, we did not only systematically look for a second visit after the index visit but also called parents when there was not a second visit. Thus, only 124/839 (14.8%) infants were lost to our initial follow-up. Moreover, none of these 124 infants was registered in the “Active” national BM database. Besides, using a reverse strategy we found no history of seizure and fever among 623 EMRs with a discharge diagnostic code of meningitis or encephalitis.

Currently, recommendations about the performance of a LP in children with complex FS are heterogeneous (Baumer 2004, Sadleir and Scheffer 2007, Fetveit 2008, Capovilla, Mastrangelo et al. 2009, Østergaard 2009, Patel and Vidaurre 2013), and so are clinical practices (Sales, Bulloch et al. 2011). In our sample, 69% of children did not undergo a LP, but clinical practices were heterogeneous among centers. Since, complex FS include different types of patients with varying degrees of severity of manifestations, recommendations should probably consider the clinical characteristics such as age, clinical examination and features of the seizure as key elements.

In our study, 4 of 5 children suffering from BM were aged less than 12 months of age. Also, in Kimia *et al* study, two of the three children with BM were younger than 12 months (Kimia, Ben-Joseph et al. 2010). In Seltz *et al* study, the BM proportion difference between children < 18 months (2.8%) and > 18 months (0.5%) did not reach statistical significance (Seltz, Cohen et al. 2009). Nonetheless, current data do not suggest performing routinely a LP in all children less than 12 months of age.

Interestingly, we found no BM in children in whom the clinical examination was not suggestive of meningitis or encephalitis. In a case series during the pre-vaccine area, from 111 children who had BM and presented seizures before hospital admission, only 8 had a “normal” level of consciousness from whom 6 had nuchal rigidity, 1 a prolonged focal seizure and 1 multiple seizures and petechial rash (Green, Rothrock et al. 1993). In Seltz study, all the 6 patients with BM had an abnormal mental status (Seltz, Cohen et al. 2009). In Fletcher study, the only child with a BM was intubated (Fletcher and Sharieff 2013). Finally, in Kimia study, 2 of the 3 children with BM had an abnormal clinical examination (Kimia, Ben-Joseph et al. 2010); the remaining child was given the diagnosis of meningitis although there was no CSF cell count because of blood in CSF nor a bacterial growth in the CSF sample. Therefore, data suggest that in a child presenting with a complex FS and a clinical examination not suggesting BM or HSV-ME, the probability of a BM is extremely low. Furthermore, an early LP in these children may miss over 40% of cases if performed too early in children with seizures (Offringa, Beishuizen et al. 1992, Carroll and Brookfield 2002). An alternative option might be an ED observation of 2 to 4 hours in order to rapidly prompt the performance of a LP if any deterioration in the clinical examination occurs (Callegaro, Titomanlio et al. 2009).

In our study, all children with a BM experienced a prolonged seizure. This in line with the fact that BM has been associated with febrile status epilepticus (FSE)(Chin, Neville et al. 2005) and prolonged seizures (Seltz, Cohen et al. 2009, Kimia, Ben-Joseph et al. 2010, Fletcher and Sharieff 2013). We found that the prevalence of BM in children with one brief focal seizure and fever was 0% (95% CI: 0.0-3.8). Contrary to data from the pre-vaccine era (Joffe, McCormick et al. 1983), none of the children with BM reported in the three post-vaccine era studies experienced brief focal seizures (Seltz, Cohen et al. 2009, Kimia, Ben-Joseph et al. 2010, Fletcher and Sharieff 2013). However, the number of patients of this subgroup was low and a cautious interpretation is mandatory. Finally, the prevalence of BM in children with generalized, brief, multiple seizures in our study was 0% (95% CI: 0.0-0.9). A low risk of BM has been reported in this subgroup of patients (Kimia, Ben-Joseph et al.

2010, Fletcher and Sharieff 2013). Among children with multiple brief generalized seizures, Kimia *et al* (Kimia, Ben-Joseph *et al.* 2010) and Seltz *et al* (Seltz, Cohen *et al.* 2009), respectively, found only one and two children with BM. Hence, data suggest a greater risk of BM only for prolonged seizures.

The prevalence of HSV-ME is probably very low in children with a complex FS because we found no case in our study and Seltz *et al* found only 1 case among 193 children (Seltz, Cohen *et al.* 2009). In a 3-year prospective survey of children aged 2–23 months in Britain and Ireland, 19 children with HSV-ME were found and all of them experienced seizures and had an abnormal level of consciousness (Ward, Ohrling *et al.* 2012).

We conclude that in an urban vaccinated population, BM and HSV-ME are rare events in children with complex FS. We found neither BM nor HSV-ME in the subgroup of children with a clinical examination not suggestive of meningitis or encephalitis. These results lend support to the development of guidelines limiting LP in this subgroup of children.

**Table 1: Descriptive characteristics of visits of children 6 months to 5 years of age with a complex febrile seizure in 7 emergency departments between January 2007 and December 2011**

Characteristics	All visits for complex febrile seizures n=839	Visits for complex febrile seizures without clinical signs suggesting BM or HSV-ME n = 630
<b>Center, no (%)</b>		
A	302 (36.0)	219 (34.8)
B	135 (16.1)	102 (16.2)
C	94 (11.2)	82 (13.0)
D	79 (9.4)	59 (9.4)
E	46 (5.5)	32 (5.1)
F	85 (10.1)	63 (10.0)
G	98 (11.7)	73 (11.6)
<b>Year of visit, no (%)</b>		
2007	145 (17.3)	119 (18.9)
2008	177 (21.1)	129 (20.5)
2009	172 (20.5)	134 (21.3)
2010	172 (20.5)	126 (20.0)
2011	173 (20.6)	122 (19.4)
<b>Male, no (%)</b>	463 (55.2)	349 (55.4)
<b>Age (months)</b>		
Median (IQR)	20 (14-29)	21 (15-30)
<b>ED Documentation of immunization status, no (%)</b>		
Not documented*,	506 (60.3)	385 (61.2)
Updated	274 (32.7)	205 (32.5)
Not updated	59 (7.0)	40 (6.3)
<b>Medical history of febrile seizure, no (%)</b>	264 (31.5)	207 (32.9)
<b>Clinical examination suggesting meningitis or encephalitis, no (%)</b>	209 (24.9)	0 (0%)**
Meningeal syndrome ***	53 (6.3)	
Abnormal mental status ***	98 (11.7)	
Abnormal neurological exam ***	110 (13.1)	
<b>Patients who received antibiotics before the ED visit, no (%)</b>	35 (4.2)	28 (4.4)
<b>Disposition after the ED visit, no (%)</b>		
Discharged home	220 (26.2)	195 (31.0)
Hospitalization	619 (73.8)	435 (69.0)
<b>Lumbar puncture performed, no (%)</b>	260 (31.0)	147 (23.3)
<b>Complex febrile seizure by features</b>		
Multiple	468 (55.8)	415 (65.9)
Prolonged	163 (19.4)	125 (19.8)
Focal	112 (13.3)	58 (9.2)
Focal and prolonged	48 (5.7)	11 (1.7)
Focal and multiple	30 (3.6)	12 (1.9)
Prolonged and multiple	13 (1.5)	7 (1.1)
Focal, prolonged and multiple	5 (0.6)	2 (0.3)

\*Not documented in the Emergency Department record of the index visit

\*\*By definition

\*\*\* The clinical abnormalities defining each group are shown in the appendix 3

**Table 2. Characteristics of the 5 visits of children with bacterial meningitis**

	<b>Age (months)</b>	<b>Sex</b>	<b>Medical history of febrile seizure</b>	<b>Features of the seizure</b>	<b>Clinical examination suggesting BM or HSV-ME</b>	<b>Number of cells in CSF (per mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Bacteriological culture</b>	<b>Outcome, alive</b>
1	6	Male	No	Focal and prolonged	Yes Neck stiffness, bulging fontanel, drowsy,	803	CSF: Pneumococcus	Yes
2	6	Male	No	Prolonged	Yes Bulging fontanel, unconsciousness, Glasgow 4	28	CSF: Pneumococcus	No, died after 7 days of hospitalization
3	6	Female	No	Focal, prolonged and multiple	Yes Irritability	3350	CSF: Pneumococcus	Yes
4	8	Male	No	Focal and prolonged	Yes Bulging fontanel, unconscious	1845	CSF: Meningococcus b	Yes
5	21	Male	No	Prolonged	Yes Meningeal syndrome, neck stiffness	40	CSF: Pneumococcus	Yes

**Table 3. Proportions of bacterial meningitis (BM) and Herpes Simplex Virus (HSV) meningoencephalitis (ME) according to the features of 839 cases of complex febrile seizure**

Features of the complex febrile seizure	Number (%)	Bacterial meningitis			HSV meningoencephalitis		
		Lost to follow-up	Number of BM	Proportion of BM (95%-IC)	Lost to follow-up	Number of HSV ME	Proportion of HSV ME (95%-IC)
<b>Multiple</b>	468 (55,8)	78 (16.7%)	0/390	0% (0.0-0.9)	101 (21.6%)	0/367	0% (0.0-1.0)
<b>Prolonged</b>	163 (19.4)	25 (15.3%)	<b>2/138</b>	<b>1.4% (0.2-5.1)</b>	40 (24.5%)	0/123	0% (0.0-3.0)
<b>Focal</b>	112 (13.3)	18 (16.1%)	0/94	0% (0.0-3.8)	22 (19.6%)	0/ 90	0% (0.0-4.0)
<b>Focal and prolonged</b>	48 ( 5.7)	0 (0.0%)	<b>2/48</b>	<b>4.2% (0.5-14.3)</b>	10 (20.8%)	0/ 38	0% (0.0-9.3)
<b>Focal and multiple</b>	30 ( 3.6)	2 (6.7%)	0/28	0% (0.0-12.3)	5 (16.7%)	0/ 25	0% (0.0-13.7)
<b>Multiple and prolonged</b>	13 ( 1.5)	1 (7.7%)	0/12	0% (0.0-26.5)	3 ( 23.1%)	0/ 10	0% (0.0-30.8)
<b>Focal, multiple and prolonged</b>	5 ( 0.6)	0 (0.0%)	<b>1/ 5</b>	<b>20% (0.5-71.6)</b>	1 ( 20,0%)	0/ 4	0% (0.0-60.2)

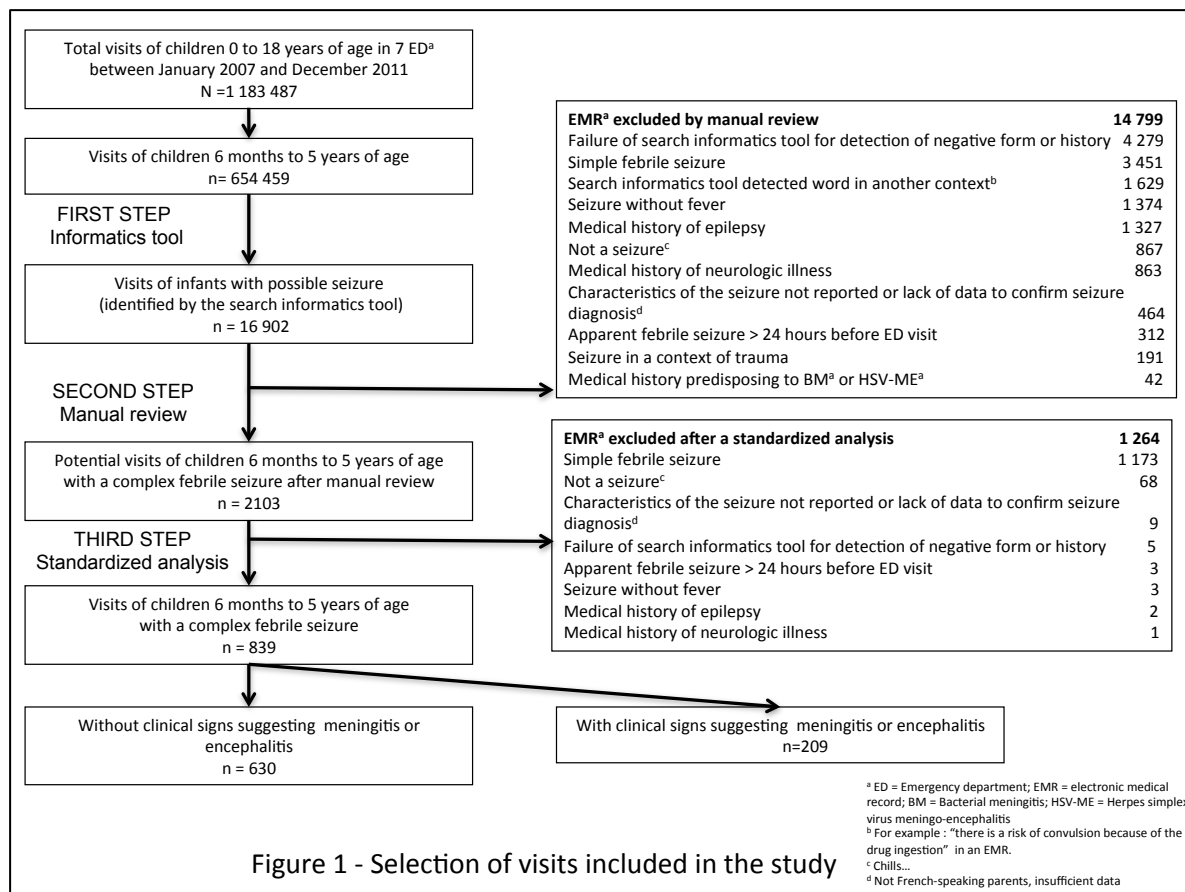
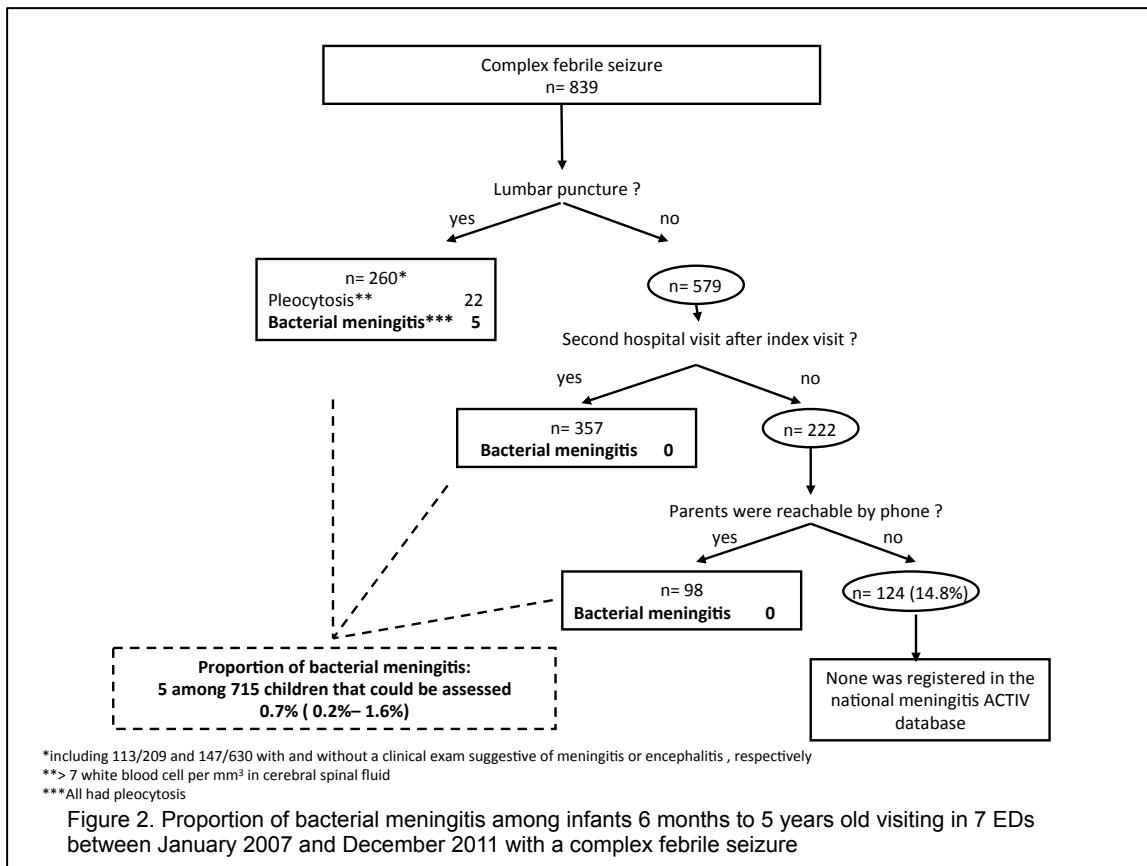
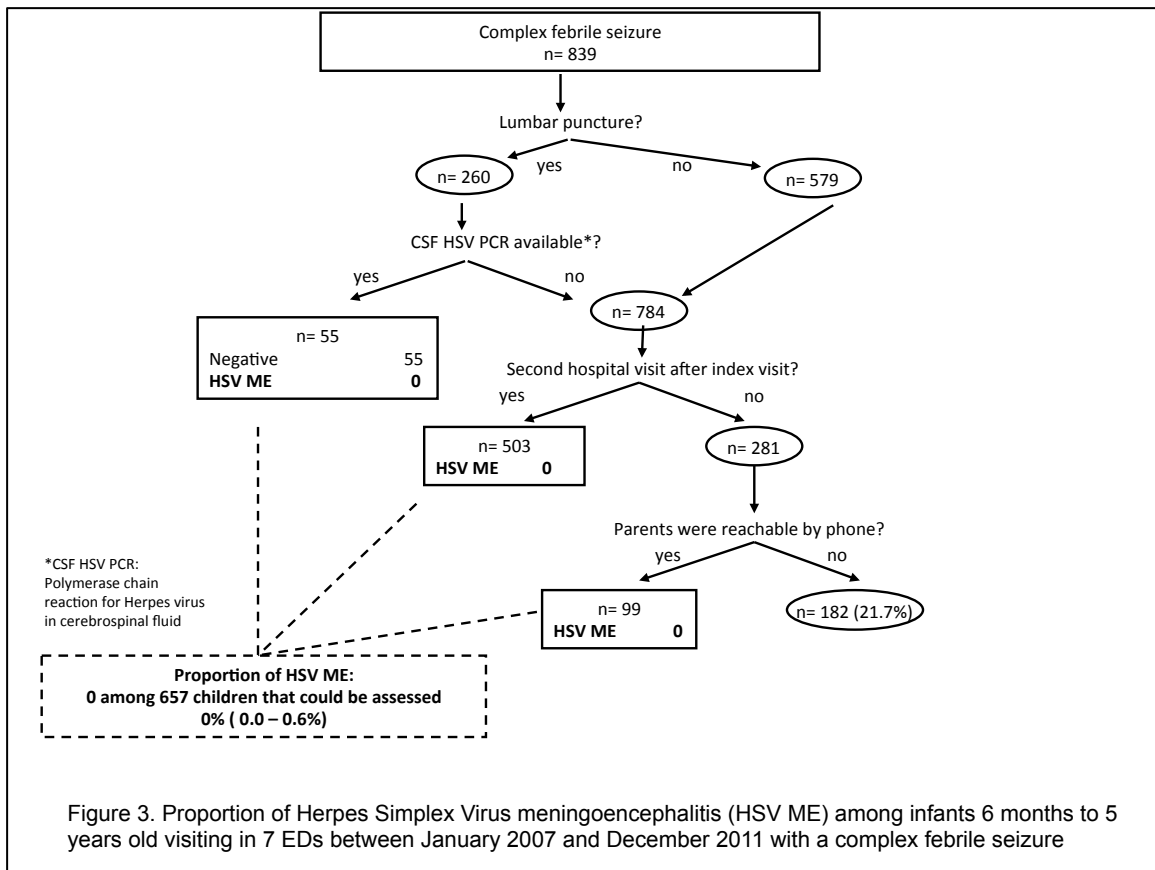


Figure 1 - Selection of visits included in the study





## **Appendix 1. Methodology used to identify visits of patients 6 months to 5 years of age with a potential seizure by means of an informatics tool: an example with the word “seizure”**

We describe hereafter the steps to select all the electronic medical records (EMR) of patients with a potential seizure. The example is given with the word “seizure”. The same methodology was applied with the words: “FS”, “clonic”, “tonic”, “shaking”, “jerks” and “twitch”

### **STEP 1:**

We created a regular expression (a sequence of characters that forms a search pattern) for the word “SEIZURE”: “[s|S].\* [z|Z].\*”.

### **STEP 2:**

The regular expression was applied to each field of all EMRs in order to construct a list with all the terms that correspond to this regular expression. For example, some of the words of the list with the regular expression “[s|S].\*[z|Z].\*” are:

- Seizure
- skyzophrenic
- skizure
- szre
- Seizure
- squeeze
- seizure
- etc...

### **STEP 3:**

From this list, we performed a manual selection of the terms that matched the word “seizure” in order to create a list of relevant key words. All the other words were deleted.

- Seizure
- ~~sekyzophrenic~~
- skizure
- szre
- Seizure
- ~~squeeze~~
- seizure

### **STEP 4:**

The list of selected key words was applied to all EMRs fields. The EMRs including at least one key word were selected.

### **STEP 5:**

In order to perform a more specific search, we also applied a negative regular expression: EMRs that had the words only in this negative form were not included.. When a key word was in the “past medical history” field the EMR were not included.

## Appendix 2 – Informatics tool test characteristics.

### Methods:

We first randomly selected 22 days between 01/01/2007 and 12/31/2012 (About 1% of the days included during 5 years). We manually reviewed the EMR of visits of children 3 months to 5 years during those 22 days in one center and identified the visits related to a seizure (febrile and afebrile). Then, the tool was applied to that sample of EMRs in order to identify the potential visits related to a seizure. We assessed the performance of the tool with these results.

### Results:

Among the 1449 EMR manually reviewed, 10 visits were related to a seizure.

The tool identified 16 EMRs (including the 10 visits related to a seizure).

The sensitivity was 100% [95-CI: 69.2– 100]; the specificity was 99.6% [95-CI: 99.1 – 99.8]

The 2x2 table is presented below.

		Visits related to a seizure (manual review)	
		Yes	No
EMR selected by the tool	Yes	10 (TP)	6 (FP)
	No	0 (FN)	1,433 (TN)

### Appendix 3: Standardized questionnaire

You only have to report the presence or absence of a list of words in the patient's records. You do not have to interpret any of these answers. If the word is in an affirmative form in the record, you have to tick YES. If the word is in a negative form in the record, you have to tick NO. If the word is not in the record, you have to tick NOT AVAILABLE.

17. Birth date  
 18. Sex: Boy or Girl  
 19. Date of the visit  
 20. Hour of the visit  
 21. Exclusion Criteria: If Yes: why ? .....
22. Medical history of febrile seizure YES No Not available  
 If YES :  
 • Number of febrile seizure...(99 if Not available).
23. Updated immunization status YES No Not available
24. Patients with antibiotics before the ED visit YES No Not available  
 If YES, which antibiotic :.....  
 If YES, duration of the antibiotics ? .....
25. Description of the seizure  
 • Multiple during the 24 last hours. YES No Not available  
 Si YES : Number of seizure .....
- Description of the first seizure  
 • Generalized, interesting the 4 limbs, YESNo Not available  
 • Focalized YES No Not available  
 • If Yes :  
 i. Left Upper limb YES No Not available  
 ii. Right upper limb YES No Not available  
 iii. Left lower limb YES No Not available  
 iv. Right lower limb YES No Not available  
 • Head or eye deviation YES No Not available  
 • Seizure YES No Not available  
 • Clonic YES No Not available  
 • Tonic YES No Not available  
 • Loss of consciousness YES No Not available  
 • Hypotonic, loss of muscle tone during the seizure YESNo Not available  
 • Hypertonia YES No Not available  
 • Cyanosis YES No Not available  
 • Eyes revulsion YES No Not available  
 • Duration of the seizure available YES No  
 • If YES : duration (number or word)
- Description of the second seizure  
 Idem
- Description of the third seizure  
 Idem
- Description of the fourth seizure  
 Idem
26. Anticonvulsant medication intervention YES No Not available

If YES: Which treatment

If YES, Does the seizure stop after the medication intervention YES No Not available

CLINICAL EXAM AFTER THE SEIZURE.

27. Clinical signs associated with meningitis YES No Not available
- Neck stiffness YES No Not available
  - Kernig sign YES No Not available
  - Brudzinsky sign YES No Not available
  - Hypotonia YES No Not available
  - Photophobia YES No Not available
  - Bulging fontanelle YES No Not available
  - Purpura YES No Not available
  - Septic, sepsis, YES No Not available
  - Shock YES No Not available
28. Normal Mental Status or normal consciousness YES No Not available
- Normal overall condition YES No Not available
  - Confused YES No Not available
  - Abnormal reactivity YES No Not available
  - Irritability YES No Not available
  - Inconsolable, or not normal crying YES No Not available
  - Moaning YES No Not available
  - Restless, disturb YES No Not available
  - Drowsy, sleepy YES No Not available
  - Unconscious, coma YES No Not available
  - Sleepy YES No Not available
  - Lethargic YES No Not available
29. Normal neurologic exam available YES No Not available
- Paralysis, paresis YES No Not available
  - If Yes :
    - i. Left Upper limb YES No Not available
    - ii. Right upper limb YES No Not available
    - iii. Left lower limb YES No Not available
    - iv. Right lower limb YES No Not available
  - Babinski sign or plantar reflex in extension YES No Not available
  - Not symmetric tendon reflexes YES No Not available
  - Todd paresis YES No Not available
  - Direct light reflex not normal YES No Not available
  - Strabismus YES No Not available
  - Nystagmus YES No Not available
  - Localizing signs YES No Not available
  - Hypertension intracranial signs YES No Not available
  - Gait disturbance YES No Not available
  - Balance impaired available YES No Not available
30. Performance of lumbar puncture YES No
31. If Yes: Were CSFs obtained ? YES No
- Aspect: Clear Trouble Purulent Hematic, hemorrhagic, Opalescent
  - Other:.....
  - Glycorrhachia:.....
  - CSF proteins:.....
  - Number of cells:
  - Number of neutrophils
  - Number of red blood cells

- Gram Stain: Coccus Bacillus-Gram-positive Gram-Negative Other: texte
- Positive latex agglutination test Yes No Not available
- Culture : Positive Negative
- If positive, write down the results: .....
- Blood specimen Yes No . If Yes : Culture....

32. Disposition after the ED visit: Discharged home Hospitalization Transfer Other:  
 .....

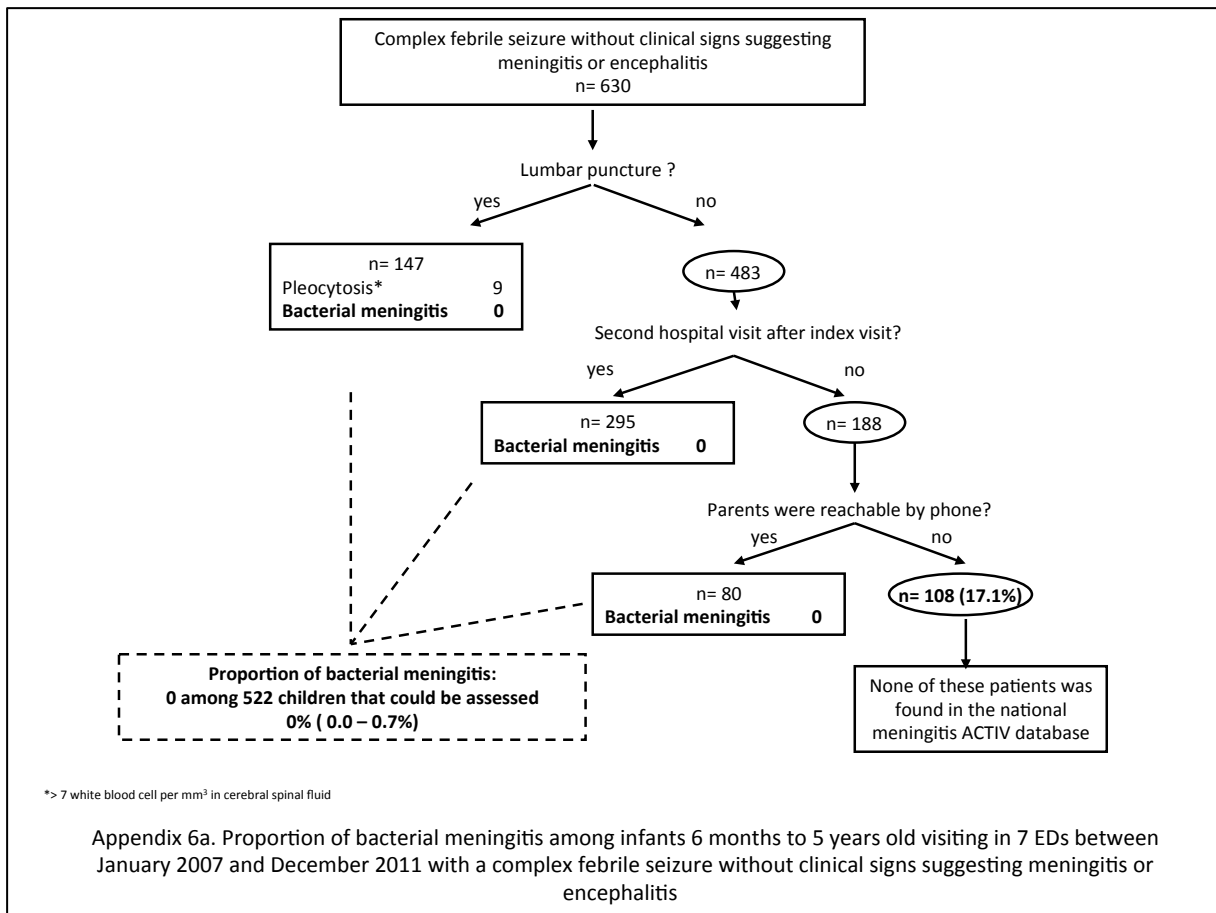
#### **Appendix 4: Discharge diagnostic codes used in the “reverse strategy”.**

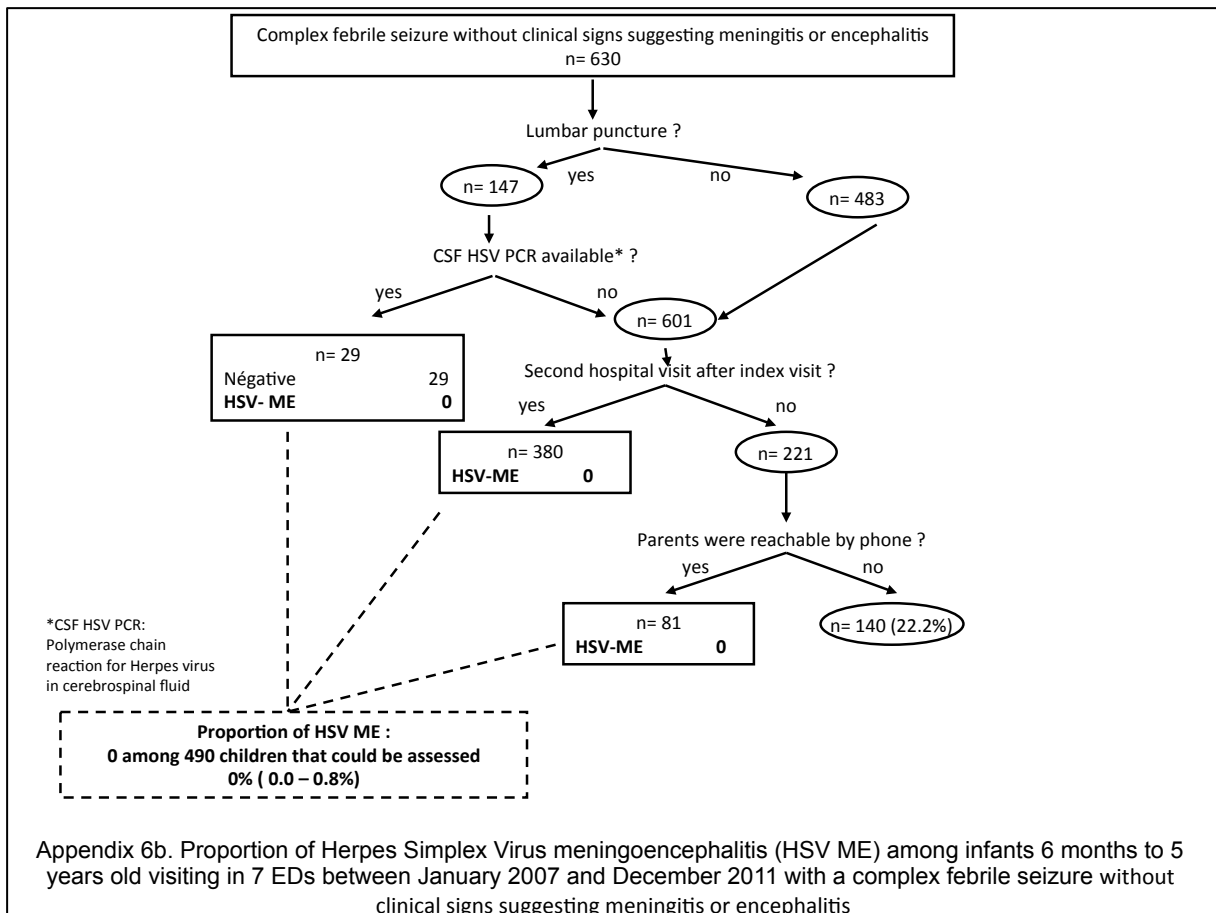
The discharge diagnostic codes that we looked for were: bacterial meningitis, viral meningitis, pneumococcal meningitis, meningococcal meningitis, Haemophilus meningitis, Herpes viral meningitis, Streptococcal meningitis, bacterial meningoencephalitis, Herpes viral encephalitis, encephalitis, myelitis, encephalomyelitis, bacterial meningoencephalitis, and cerebral abscess.

## Appendix 5: Details of the data gathering for the variables used to define the clinical exam

	Clinical exam not suggestive of BM or MEH n= 630			Clinical exam suggestive of BM or MEH n = 209		
	Negative form	Non available	Positive form	Negative form	Non available	Positive form
Meningeal syndrome	132 (21%)	498 (79%)	0	39 (18.7%)	168 (80.4%)	<b>2 (1.0%)</b>
Neck stiffness	220 (34.9%)	410 (65.1%)	0	68 (32.5%)	124 (59.3%)	<b>17 (8.1%)</b>
Kernig sign	11 (1.7%)	619 (98.3%)	0	5 (2.4%)	202 (96.7%)	<b>2 (1.0%)</b>
Brudzinsky sign	7 (1.1%)	623 (98.9%)	0	2 (1.0%)	206 (98.6%)	<b>1 (0.5%)</b>
Hypotonia	6 (1.0%)	624 (99.0%)	0	4 (1.9%)	186 (89.0%)	<b>19 (9.1%)</b>
Photophobia	4 (0.6%)	626 (99.4%)	0	1 (0.5%)	207 (99.0%)	<b>1 (0.5%)</b>
Bulging Fontanalle	24 (3.8%)	606 (96.2%)	0	11 (5.3%)	191 (91.4%)	<b>7 (3.3%)</b>
Purpura	354 (56.2%)	276 (43.8%)	0	124 (59.3%)	75 (35.9%)	<b>10 (4.8%)</b>
Septic, sepsis	0	630 (100%)	0	0	208 (99.5%)	<b>1 (0.5%)</b>
Coloration gray	0	630 (100%)	0	0	208 (99.5%)	<b>1 (0.5%)</b>
shock	0	630 (100%)	0	0	209 (100%)	0
Abnormal mental status	105 (16.7%)	525 (83.3%)	0	27 (12.9%)	170 (81.3%)	<b>12 (5.7%)</b>
Normal Overall condition	0	380 (60.3%)	250 (39.7%)	<b>1 (0.5%)</b>	169 (80.9%)	39 (18.7%)
Abnormal reactivity	42 (6.7%)	588 (93.3%)	0	6 (2.9%)	200 (95.7%)	<b>3 (1.4%)</b>
Normal contact	0	590 (93.7%)	40 (6.3%)	<b>6 (2.9%)</b>	189 (90.4%)	14 (6.7%)
Irritability	1 (0.2%)	629 (99.8%)	0	0	171 (81.8%)	<b>38 (18.2%)</b>
Inconsolable or not normal crying	0	630 (100%)	0	0	209 (100%)	0
Moaning	0	630 (100%)	0	0	200 (95.7%)	<b>9 (4.3%)</b>
Restless	0	630 (100%)	0	0	207 (99.0%)	<b>2 (1.0%)</b>
Sleepy	1 (0.2%)	629 (99.8%)	0	1 (0.5%)	190 (90.9%)	<b>18 (8.6%)</b>
Confused	0	630 (100%)	0	0	209 (100%)	0
Unconscious, coma	0	630 (100%)	0	0	202 (96.7%)	<b>7 (3.3%)</b>
Difficult to awake	82 (13%)	548 (87.0%)	0	24 (11.5%)	181 (86.6%)	<b>4 (1.9%)</b>
Lethargic	0	0	0	0	209 (100%)	0
Obsessed	0	0	0	0	208 (99.5%)	<b>1 (0.5%)</b>
Unresponsiveness	0	0	0	1 (0.5%)	207 (99.0%)	<b>1 (0.5%)</b>
Abnormal neurologic exam	127 (20.2%)	503 (79.8%)	0	17 (8.1%)	190 (90.9%)	<b>2 (1.0%)</b>
Normal neurologic impression	0	561 (89.0%)	69 (11.0%)	<b>7 (3.3%)</b>	190 (90.9%)	12 (5.7%)
Paralysis, paresis	196 (31.1%)	434 (68.9%)	0	61 (29.2%)	66 (31.6%)	<b>82 (39.2%)</b>
Todd paresis	0	630 (100%)	0	0	207 (99.0%)	<b>2 (1.0%)</b>
Babinski sign	128 (20.4%)	502 (79.7%)	0	59 (28.2%)	137 (65.6%)	<b>12 (5.7%)</b>
Not symmetric tendon reflex	193 (30.6%)	437 (69.4%)	0	96 (45.9%)	97 (46.4%)	<b>16 (7.7%)</b>
Abnormal direct light reflex	168 (26.7%)	462 (73.3%)	0	85 (40.7%)	118 (56.5%)	<b>6 (2.9%)</b>
Strabismus	4 (0.6%)	626 (99.4%)	0	5 (2.4%)	183 (87.6%)	<b>1 (0.5%)</b>
Nystagmus	54 (8.6%)	576 (91.4%)	0	21 (10.0%)	183 (87.6%)	<b>5 (2.4%)</b>
Localizing signs	65 (10.4%)	565 (89.7%)	0	16 (7.7%)	186 (89.0%)	<b>7 (3.3%)</b>
Hypertension intracranial signs	1 (0.2%)	629 (99.8%)	0	1 (0.5%)	207 (99.0%)	<b>1 (0.5%)</b>
Gait disturbance	49 (7.8%)	581 (92.2%)	0	14 (6.7%)	191 (91.4%)	<b>4 (1.9%)</b>
Balance impaired	13 (2.1%)	617 (97.9%)	0	5 (2.4%)	204 (97.6%)	0
Sensitivity disorder	32 (5.1%)	598 (94.9%)	0	10 (4.8%)	99 (95.2%)	0

**In bold, the features used to define that a patient had a clinical exam suggestive of meningitis or encephalitis.**





**Appendix 7 -Descriptive characteristics by center of 839 visits of patients 6 months to 5 years of age with a complex febrile seizure in 7 emergency departments (ED) between January 2007 and December 2011**

Center	A (N=302) n (%)	B (N=135) n (%)	C (N=94) n (%)	D (N=79) n (%)	E (N=46) n (%)	F (N=85) n (%)	G (N=98) n (%)
Male	161 (53.3%)	79 (58.5%)	49 (52.1%)	52 (65.8%)	28 (60.9%)	41 (48.2%)	53 (54.1%)
Age - months Median (25p-75p)	19 (14-28)	20 (15-27)	22 (14.75-32)	22 (15-30)	23.5 (15-35.25)	20 (15-31.5)	21 (13-32.5)
Lumbar puncture performed	85 (28.1%)	56 (41.5%)	21 (22.3%)	41 (51.9%)	6 (13.0%)	21 (24.7%)	30 (30.6%)
Hospitalization	182 (60.3%)	106 (78.5%)	74 (78.7%)	57 (72.2%)	41 (89.1%)	69 (81.2%)	90 (91.8%)
Center visits							
Total ED visits for patients 0 to 18 years of age between 2007 and 2011	367 591	214 706	133 246	148 069	93 872	92 017	133 986
ED visits for patients 6 months to 5 years of age between 2007 and 2011	210 148	117 697	76 183	82 019	43 789	50 356	74 267

N = Number of visits by center

n = Number of patients with the corresponding characteristic

IQ = Interquartile.

University Pediatric Hospitals: A and E.

University General Hospitals: C and D

Teaching General Hospitals: B, F and G



#### **4) Article 3: Which children who present a complex febrile seizure need an urgent neuroimaging? A retrospective cross-sectional observational study**

##### *a) Résumé*

Cette étude avait pour objectif d'évaluer le risque d'UCI parmi les patients qui présentent une CEF complexe avec un examen clinique non suggestif d'UCI.

A partir de la cohorte des 839 visites d'urgences pour CEF complexe constituée lors de l'étude précédente, nous avons recherché les comptes rendus des imageries cérébrales réalisées dans les 30 jours suivant ces visites. Nous avons défini comme critères de jugements les UCI diagnostiquées au cours des 24 premières heures suivant la visite aux urgences ainsi que les UCI diagnostiquées dans les 30 jours suivant la visite aux urgences.

Parmi les 839 visites, 130 (15,5%) incluaient la réalisation d'une imagerie cérébrale entre J0 et J30 dont 102 (12,6) durant les 24 premières heures. Le critère de jugement était évaluable pour 669 (79,7%) visites et 5 UCI étaient retrouvés. Parmi ces 5 UCI, 3 étaient diagnostiquées dans les 24 premières heures suivant la visite aux urgences et 2 entre le deuxième et le trentième jour après la visite aux urgences. Ainsi, la prévalence d'UCI était de 0,4% (IC-95%: 0,1-1,3) dans les 24 heures suivant la visite aux urgences et de 0,7% (IC-95% : 0,2-1,7) dans les 30 jours suivant la visite aux urgences. Parmi les 630 visites au cours desquelles l'examen clinique n'était pas suggestif d'UCI, aucune UCI n'était retrouvée (IC-95% : 0,0-0,7).

Cette étude confirme qu'une UCI reste un événement inattendu parmi les patients présentant une CEF complexe avec un examen clinique non suggestif d'UCI.

Une des limites principales de cette étude est liée au nombre de perdus de vue s'élevant à 21%. De plus, cette étude ne donne aucune information quant à l'indication d'une imagerie cérébrale sans urgence parmi les patients présentant une CEF complexe.

Nous présentons la version actuelle de l'article en cours d'écriture correspondant à cette étude. Cette version sera modifiée avant sa soumission à une revue scientifique.

***b) Article***

**Which children who present a complex febrile seizure need an urgent neuroimaging? A retrospective cross-sectional observational study**

Tifenn GUILLOU<sup>a</sup>, Ricardo CARBAJAL<sup>a</sup>, Pierre Louis LEGER<sup>a</sup>, Luigi TITOMANLIO<sup>b</sup>, Loic de PONTUAL<sup>c</sup>, Sandra BISCARDI<sup>d</sup>, Gisèle NISSACK-OBIKETEKI<sup>e</sup>, Béatrice PELLEGRINO<sup>f</sup>, Oussama CHARARA<sup>g</sup>, François ANGOULVANT<sup>h</sup>, Julien DENIS<sup>a</sup>, Francois CHALARD<sup>a</sup>, Baptiste MOREL<sup>a</sup>, Solène LOSCHI<sup>a</sup>, Hélène CHAPPUY<sup>a</sup>, Romain GUEDJ<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Hôpital Armand Trousseau, <sup>b</sup> Hôpital Robert Debré, <sup>c</sup> Hôpital de Bondy, <sup>d</sup> Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, <sup>e</sup> Hôpital de Lagny-Marnes la Vallée, <sup>f</sup> Centre hospitalier de Poissy, <sup>g</sup> Centre hospitalier de Versailles, <sup>h</sup> Hôpital Necker Enfants Malades.

Corresponding author: Romain GUEDJ, MD. Pediatric emergency department, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Armand Trousseau hospital, 26 Avenue du Dr Arnold Netter, 75012, Paris, France. 00331 71 73 83 30. romainguedj@gmail.com

Keywords: Intracranial pathology, neuroimaging, febrile seizure, pediatric emergency

Running Head: Complex febrile seizure and emergent intracranial pathology

Funding: RG received a grant from Guigoz® to work on this study.

Role of the study funder: Guigoz® did not participate in any of the following: design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; and preparation, review, or approval of the manuscript. No financial relationships with any organisations that might have an interest in the submitted work; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

Competing interests: All authors declare that (1) none have support from any company for the submitted work; (2) they have no relationships with any company that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; (3) their spouses, partners, or children have no financial relationships that may be relevant to the submitted work; and (4) they have no non-

financial interests that may be relevant to the submitted work

Acknowledgment:

We thank Quantmetry®, Colin Gentile and Helene Rosselet for their help in data gathering.

We thank Guigoz®, “le Groupe de Recherches Epidémiologiques en Pédiatrie” and “le Groupe de Pédiatrie Générale” for giving a research grant to one of the authors (RG) in order to perform this study.

We would also like to thank Professor Jean-Christophe Mercier, Professor Ralph Epaud, Doctor Pierre Foucaud, Doctor Didier Armengaud and Doctor Arnaud Chalvon for allowing the participation in the study of their pediatric emergency departments.

## **INTRODUCTION:**

Febrile seizures (FS) are defined as seizures occurring in children aged 6 months to 5 years, in a context of fever, without a history of an unprovoked seizure or concurrent central nervous system infection (American Academy of Pediatrics 2011, Thurman, Beghi et al. 2011). FS affect 2% to 5% of children in Europe and North America (Offringa, Hazebroek-Kampschreur et al. 1991, Fetveit 2008). They are categorized as complex if at least one of the following features is present: focal seizure, prolonged seizure (> 15 minutes), or multiple seizures (> 1/ 24h). Classically, a seizure in the context of fever may be associated with a clinically urgent intracranial pathology (CUIP) that requires emergent neuroimaging.

A CUIP has been defined as an intracerebral acute process requiring an urgent intervention or a need for additional urgent diagnostic evaluation and counseling (Gaillard, Chiron et al. 2009, Aprahamian, Harper et al. 2014). These processes non exhaustively include mass effect, infarction, hemorrhage, encephalitis, abscess, cerebral edema, acute cerebral herniation, new hypoxic injury whereas they do not include brain tumor (without mass effect) or leukodystrophia even if they require an intervention (Teng, Dayan et al. 2006, Gaillard, Chiron et al. 2009, Kimia, Ben-Joseph et al. 2012, Aprahamian, Harper et al. 2014).

Since the 80's, emergent neuroimaging has not been recommended in children with a simple FS (National Institutes of Health 1980). However, there are no guidelines on the performance of emergent neuroimaging in children with complex FS; this is probably due to scarce data published on this subject. A retrospective study showed a CUIP risk of 0.8% among children with a complex FS (Kimia, Ben-Joseph et al. 2012). Moreover, complex FS include different clinical situations such as brief generalized multiple seizures and status epilepticus, and the CUIP risk is unknown in the subgroup of patients in whom the neurological clinical exam is normal. Our principal hypothesis was that among children with complex FS, those presenting a normal neurological clinical exam and those with brief generalized multiple seizures had both a prevalence of CUIP close to zero. The goal of this study was to calculate the proportion of CUIP in children with complex FS and more specifically in the two subpopulations cited above.

## **MATERIAL AND METHODS**

### **Study design**

We retrospectively reviewed the records of all visits of patients aged 6 months to 5 years in 7 Pediatric Emergency Departments (ED) in the Paris region in France between January 2007

and December 2011 for a complex FS and investigated the proportion of CUIP in this cohort. The study was approved by the local ethics committee for the protection of human subjects, and the computerized data collection was approved by the French Data Protection Authority. This study was registered in Clinical Trials (NCT01694524).

### **Definitions**

FS, complex FS and CUIP were defined as above. The index visit was defined as the visit that was included in the study.

### **Setting and participants**

As reported in a previous study (Guedj, Chappuy et al. 2016), from the 7 pediatric EDs, 2 were located in university pediatric hospitals, 2 in university general hospitals and 3 in teaching general hospitals. They all used the same electronic medical records (EMRs) software, Urqual™.

All visits from January 2007 to December 2011, with an available EMR, were evaluated for inclusion. Visits were eligible if the patients had come to the ED within 24 hours after a complex FS. Visits of patients with a simple FS, with a past medical history of non FS, with conditions known to be associated with an increased risk of seizure (e.g., cerebral malformation, genetic syndromes, trauma in the previous 24 hours) or predisposing to BM or HSV-ME (immunosuppressive therapy...) were excluded.

### **Selection of visits and data extraction**

Visits selection was carried out in three steps and reported previously (Guedj, Chappuy et al. 2016) (Appendix 1). Firstly, all visits of patients aged from 6 months to 5 years old with a potential seizure were identified by an informatics tool using regular expression. Second, one of the authors (RG) manually reviewed the retrieved records to identify visits for a potential complex FS. Third, this sample population was randomly split in 2 groups and each group was assigned to one research assistant in order to perform a standardized data extraction.

Demographic data, features of the seizures and features of clinical exam were gathered by the research assistants. They identified the presence or absence of a list of words in the patient's records by using a standardized questionnaire. For example, more than 30 words describing the neurological clinical exam were gathered in the questionnaire. When all the words were in the negative forms or not available in the record, we classified the neurological clinical exam as normal. The quality assurance control methods and interrater agreements and reliability

have been shown elsewhere (Guedj, Chappuy et al. 2016)

Finally, we identified visits of children with a complex FS and the subgroup of those with a normal neurological examination.

### **Neuroimaging data collection**

We collected the neuroimaging reports performed up to 30 days after the index visit by reviewing the patients' EMRs in the hospital of the index visit. Neuroimaging was classified as normal if the conclusion of the report indicated "normal neuroimaging". Reports that did not indicate a "normal neuroimaging" were blindly reviewed by two pediatric radiologists (FC and BM). For each of these reports, they had to classify the neuroimaging as: 1/ Acute intracranial process requiring urgent intervention, i.e CUIP 2/ Intracranial process (sub-acute, chronic, static-remote or non specific) that might require or not an non emergent intervention 3/ Extra cranial process 4/ Normal. This classification was derived from the ILAE scale (Gaillard, Chiron et al. 2009). Finally, if the radiologists were not able to classify the neuroimaging report, they could ask to examine the neuroimaging itself.

### **Outcome**

The main outcomes were the proportions of CUIP diagnosed within both 24 hours and 30 days after the index visit.

The CUIP were first sought by looking in the charts of identified cases of complex febrile seizures if neuroimaging had been performed within the 30 days of the index visit. If this information was not available, we looked for a second visit for any reason to the same hospital that occurred from the index visit until 12/31/2014 to see if the diagnosis of any CUIP was mentioned in the records, and finally if none of these two sources of information was available, we phone called the child's parents to know the evolution after the index visit.

When neuroimaging had been performed and a CUIP identified, we separated neuroimaging performed within the 24 hours after the index visit from neuroimaging performed from day 2 to 30 following the index visit.

### **Statistic analysis:**

Data are reported as means or medians for continuous variables and as proportions for categorical variables. CUIP rates are given as proportions with 95% confidence intervals (CI) calculated by using a binomial distribution. The exact method of Clopper-Pearson was used.

The proportions of CUIP are also reported according to the features of the complex FS and for the subpopulation of children with a normal neurological clinical exam.

The analyses were performed with SPSS, v18 (SPSS, Chicago) and with R (Vienna-Austria). We followed published methodology suggestions for chart review studies (Kaji, Schriger et al. 2014) and we used the STROBE methodology (von Elm, Altman et al. 2007) to report the results. A  $p$  value of  $< 0.05$  was considered statistically significant.

### **Sample size calculation**

Since this study was part of a larger study on complex febrile seizures, sample size calculation was based on the proportion of bacterial meningitis (BM) and Herpes simplex virus meningoencephalitis (HSV-ME) as reported elsewhere (Guedj, Chappuy et al. 2016).

### **RESULTS:**

From 2007 to 2011, a total of 839 visits for a complex febrile seizure were identified out of 1,183,487 visits in the 7 participating ED; the detailed screening is shown in Appendix 1 and has been published before (Guedj, Chappuy et al. 2016).

### **Description of the included visits**

The demographic and clinical characteristics of the 839 visits are described in Table 1. The CFS was classified as multiple in 56% cases. The neurological clinical exam was classified as normal for 630 visits (75.1%).

### **Rate and yield of neuroimaging**

In 130 (15.5%) of the 839 visits, one or several neuroimaging examinations were performed within 30 days after the index visit; a total of 156 neuroimaging examinations (CT scan, MRI, both of them...) were recorded.

The neuroimaging reports stated a normal examination for 136 neuroimaging exams (87%). Twenty reports did not state “normal neuroimaging” and were thus blindly reviewed by two pediatric radiologists to be classified as described above. These radiologists asked to look at the images of 2 neuroimaging examinations because it was not possible for them to classify them based only on the neuroimaging reports.

The 2 radiologists classified the 20 neuroimaging examinations identically: 5 as “acute intracranial process requiring urgent intervention i.e CUIP”, 11 as “intracranial process (sub-acute, chronic, static-remote or non-specific) that might require a non emergent intervention”, 3 as “extra cranial process” and 1 as “normal”. The 5 CUIP were: 1 cerebellar herniation,

necrotic and hemorrhagic lesions, 1 encephalitis, 1 cerebellar encephalitis, 1 severe hypo perfusion lesions, and 1 left frontal empyema.

Among the 130 patients with neuroimaging performed within 30 days of the index visit, 102 (78.5%) had neuroimaging examinations performed within 24 hours (Figure 1). From the 630 children with a normal and from the 209 with an abnormal neurological clinical exam, 39 (6.2%) and 63 (30.1%), respectively, had neuroimaging within the 24 hours of the index visit. Of these 102 patients, 3 had neuroimaging classified as CUIP.

Among the 46 patients with a neuroimaging performed between day 2 and day 30 after the index visit, 2 had a neuroimaging classified as CUIP (Figure 1). The first patient was a 6 months old boy who visited the ED for a focal FS with localizing signs at initial clinical exam. A CT scan performed on the day of his arrival showed an enlargement of subarachnoid spaces and lateral ventricles (not classified as CUIP). A cerebral MRI was performed on day 3 because of the recurrence of seizures and showed severe lesions of basal ganglia and frontal, hippocampal and insular cortico-subcortical regions. The second patient was also a 6 months old boy who visited the ED for focal FS with a pyramidal syndrome and a bulging fontanel at initial clinical exam. The cerebral MRI performed on day 3 showed a left, frontal empyema (3 cm long).

The 5 cases are described in Table 2.

### **Proportion of CUIP**

The outcome was ascertainable for 669 of 839 visits (79.7%): 130 by the neuroimaging results, 442 through data obtained during a second visit, and 97 by a phone call to parents. (Figure 2). The proportion of CUIP diagnosed within 24 hours after the index visit was 0.4% (CI-95%: 0.1-1.3). The proportion of CUIP diagnosed within 30 days after the visit index was 0.7% (CI-95%: 0.2-1.7)

The outcome was ascertainable for 495 (78.6%) children among the 630 visits of children with a normal neurological clinical exam (Figure 3). We found no CUIP (CI-95%: 0.0-0.7) in this population. The proportions of CUIP in children according to the features of the complex FS are shown in Table 3. Among the 468 cases presenting only with multiple seizures, the proportion of CUIP was 0% (95% CI: 0.0%-1.0%).

## **DISCUSSION:**

This is the first multicenter European study dealing with the proportion of CUIP among children with a complex FS. We found a low proportion of CUIP diagnosed within 24 h and 30 days after the index visit. Moreover, we found no CUIP in the subgroup of children with a normal neurological clinical exam and the subgroup of children with brief generalized multiple seizures.

Whereas several studies have found no case of CUIP among children with a simple febrile seizure since the 70-80's (Nealis, McFadden et al. 1977, Jaffe, Bar-Joseph et al. 1981), scarce data were available for children with a complex FS and therefore as a precaution, these children have been considered at risk of CUIP (Sales, Bulloch et al. 2011) and managed as such. At least two reasons may partly explain this cautiousness. First, studies have reported a high global prevalence of intracranial abnormalities in children with non-febrile seizure (estimated between 7 and 24% (Gaillard, Chiron et al. 2009)). This prevalence has even increased up to 50% in children with a focal seizure; however, the prevalence of CUIP was much lower, estimated to 4% (Arahamian, Harper et al. 2014). Second, case reports of CUIP associated with complex febrile seizures have been reported in the literature (Soden and Koch 2000).

Several studies performed in the 90-2000s showed that the prevalence of CUIP was low in children with a complex FS, although not zero (McAbee, Barasch et al. 1989, al-Qudah 1995, Maytal, Krauss et al. 2000, Yücel, Aka et al. 2004). However, these studies had several methodological concerns: the sample sizes were low, they included several selection biases (heterogeneity of the sample, inclusion of children with a neuroimaging) and the outcomes were not clearly defined. In 2006, Teng et al overcame two of these biases by defining “intracranial pathologic condition requiring emergency intervention” (i.e. CUIP) as the outcome and by specifically including patients with a CFS (Teng, Dayan et al. 2006); however, they still had a small sample size. None of the 71 included patients had a CUIP. Finally, in 2012, Kimia et al performed the first large monocentric retrospective chart review of 526 patients with a complex FS using a defined outcome of CUIP (Kimia, Ben-Joseph et al. 2012). Among the 282 (53.6%) patients with a neuroimaging, 4 had a CUIP (0.8% (CI-95%: 0.2-2.1)). Because complex seizures are not frequent, the feasibility of a large prospective multicenter study in ED is so hard to set up that it will probably not take place. That is why large retrospective data can contribute to the body of evidence. Our study

included the largest sample of CFS and our results are consistent with those found by Kimia et al (Kimia, Ben-Joseph et al. 2012).

To our knowledge, it doesn't exist any recommendations about emergent neuroimaging in children with CFS, and so clinical practices are heterogeneous (Sales, Bulloch et al. 2011). While a delay in CUIP diagnosis might have deleterious effects, the actual risk of CUIP is very low and CT scan is "irradiant" (Pearce, Salotti et al. 2012). Thus, guidelines should define subgroups of patients with higher and lower risk of CUIP so that emergent neuroimaging be performed with the best risk-benefit ratio. Our results suggest that the neurological clinical examination following the seizure and the features of the seizure are key elements in this decision-making process.

The analysis of the clinical exam has been scarce in the literature. Maytal et al study found 2 CUIP among 66 children with a first febrile or afebrile seizure and both were described with an abnormal neurologic clinical exam (Maytal, Krauss et al. 2000). However, both had had an afebrile seizure. In Kimia et al study, among the 4 children with a CUIP associated with a CFS, 1 was described with a normal clinical neurological exam (Kimia, Ben-Joseph et al. 2012). However, because of the retrospective design, there is a concern about the definition of "normality" of the clinical exam. We tried to avoid any interpretation bias by using a text identification to define the "normality" of the neurological clinical examination. The clinical examination was defined as normal only if none of a long list of descriptors of abnormality was present in the affirmative form in the EMR. By doing this, we probably increased the number of patients with a normal examination, but our aim was to avoid excluding any patient with a CUIP from this group inadvertently. Finally, we found no CUIP in children with a normal neurological clinical exam following the seizure suggesting the uselessness of emergent neuroimaging in this subgroup of children. However, because the performance of neurological clinical exam might be more challenging in young children (Valmari, Peltola et al. 1987), a reasonable option seems an ED observation for several hours (Callegaro, Titomanlio et al. 2009). The physicians in our study seemed to adhere to that strategy because, interestingly, we found that only 6% of children with a normal neurological clinical exam had a neuroimaging performed within 24 hours.

In our study, all children with a CUIP experienced a prolonged or a focal seizure and the prevalence of CUIP was increased when both these features were associated. It has already been reported that these two features are associated with a greater prevalence of non-emergent intracranial process (Hesdorffer, Chan et al. 2008). On the other hand, we found no CUIP among 367 children with brief generalized repeated seizures. Similarly, Kimia et al (Kimia,

Ben-Joseph et al. 2012) found no CUIP among 227 children with brief generalized multiple seizures. Hence, current data strongly suggest that children with brief generalized multiple seizures are at a very-low risk of CUIP.

#### LIMITATIONS

This study has several limitations. First, we did not review the neuroimaging but their reports (except for 2 patients). The multicenter retrospective design limited the gathering of imaging data. However, the EMR of children with a report that was concluded as “normal” did not indicate any information about a CUIP. Moreover, two specialists blindly reviewed the reports concluded as “abnormal”. Second, we were not able to directly determine the outcome CUIP of 170 (20.3%) children despite our sequential search. Even if our study included the largest sample of children with CFS, the results should be interpreted with the caveat of 20% of lost to follow up. Third, the time between the FS and the diagnosis of the CUIP was heterogeneous. The longer this time difference was, the more questionable the association between the FS and the CIUP might be. That is why we describe separately neuroimaging performed within the first 24h and within the 30 days of the index visit. Lastly, our study only deals with the need of emergent neuroimaging, so the results do not have to be interpreted regarding the need of non- emergent neuroimaging in children with a complex febrile seizure.

#### CONCLUSION:

Our study confirms that CUIP is a rare event among children aged 6 months to 5 years old visiting the ED with a complex FS. We found no CUIP in the subgroup of patients with a normal neurological clinical examination and the subgroup of patients with brief generalized multiple seizures. These results lend support to the development of guidelines limiting emergent neuroimaging in these subgroups of children.

**Table 1: Descriptive characteristics of visits of children 6 months to 5 years of age with a complex febrile seizure in 7 emergency departments between January 2007 and December 2011**

Characteristics	All visits for complex febrile seizures n=839
<b>Center, no (%)</b>	
A	302 (36.0)
B	135 (16.1)
C	94 (11.2)
D	79 (9.4)
E	46 (5.5)
F	85 (10.1)
G	98 (11.7)
<b>Year of visit, no (%)</b>	
2007	145 (17.3)
2008	177 (21.1)
2009	172 (20.5)
2010	172 (20.5)
2011	173 (20.6)
<b>Male, no (%)</b>	463 (55.2)
<b>Age (months)</b>	
Median (IQR)	20 (14-29)
<b>Medical history of febrile seizure, no (%)</b>	264 (31.5)
<b>Complex febrile seizure by features, no (%)</b>	
Multiple	468 (55.8)
Prolonged	163 (19.4)
Focal	112 (13.3)
Focal and prolonged	48 (5.7)
Focal and multiple	30 (3.6)
Prolonged and multiple	13 (1.5)
Focal, prolonged and multiple	5 (0.6)
<b>Abnormal neurological clinical examination no (%)</b>	209 (24.9)
<b>Disposition after the ED visit, no (%)</b>	
Discharged home	220 (26.2)
Hospitalization	619 (73.8)
<b>Neuroimaging performed</b>	
- Within 24 hours following the ED visit: no (%)	102 (12.2)
CT	89 (87)
MRI	8 (8)
CT + MRI	5 (5)
- Within 30 days after the ED visit: no (%)	130 (15.5)
CT	75 (58)
MRI	30 (23)
CT + MRI	25 (19)

\*By definition

\*\*Not documented in the Emergency Department record of the index visit

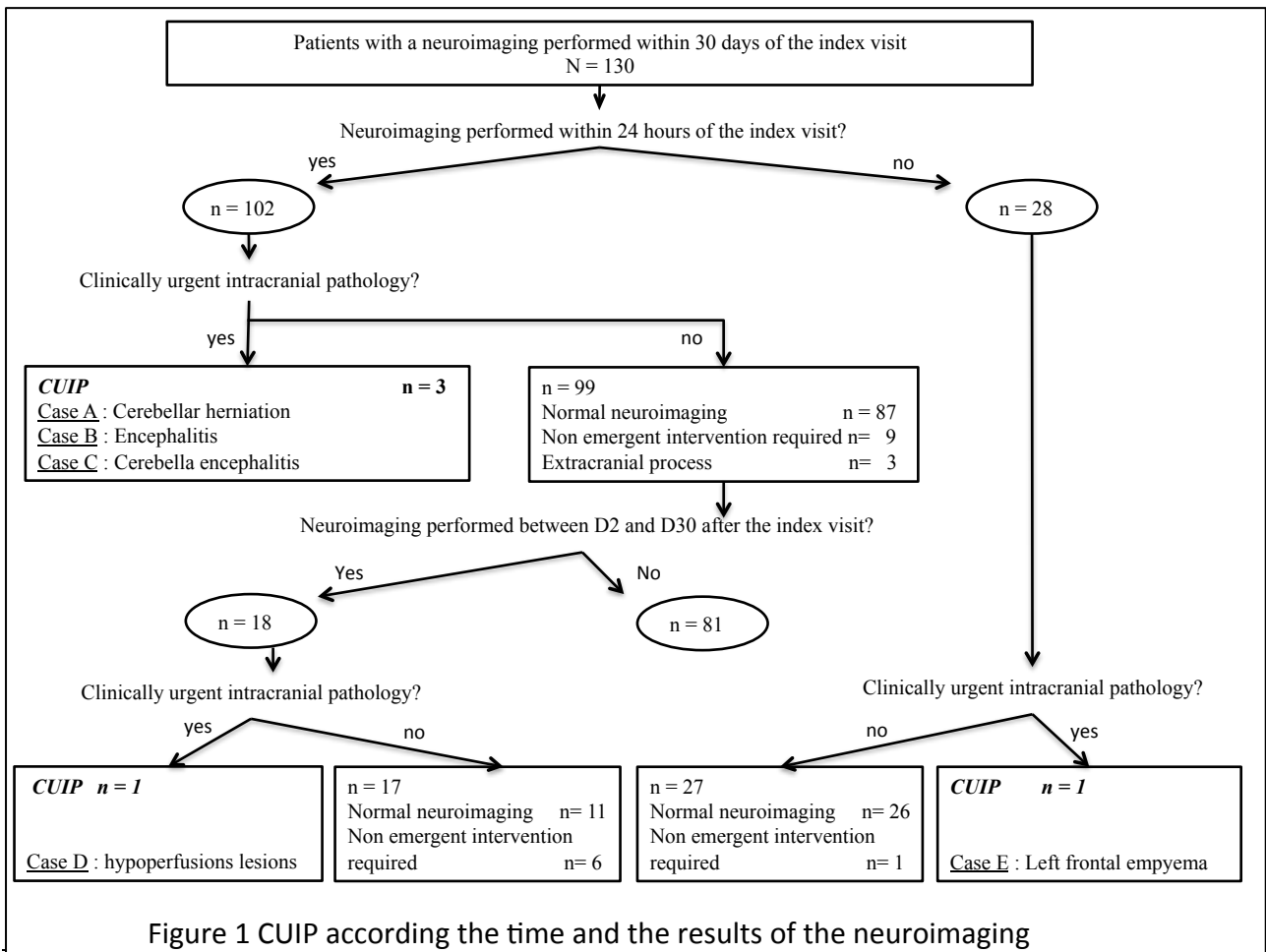
**Table 2: Description of the five cases of clinically urgent intracranial pathology (CUIP) among visits of children 6 months to 5 years of age with a complex febrile seizure in 7 emergency departments between January 2007 and December 2011**

	Sex, age	Feature of the seizure	Initial clinical exam	Neuroimaging within the first 24th hours	Evolution	Neuroimaging between D2 –D30	Final diagnosis
CUIP diagnosed within 24 hours after the index visit	A M, 2y	<u>Focal</u> : upper and lower left limbs	Unconsciousness Hypotonic	<b>Cerebral CT scan:</b> Hypodensity of the thalamus, the supra- and infra-tentorial white matter and the brainstem, with cerebellar herniation.	Coma and multiple organ failure	<u>Cerebral MRI at D16:</u> Major, infra- and supra-tentorial necrotic and hemorrhagic lesions, brain edema, cerebellar herniation and global atrophy of the brain.	- <u>Diagnosis</u> : Acute necrotizing encephalitis associated with Influenza B - <u>CUIP</u> : cerebellar herniation, necrotic and hemorrhagic lesions <u>Died</u>
	B F, 17m	<u>Focal</u> : upper and lower right limbs AND <u>Prolonged</u> : Status epilepticus	Unconsciousness Right facial palsy	<b>Cerebral CT scan:</b> Mild hypodensity of the parietal and temporal cortico subcortical regions. <b>Cerebral MRI:</b> Nonspecific signal abnormality of the right parietal and temporal cortico subcortical regions: ischemia or encephalitis.	Favorable	No	- <u>Diagnosis</u> : Encephalitis associated with Influenza H1N1 - <u>CUIP</u> : Signal abnormality consistent with ischemia or encephalitis. <u>Alive</u>
	C M, 20m	<u>Prolonged</u> : Status epilepticus	Unconsciousness  Meningeal syndrome	<b>Cerebral CT scan:</b> Left cerebella hypodensity	Pneumococcal meningitis with initial Improvement D5: Fever + prolonged and focal seizure	<u>Cerebral MRI at D5:</u> T <sub>2</sub> and FLAIR hypersignal of the left cerebellar hemisphere, small subdural effusion, consistent with an empyema.	- <u>Diagnosis</u> : Pneumococcal meningitis with cerebella encephalitis. - <u>CUIP</u> : Cerebella hypodensity. - <u>Alive</u>
CUIP diagnosed between day 2 and day 30 after the index visit	D M, 6m	<u>Prolonged</u> : Status epilepticus	Unconsciousness (Glasgow 4) Bulging fontanel left mydriasis, right miosis	<u>Cerebral CT scan at D0:</u> Enlargement of subarachnoid spaces and lateral ventricles (frontal horns); no hemorrhage, mass effect or edema.	Diagnosis of pneumococcal meningitis.  Coma	<b>Cerebral MRI at D3:</b> Lesions of basal ganglia and frontal, hippocampal and insular cortico-subcortical regions consistent with hemodynamic and microangiopathic complications of a bacterial meningitis.	- <u>Diagnosis</u> : Pneumococcal meningitis - <u>CUIP</u> : severe hypo perfusions lesions <u>Died</u>
	E M, 6m	<u>Prolonged</u> : Status epilepticus AND <u>Focal</u> : right deviation of the tongue and mouth	Unconsciousness Stiff neck Bulging fontanel	None	Diagnosis of pneumococcal meningitis. D3: New onset of focal febrile seizure (upper right arm)	<b>Cerebral MRI at D3:</b> Left, frontal empyema (3 cm long) associated with signal abnormality of the left centrum semiovale and precentral gyrus, related to post-meningitic, ischemic damage	- <u>Diagnosis</u> : Pneumococcal meningitis  - <u>CUIP</u> : left frontal empyema.  <u>Alive</u>

**Table 3. Proportion of clinically urgent intracranial pathology (CUIP) according to the features of the 839 cases of complex febrile seizure.**

Features of the complex febrile seizure	Number (%)	CUIP* within the first 24 hours after the index visit (n=3)			CUIP* within 30 days after the index visit (n=5)		
		Lost to follow-up	Number of CUIP*	Proportion of CUIP* (95%-IC)	Lost to follow-up	Number of CUIP*	Proportion of CUIP* (95%-IC)
<b>Multiple</b>	468 (55,8)	101 (21.6%)	0/367	0% (0.0-1.0)	101 (21.6%)	0/367	0% (0.0-1.0)
<b>Prolonged</b>	163 (19.4)	39 (23.9%)	1/124	0.8% (0.0-4.4)	39 (23.9%)	2/124	1.6% (0.2-5.7)
<b>Focal</b>	112 (13.3)	22 (19.6%)	1/90	1.1% (0.0-6.0)	22 (19.6%)	1/90	1.1% (0.0-6.0)
<b>Focal and prolonged</b>	48 ( 5.7)	4 ( 8.3%)	1/44	2.3% (0.0-12.0)	4 ( 8.3%)	2/44	4.5% (0.6-15.5)
<b>Focal and multiple</b>	30 ( 3.6)	6 (20.0%)	0/24	0% (0.0-14.2)	6 (20.0%)	0/24	0% (0.0-14.2)
<b>Multiple and prolonged</b>	13 ( 1.5)	2 (15.4%)	0/11	0% (0.0-28.5)	2 (15.4%)	0/11	0% (0.0-28.5)
<b>Focal, multiple and prolonged</b>	5 ( 0.6)	0 ( 0.0%)	0/ 5	0% (0.0-52.2)	0 ( 0.0%)	0/ 5	0% (0.0-52.2)

\*CUIP : Clinically urgent intracranial pathology



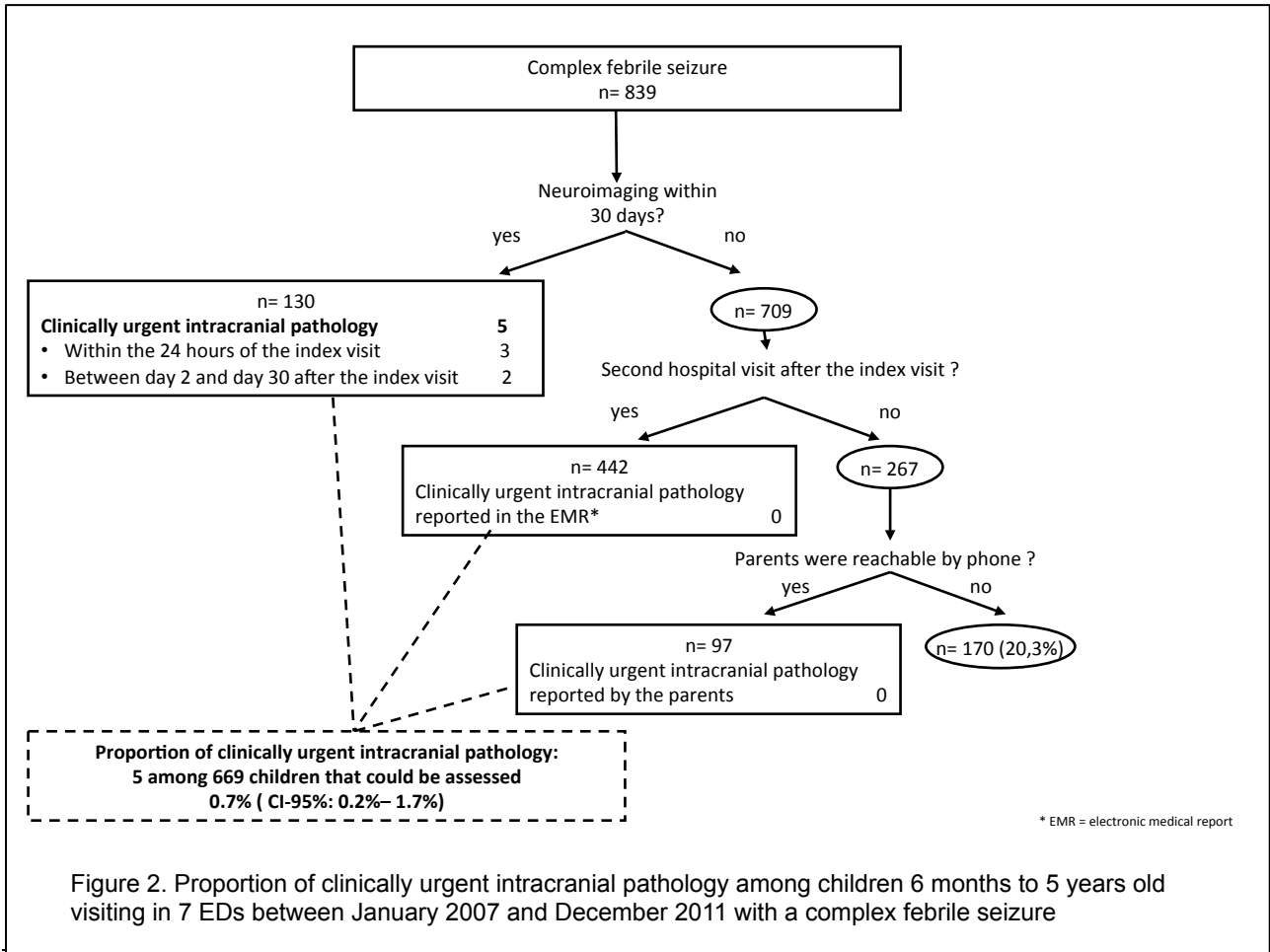


Figure 2. Proportion of clinically urgent intracranial pathology among children 6 months to 5 years old visiting in 7 EDs between January 2007 and December 2011 with a complex febrile seizure

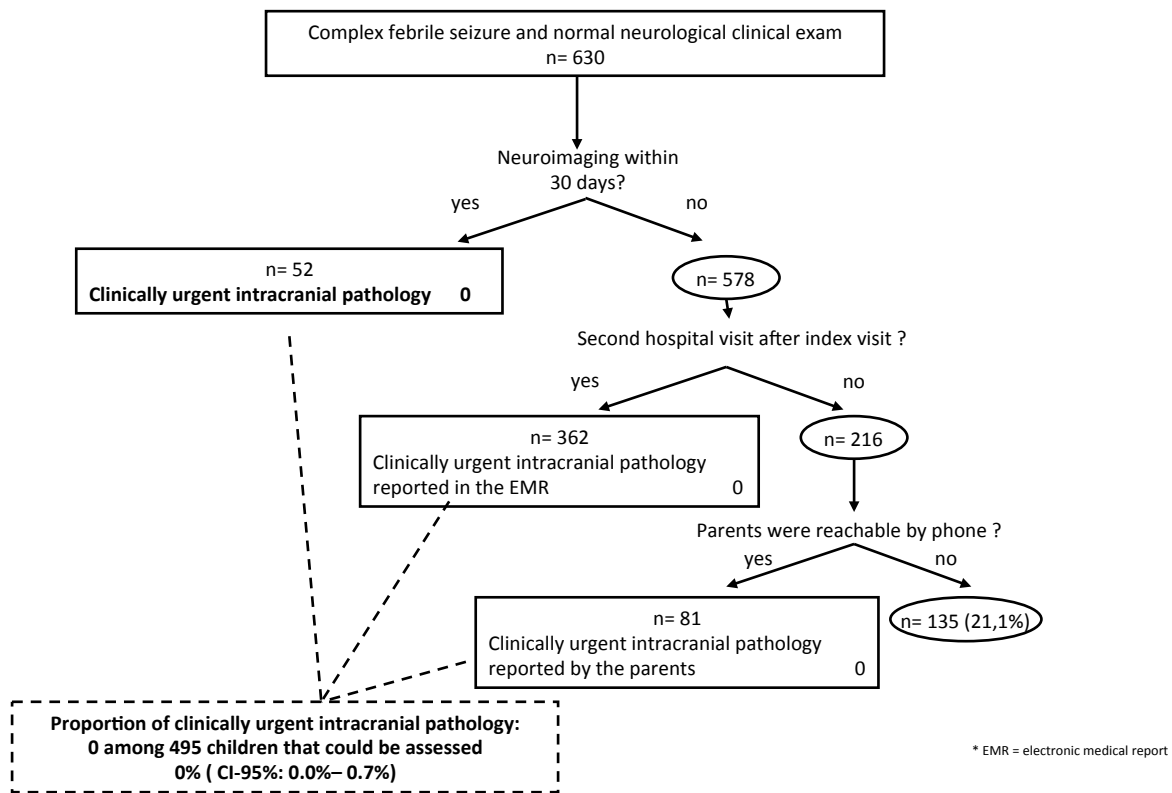
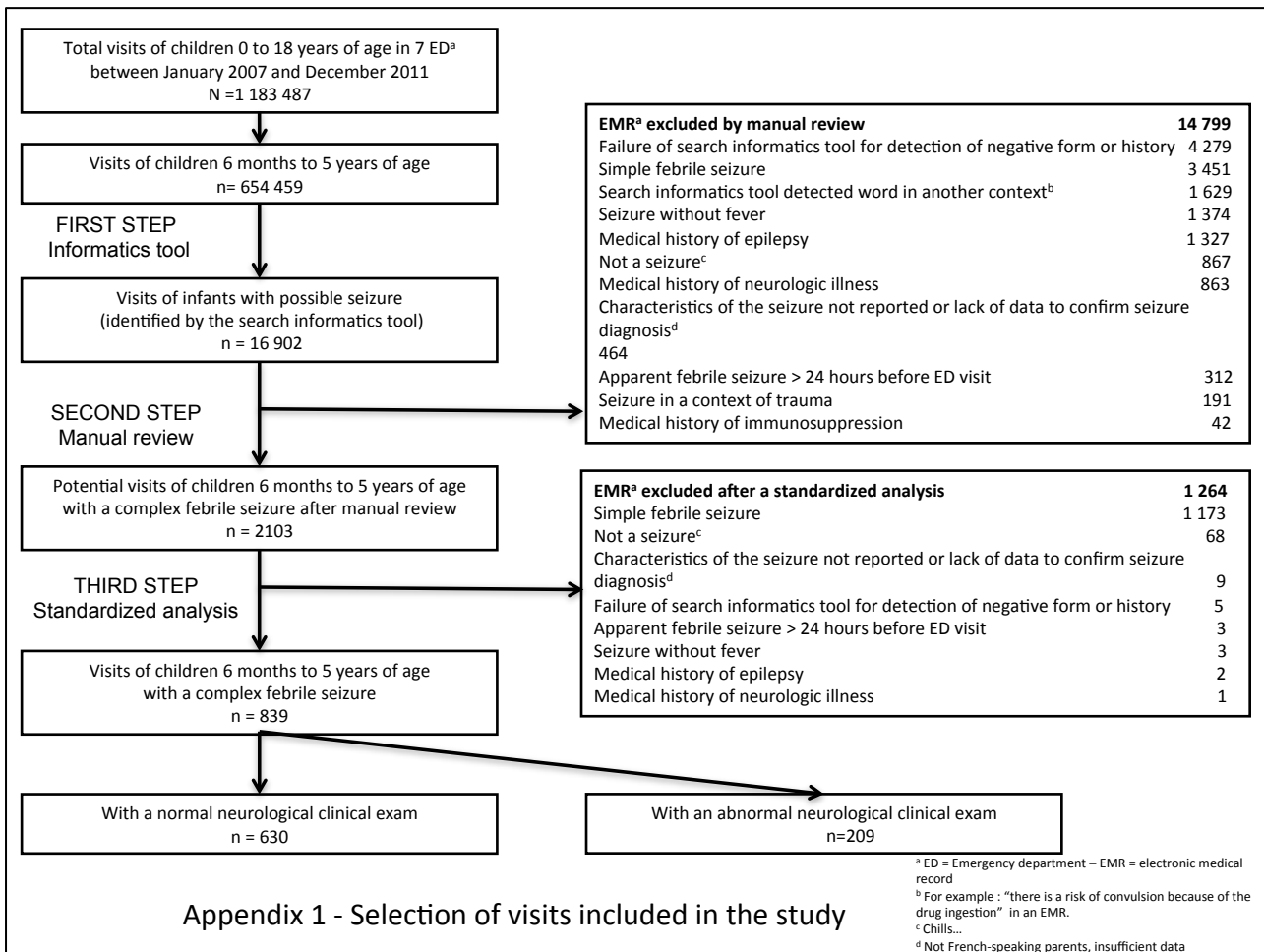


Figure 3. Proportion of clinically urgent intracranial pathology among children 6 months to 5 years old with a normal neurological clinical exam visiting in 7 EDs between January 2007 and December 2011 with a complex febrile seizure



### III- SYNTHÈSE – DISCUSSION

Les résultats de ces travaux soutiennent l'hypothèse initiale. Aucune urgence neurologique grave et curable n'a été retrouvée parmi les enfants consultant pour une CEF lorsque l'examen clinique n'était pas suggestif d'urgence neurologique grave et curable. Ces résultats relativisent le poids majeur qu'ont actuellement deux facteurs dans la décision des explorations pour l'évaluation du risque d'urgence neurologique grave et curable parmi les enfants présentant une CEF : 1/ l'âge de l'enfant, 2/ le caractère simple ou complexe de la crise. En effet, nos résultats ont montré que *seule une anomalie de l'examen clinique est une indication à des explorations complémentaires en urgence (PL et imagerie cérébrale)*. Je présente ci-dessous un commentaire sur les conséquences éventuelles que les résultats de nos travaux pourraient avoir en termes de recommandations pour la prise en charge des enfants qui consultent pour une CEF ainsi qu'un commentaire sur la méthodologie d'utilisation des dossiers informatisés pour la recherche clinique aux urgences.

#### **1) Vers des recommandations nationales de prise en charge des CCH aux urgences pédiatriques ?**

Il n'existe à ce jour aucune recommandation nationale française sur la prise en charge des patients présentant une CCH aux urgences pédiatriques. De plus, les informations concernant l'indication d'une PL ou d'une imagerie cérébrale en urgence chez les patients présentant une CEF dans les traités de pédiatrie sont contradictoires ou imprécises.

Ainsi, concernant les CEF complexes, un livre d'urgences pédiatriques signale que « *les crises fébriles complexes [...] doivent faire rechercher de principe une lésion cérébrale* » et que « *La recherche d'une étiologie sous-jacente est alors nécessaire avec la réalisation d'une ponction lombaire, imagerie cérébrale et EEG* » (Chéron 2013). Les termes « *de principe* » et « *nécessaire* » soulignent le caractère systématique d'indication de PL. En revanche, ce caractère systématique est remis en cause dans le Collège National de Pédiatrie : « *Une crise fébrile complexe n'est pas une indication systématique à une PL, mais justifie de traquer des signes d'infection neuroméningée* » (Bourrillon, Benoist et al. 2014).

La conférence de consensus sur la prise en charge des méningites de 2008, quant à elle, réduit le caractère systématique de la PL au groupe des enfants de moins de 9 mois : « *Une convulsion en contexte fébrile impose la ponction lombaire chez l'enfant de moins de 9 mois, et doit la faire discuter entre 9 et 12 mois* » (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française 2008). Si

l'option est clairement définie pour les enfants de moins de 9 mois, les éléments clés de la discussion pour ceux de 9 à 12 mois ne sont pas indiqués.

D'autres ouvrages cherchent à réduire le caractère systématique de la PL, sans pour autant parvenir à définir les groupes de patients à exclure. C'est, dans ces ouvrages, la notion imprécise de « doute » qui revient fréquemment. Le collège national des enseignants de pédiatrie préconise, pour « toute convulsion en contexte fébrile laissant redouter une atteinte infectieuse du système nerveux central (méningite, méningo-encéphalite) », de « faire pratiquer un examen du liquide céphalo-rachidien ». Quant aux Encyclopédies Médico-Chirurgicale (EMC), elles préconisent de façon tout aussi flottante de pratiquer une « ponction lombaire [...] chez un nourrisson fébrile pour éliminer une méningite ou une encéphalite [...] au moindre doute. », (Bahi-Buisson, Soufflet et al. 2008) ; ou encore de « réaliser les investigations paracliniques adéquates (PL, imagerie cérébrale...) [...] au moindre doute ou lorsque la crise est compliquée (complexe) » (Auvin 2013). Dans ces encyclopédies, les notions de « redouter » ou de « moindre doute » ne sont jamais définies.

Sur le plan international, les recommandations concernant les CEF simple sont en faveur de l'absence de réalisation d'examen complémentaires (American Academy of Pediatrics 2011) bien que certaines discutent encore la réalisation d'une PL avant 12 ou 18 mois (Capovilla, Mastrangelo et al. 2009, British Columbia Children's Hospital 2010). *A contrario*, les recommandations concernant les explorations complémentaires chez les enfants présentant une CEF complexe sont rares et discordantes (Capovilla, Mastrangelo et al. 2009, British Columbia Children's Hospital 2010) tout comme les opinions d'expert (Sugai 2010, Patel and Vidaurre 2013, Mastrangelo, Midulla et al. 2014, Kimia, Bachur et al. 2015, Patel, Ram et al. 2015).

L'hétérogénéité de prise en charge retrouvée dans les trois études de cette thèse ainsi que dans une étude nord-américaine (Sales, Bulloch et al. 2011) est sans doute liée à l'hétérogénéité de ces recommandations nationales et internationales. Elle plaide en faveur du besoin de recommandations homogènes, qu'elles soient nationales, européennes ou internationales.

Quatre points me paraissent essentiels dans le cadre de recommandations à venir :

- 1- Définir et distinguer avec précision les notions de crise d'épilepsie en contexte fébrile (CEF) (association de deux symptômes nécessitant l'élimination d'une urgence neurologique grave et curable) et de CCH (impliquant que ces urgences aient été éliminés et que la fièvre soit responsable de la crise d'épilepsie)
- 2- Souligner le faible risque d'urgence neurologique grave et curable associé aux CEF,
- 3- Préciser l'indication en urgence d'explorations complémentaires dans la prise en charge des CEF,
- 4- Préciser la place d'examen complémentaires sans urgence dans la prise en charge des CCH.

1/ Il existe une hétérogénéité importante dans l'utilisation des termes pour définir les notions de CEF et de CCH. Le collège national des enseignants de pédiatrie et le traité EMC-Pédiatrie écrivent : « Une crise fébrile ou crise convulsive hyperthermique est définie comme toute crise convulsive occasionnelle en contexte fébrile en dehors de toute atteinte infectieuse du système nerveux central » (Auvin 2013, Bourrillon, Benoist et al. 2014). Dans le traité EMC-Médecine d'urgence, on peut lire : « une convulsion fébrile est définie comme une crise d'épilepsie provoquée par de la fièvre en l'absence d'infection du SNC » (Bahi-Buisson, Soufflet et al. 2008). Dans un livre d'urgences pédiatriques, enfin, « les crises convulsives hyperthermiques sont des événements (une convulsion), survenant chez un nourrisson ou un enfant en contexte de fièvre » (Chéron 2013). Cette hétérogénéité découle d'ambiguïtés que l'on peut tâcher de lever, au moins pour trois d'entre elles :

- L'emploi fréquent des termes *convulsion* ou *crise convulsive hyperthermique* comme synonymes de *Crise d'épilepsie* est trompeur. En effet, une convulsion se définit par un phénomène moteur paroxystique et involontaire (Bahi-Buisson, Soufflet et al. 2008). Elle ne correspond donc qu'à un certain type de CCH. D'autres types de CCH - comme une rupture de contact associée à une hypotonie en contexte fébrile - ne peuvent pas être définies stricto-sensu comme « convulsion » fébrile (Auvin 2013).

- La différence entre le symptôme CEF et le concept de CCH est souvent floue, voire absente des définitions. Les expressions « convulsion fébrile » et « crise fébrile » évoquent le symptôme « crise d'épilepsie en contexte de fièvre » (CEF). Mais dans les définitions, ces expressions sont souvent associées au fait qu'une infection du système nerveux central a déjà été éliminée, se rapprochant alors de la définition de CCH.

- De même, il est souvent question dans les traités de l'indication d'une PL ou d'une imagerie cérébrale afin d'éliminer une urgence neurologique grave et curable chez un patient présentant « une crise convulsive hyperthermique » ou une « convulsion fébrile » alors mêmes que celles-ci se définissent dans ces mêmes traités par l'absence d'urgence neurologique grave et curable ! En langue anglaise, on retrouve les mêmes ambiguïtés. Tandis qu'une *febrile seizure* est définie comme « *a seizure accompanied by fever without central nervous system infection ...* », - c'est-à-dire, une crise d'épilepsie pour laquelle une infection du système nerveux central a été éliminée- la majorité des études citées dans cette thèse tentent d'évaluer le risque d'infection du système nerveux central parmi les patients présentant... une « *febrile seizure* ». C'est la raison pour laquelle certains ont défini une « *apparent febrile seizure* » comme un événement qui remplit tous les critères d'une « *febrile seizure* », mais pour lequel la possibilité d'une infection du système nerveux central n'a pas encore été éliminé (Najaf-Zadeh, Dubos et al. 2013). Cependant, cette définition n'a pas été reprise, à l'heure actuelle, dans d'autres études. Nous avons dans un premier temps soumis nos articles avec cette distinction, mais nous avons rencontré d'importantes critiques de la part des *reviewers*, ce qui nous a conduits à utiliser le terme « *febrile seizure* » sans distinction.

Les ambiguïtés définitoires sont potentiellement à l'origine de confusion dans la compréhension et donc dans la prise en charge des phénomènes de CEF et de CCH. C'est pourquoi, nous nous plaçons en faveur d'une mise au point lexicologique à l'échelle nationale en insistant sur la distinction entre le symptôme CEF et le concept CCH, mais aussi sur l'élimination du terme *convulsion* dans l'expression CCH.

2/ Il est important de communiquer auprès des praticiens des urgences le risque faible d'urgence neurologique grave et curable en cas de CEF, même lorsque l'examen clinique au décours est anormal. De fait, dans nos études, lorsque la crise était complexe et que l'examen clinique était suggestif d'urgence neurologique grave et curable, le risque de MB et le risque d'UCI étaient respectivement de 2.2% (IC-95% : 0.8% - 6.0%) et 2.2% (IC-95% : 0.9% - 6.6%).

3/ Comme il est décrit dans la section « État de l'art », trois critères sont actuellement utilisés dans la décision de pratique en urgence d'une PL et/ ou d'une imagerie cérébrale chez les patients présentant une CEF : l'âge, le caractère simple ou complexe de la crise et les données de l'examen clinique au décours de la crise. Nous pouvons à présent analyser la valeur de ces trois éléments au regard des données issues de notre revue de la littérature et de nos trois études :

- L'âge : Les pics d'incidences des MB et MEH chez l'enfant ont lieu avant l'âge de 12 mois (De Tiege, Rozenberg et al. 2008, Ward, Ohrling et al. 2012, Bourrillon and Bingen 2013).

Par conséquent, les patients avec un diagnostic de MB et MEH dans les études de cohortes de patients présentant une CEF sont majoritairement âgés de moins de 12 mois (Seltz, Cohen et al. 2009, Kimia, Ben-Joseph et al. 2012). Ainsi, parmi les enfants qui présentent une CEF, le risque de MB et de MEH est plus élevé chez ceux âgés de moins de 12 mois. Cependant, dans nos études, aucun enfant de moins de 12 mois ne présentait un tableau de CEF isolé, que la crise soit simple ou complexe (Guedj, Chappuy et al. 2015). De plus, il n'existe aucune donnée dans la littérature en faveur de tableau de CEF isolé chez des nourrissons de moins de 12 mois (Najaf-Zadeh, Dubos et al. 2013). Ainsi, l'indication d'explorations complémentaires systématiques sur le critère d'âge ne semble pas justifiée. Cependant, à la fois parce que les signes cliniques faisant suspecter une MB sont plus subtils à détecter chez les nourrissons de moins de 12 mois (Valmari, Peltola et al. 1987), et parce que des recommandations s'adressent en partie à des médecins ayant moins l'habitude d'évaluer cliniquement des jeunes nourrissons, une surveillance de quelques heures avec une réévaluation de l'état clinique semble raisonnable pour la prise en charge des enfants de moins de 12 mois (Callegaro, Titomanlio et al. 2009, Najaf-Zadeh, Dubos et al. 2013).

- Le caractère simple ou complexe de la crise : Depuis les années 90, ce critère est systématiquement utilisé dans les recommandations internationales. Cependant, la notion de crise simple ou complexe a été définie initialement afin de dépister les patients à risque d'épilepsie et non à risque d'urgence neurologique grave et curable (Nelson and Ellenberg 1976). Les crises complexes représentent un groupe très hétérogène de patients : certains présentent un état de mal épileptique nécessitant plusieurs lignes de traitement antiépileptiques afin de faire céder la crise et un séjour en réanimation, d'autres présentent deux crises généralisées durant quelques secondes et cédant spontanément, d'autres présentent des crises classées comme complexes car les parents rapportent une durée supérieure à 15 minutes, mais ayant cédé spontanément, bien qu'il soit peu probable qu'une crise de cette durée cède spontanément (Theodore, Porter et al. 1994, Shinnar, Berg et al. 2001, Jenssen, Gracely et al. 2006). Le risque d'urgence neurologique grave et curable n'est donc pas le même selon les caractéristiques de la CEF complexe. Concernant le risque de MB parmi les patients présentant une CEF complexe, les cinq cas retrouvés dans notre étude avaient présenté une CEF prolongée, pouvant être définie comme un état de mal épileptique. Il en est de même pour toutes les MB avérées, parmi les cohortes de CEF des études de l'ère post-vaccinale (Seltz, Cohen et al. 2009, Kimia, Ben-Joseph et al. 2012, Fletcher and Sharieff 2013). Concernant les UCI, les caractères focal et prolongé étaient associés à un risque plus important dans ces études. Ainsi, le caractère complexe tel qu'il

est défini actuellement amène probablement plus de confusion dans le message à délivrer aux soignants concernant la décision d'indication d'explorations complémentaires. Des messages plus adaptés et applicables, concernant le type de crise, seraient :

- 1- « Un état de mal épileptique fébrile nécessite la recherche d'une MB, d'une MEH et d'une UCI » et
- 2- « Le caractère focal de la crise nécessite la recherche d'une UCI ».

- L'examen clinique au décours de la crise : De nombreux signes cliniques sont associés à la présence d'une urgence neurologique grave et curable, et leur présence est une indication absolue ou relative à la réalisation d'une PL et/ou d'une imagerie (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française 2008). Il est, en revanche, plus compliqué de déduire à partir de la littérature si une urgence neurologique grave et curable peut se manifester uniquement par une CEF isolé, c'est à dire sans autre anomalie clinique évocatrice. En 1993, Green et al. n'ont retrouvé aucun patient avec un examen clinique normal parmi 111 cas de MB ayant présenté une convulsion (Green, Rothrock et al. 1993). Parmi les études de l'ère post-vaccinal, tous les patients présentant une CEF associée à une urgence neurologique grave et curable ont un examen clinique anormal à l'exception de deux patients (Kimia, Capraro et al. 2009, Seltz, Cohen et al. 2009, Shaked, Peña et al. 2009, Kimia, Ben-Joseph et al. 2010, Kimia, Ben-Joseph et al. 2012, Fletcher and Sharieff 2013). Un patient âgé de 7 mois, présentant une CEF complexe avec un examen clinique dit « normal » a été diagnostiqué avec une MB (Kimia, Ben-Joseph et al. 2010). Cependant, aucun pathogène n'a été retrouvé dans son liquide céphalo rachidien si bien que le diagnostic de MB n'était que suspecté. Il est d'ailleurs intéressant de noter qu'une PL peut être négative si elle est réalisée trop précocement, généralement en l'absence de signes cliniques évocateurs. (Offringa, Beishuizen et al. 1992, Carroll and Brookfield 2002). Un autre patient, âgé de 4 ans, présentant une CEF complexe avec un examen clinique dit « normal », a été diagnostiqué avec une UCI (hématome fronto-pariétal de 3x3 cm) (Kimia, Ben-Joseph et al. 2012). Cependant, les caractéristiques de recueil des données de l'examen clinique ne sont pas décrites dans cette étude. Concernant le risque de MEH, les 19 patients d'une cohorte nationale britannique avaient tous un état de conscience anormal (Ward, Ohrling et al. 2012). Toutes ces études appuient notre hypothèse qu'une urgence neurologique grave et curable est inattendue lorsque la CEF est associée à un examen clinique normal au décours de la crise. Toutefois, une difficulté reste associée à la présence d'une confusion post-critique à l'issue de la crise d'épilepsie. Nous ne sommes pas capables

de définir une durée « acceptable » de confusion post-critique, avant de la considérer comme « anormale ». Cet élément pourrait donner lieu à d'autres explorations à l'avenir.

En résumé, le message clé devrait être qu'un examen clinique non suggestif d'urgence neurologique grave et curable au décours de la crise rend *très improbable* ce diagnostic. Parce que nous souhaitons établir un risque zéro associé à une situation peu fréquente, il est impossible de parvenir à une taille d'intervalle de confiance suffisante. Une surveillance clinique de quelques heures semble une option raisonnable afin de pouvoir réévaluer ces patients (Callegaro, Titomanlio et al. 2009). Enfin, deux autres situations peuvent être individualisées : en cas d'état de mal épileptique, la réalisation d'explorations complémentaires semble s'imposer (sachant que l'examen clinique est généralement anormal au décours) ; en cas de crise focale avec un examen clinique non suggestif d'urgence neurologique grave et curable, le risque d'UCI ne semble pas augmenté, mais la faible taille de notre échantillon et les données de la littérature (un cas décrit avec un examen clinique non suggestif) nous imposent à la prudence dans nos conclusions.

4/ Enfin, les résultats apportés par notre étude ne concernent pas l'indication de l'imagerie cérébrale et de l'EEG sans urgence chez les patients présentant une CCH. La place de ces examens est actuellement débattue et devrait aussi faire l'objet de recommandations.

Ainsi, nos travaux bibliographiques et épidémiologiques de cette thèse soutiennent l'idée que les données actuelles de la littérature permettent la mise en place de ces recommandations.

Parallèlement à cette question de fond explorée par nos travaux, nos études représentent un exemple d'utilisation des dossiers médicaux informatisés pour la recherche clinique. La section suivante présente une réflexion sur les résultats, limites et perspectives pour l'avenir de l'utilisation des dossiers informatisés.

## **2) Commentaires sur un choix méthodologique : l'analyse de dossiers médicaux informatisés des urgences pédiatriques**

### ***a) Analyse rétrospective de dossiers médicaux : un choix méthodologique « par facilité » ?***

Les professionnels de santé collectent des données dans les dossiers médicaux lors de chaque interaction avec un patient. La revue de ces dossiers médicaux est une méthodologie utilisée

fréquemment pour la recherche aux urgences. Elle constitue respectivement près de 25% et 14% des études publiées dans les principaux journaux d'urgences médicales dans les années 90 et en 2003 (Gilbert, Lowenstein et al. 1996, Worster, Bledsoe et al. 2005). L'exonération de la phase prospective de collecte des données (phase onéreuse en temps et financièrement) explique en partie cette popularité (Hersh, Weiner et al. 2013). Pourtant, le risque d'erreur systématique est majoré dans ce type d'étude par l'utilisation de données qui n'ont pas été générées dans l'intention d'être exploitées dans un but de recherche. Le niveau de preuve fournie ne permet ainsi au mieux que des recommandations de faible niveau de preuve scientifique (Haute Autorité de Santé 2013). Ainsi, lorsque la question de recherche le permet, une étude prospective observationnelle, voire expérimentale est toujours préférable (Fletcher 2014).

Toutefois, il est impossible d'un point de vue éthique de mener une étude expérimentale sur certains sujets ou sur certaines conditions. En effet, dans notre cas, par exemple, on ne pourrait pas délibérément, chez les patients visitant les urgences pour une CEF, constituer de façon aléatoire un groupe dans lequel tous les enfants subissent une PL et un autre dans lequel aucun n'en subit (Wears, Luten et al. 1986).

En outre, mener des études prospectives observationnelles pour tester notre hypothèse semble difficilement réalisable. Pour obtenir nos tailles d'échantillons prospectivement, chacun de nos sept centres devrait pendant cinq ans collecter des données et ce, malgré des intervalles d'apparition très longs (deux enfants consultant chaque mois pour une CEF complexe, un patient de moins de 12 mois consultant tous les deux mois pour une CEF simple, en moyenne). Les spécificités du personnel soignant aux urgences (nombre élevé de médecins, *turn-over* rapide, présence non continue dans le service), la charge de travail, et le faible nombre d'enfants par an et par centre à inclure rendent délicats, voire impossible l'adhésion de l'ensemble du personnel soignant de chaque service à une étude prospective de ce type, exposant ainsi à un risque de non exhaustivité des inclusions. Une revue de dossiers médicaux semble donc la seule méthodologie véritablement applicable pour ce type d'étude, malgré les limites inhérentes qui lui sont associées.

#### ***b) Biais et limites inhérents aux analyses rétrospectives, mesures pour les atténuer***

Le choix de cette méthodologie nous étant imposé, il nous a semblé primordial d'anticiper précocement les biais et limites potentiels afin de 1/ tenter de les minimiser, 2/ pouvoir reporter de manière transparente les choix adoptés pour les atténuer, 3/ nuancer nos conclusions en fonction de biais difficiles à contrôler (Gilbert, Lowenstein et al. 1996, Hersh, Weiner et al. 2013, Kaji,

Schriger et al. 2014). Les principales mesures spécifiques à ce type d'études et prises dès l'élaboration de nos protocoles ont donc été de (Kaji, Schriger et al. 2014) :

1- *S'assurer que les dossiers médicaux étaient appropriés pour l'investigation du problème posé tant pour les données qu'ils contenaient que le nombre de patients potentiellement concernés* : Les dossiers des sept centres étaient censés contenir les informations nécessaires à la résolution de notre question clinique. Le calcul de nos effectifs a permis de définir *a priori* le nombre de centres et d'années à analyser.

2- *Prendre en compte le biais d'investigateur* : La pression associée à la réussite de la thèse (trouver des résultats intéressants à présenter, conforter notre hypothèse de départ) peut influencer la collecte et l'analyse des données. La collecte des données s'est faite grâce à un formulaire structuré, par des attachés de recherche clinique afin qu'elle ne soit pas influencée par les investigateurs. De plus, nous avons déclaré notre étude à Clinical.gov et décrit son protocole initial garantissant ainsi un déroulement prédéfini pour l'étude. Enfin, les données sont accessibles pour ceux qui souhaiteraient reproduire les analyses.

3- *S'assurer que la population d'étude représentait la population cible* : Notre population cible était définie par les patients présentant une CEF. Puisque la grande majorité des patients présentant une CEF consulte aux urgences, il paraissait licite de restreindre notre population d'étude à ces patients (Kanemura, Sano et al. 2013). De plus, notre outil informatique a permis de sélectionner exhaustivement les patients à inclure afin d'augmenter la validité interne de notre étude. Enfin, le caractère multicentrique a renforcé sa validité externe.

4- *Prendre en charge dans les dossiers médicaux à la fois les données fausses ou non présentes et les données conflictuelles ou incohérentes*

*a/ les données fausses ou non présentes* : Les dossiers médicaux sont souvent incomplets et ne reflètent pas tout ce « qui se passe » lors d'une visite médicale. Luck et al. ont prouvé que 30 % des soins fournis lors d'une visite n'étaient pas reportés dans le dossier médical tandis que 10% des soins reportés n'étaient pas fournis (Luck, Peabody et al. 2000). Toutefois, rappelons que cette donnée reste dépendante du type de variable collecté. Par exemple, le sexe du patient est une variable qui est très rarement incomplète dans les dossiers médicaux et ce, quel que soit le motif de consultation. En revanche, les antécédents familiaux de cancer lors d'une visite pour fièvre aux urgences sont une variable souvent manquante ou incomplète. La conscience de ce biais est nécessaire lors de l'élaboration du protocole et du choix des variables à collecter. Cependant, son amplitude exacte est difficilement évaluable. Elle nous a encouragés à rester prudent dans l'interprétation de nos résultats.

*b/ les données conflictuelles ou incohérentes* : Les données correspondant à des variables à collecter peuvent être présentes plusieurs fois dans le dossier. Or, ces données peuvent être contradictoires et ce, d'autant plus lorsqu'elles sont générées par différents intervenants. Dans notre étude, nous avons défini *a priori* les variables à collecter et avons défini des règles en cas d'incohérences. Les données écrites par les médecins titulaires primaient sur celles des étudiants ou des internes, les données écrites dans le compte-rendu d'hospitalisation primaient sur celles écrites dans celui des urgences.

5- *Prendre en charge le biais d'interprétation des données et éviter un biais de classement* : Le codage de variables à partir d'un texte est obligatoirement soumis à l'interprétation de ce texte par celui qui recueille les données. Une réponse à ce biais a été de réaliser un recueil « textuel » : présence ou absence de mots et de leur forme (affirmative ou négative), de manière systématique pour tous les dossiers. En effet, cette manière de recueillir les données n'ouvre pas ou peu la voie à l'interprétation. Son risque repose davantage sur l'inattention ou la négligence.

6- *Prendre en charge les données manquantes* : Les données manquantes sont inhérentes à ce type de méthodologie. *A priori*, le choix des variables à collecter doit cibler les variables présumées remplies de manière exhaustive par les soignants. *A posteriori*, une analyse de sensibilité et/ou des méthodes d'imputabilité multiple peuvent être utilisées (Kaji, Schriger et al. 2014). Dans notre étude, notre recueil de données était relativement détaillé et comme nous nous y attendions, de nombreux « mots » utilisés pour décrire les crises d'épilepsie et l'examen clinique étaient absents des dossiers médicaux. En effet, les médecins sont (de façon logique) plus enclins à décrire les anomalies retrouvées que l'ensemble des éléments normaux qui, pourtant, font partie des descriptions de la crise d'épilepsie et de l'examen clinique, et qui nous intéressaient pour notre étude. Notre choix a été de définir un examen clinique comme normal lorsque les 30 mots collectés pour le décrire étaient présents à la forme négative ou étaient manquants. Ce choix de traitement des données manquantes a pu favoriser le classement de certains patients avec un examen clinique anormal dans le groupe « examen clinique normal » lorsque le médecin n'avait pas notifié l'anomalie dans le dossier. Cette prise en charge des données manquantes, définie lors de l'élaboration du protocole, était motivée par le fait que nous ne souhaitions pas « rater » un enfant ayant une urgence neurologique grave et curable avec un examen clinique non suggestif d'urgence neurologique grave et curable. Elle a été explicitée dans le texte des articles.

7- *S'assurer de la fiabilité du recueil* : Idéalement, il aurait été souhaitable que deux assistants de recherche clinique aient analysé indépendamment chaque dossier, afin d'identifier et de résoudre chaque discordance (Kaji, Schriger et al. 2014). Nous avons mesuré la concordance pour 15% des dossiers entre l'évaluation subjective faite par un médecin travaillant aux urgences et l'évaluation

textuelle obtenue (après recueil des données par les assistants de recherche et analyse de ces données par les règles définies *a priori*) La concordance était satisfaisante concernant les caractéristiques de la crise et les données de l'examen clinique ( $\kappa$  compris entre 0.79 et 0.90).

Ainsi, réaliser une étude de revue de dossiers médicaux nécessite de nombreuses mesures afin de minimiser les biais auxquels elle est exposée. Ces mesures sont coûteuses en temps et en moyens financiers. Cependant, lorsqu'une question de recherche pertinente justifie ce type de méthodologie, et que des efforts sont faits pour prendre en compte ces biais, les résultats sont considérés comme fiables et peuvent être diffusés dans des journaux reconnus en termes d'*impact factor*. Enfin, les revues de dossiers médicaux présentent actuellement la particularité qu'elles concernent des dossiers informatisés. Cette informatisation présente, elle aussi, des opportunités pour la recherche clinique aux urgences, mais aussi des limites et des challenges.

### ***c) Informatisation des dossiers médicaux aux urgences : opportunités, limites et challenges***

Avec l'adoption des dossiers médicaux informatisés, la disponibilité de données de santé augmente exponentiellement (Hersh, Weiner et al. 2013). Aux urgences de l'hôpital Trousseau par exemple, c'est en moyenne 50 000 visites par an depuis 2007 pour lesquelles des dossiers sont continuellement créés et stockés (soit près de 500 000 dossiers) et dont les données sont disponibles. Bien que représentant une formidable opportunité pour des projets de recherche innovants, efficaces et à couts relativement réduits (Meystre, Savova et al. 2008), l'exploitation de cette masse de données expose à de nombreuses limites et challenges (Blumenthal and Tavenner 2010, Hersh, Weiner et al. 2013).

Tout d'abord, ce type de recherche s'apparente dans certains cas à une revue de dossiers médicaux, avec toutes les limites inhérentes décrites ci-dessus (Kaji, Schriger et al. 2014). Cependant, d'autres challenges plus spécifiques existent, concernant principalement la manière dont sont stockées les données. Une partie des données est archivée sous forme structurée. C'est le cas des différents codages réalisés par le médecin, le plus courant étant le codage diagnostique utilisant les codes « International Classification of Diseases Ninth/Tenth Revision » (ICD-9 ; ICD-10) et de certaines données comme la date de visite ou le sexe de l'enfant. L'exploitation de ces données structurées est relativement simple puisqu'elle correspond à l'exploitation « classique » d'une base de données. Cependant, la grande majorité des informations clés telles que les symptômes présentés par le patient, les pensées du médecin, ou les principaux éléments de prise en charge sont archivées sous forme non structurée, correspondant à des champs de texte libre (Kimia, Savova et al. 2015). Or ces

données sont généralement nécessaires pour répondre à des questions de recherche clinique. L'exploitation de ces champs de texte libre est plus compliquée que l'exploitation des données structurées, mais est aujourd'hui rendue possible grâce à des techniques modernes reposant sur des méthodes de traitement de langage naturel : « *natural language processing* ». Cette discipline datant des années 40 se situe au croisement des sciences computationnelles, de l'intelligence artificielle et de la linguistique. Son objectif est de développer la capacité d'un programme informatique à comprendre le langage humain (Jurafsky and Martin 2009). Ainsi, différentes tâches développées par le biais de cette discipline peuvent être appliquées aux champs de texte libre des dossiers médicaux informatisés telles que :

- l'identification de cas (comme nous l'avons fait dans nos études),
- la recherche et l'extraction d'information qui consiste à structurer sous forme de codages, des données non structurées,
- la dé-identification des dossiers médicaux,
- ou encore l'analyse de sentiment.

Ces tâches ont été utilisées entre autres dans des études analysant le lien entre phénotype et génotype de patients (Denny, Ritchie et al. 2010), dans des études cliniques comparatives (Tannen, Weiner et al. 2007), pour identifier des cohortes (Hansen, Gunn et al. 2007), ou encore pour du *Text Mining*, processus consistant à découvrir et extraire du savoir à partir de texte non structuré (Ananiadou and J. 2006).

Concernant plus spécifiquement la recherche clinique aux urgences, la détection de cas parmi les dossiers médicaux informatisés est une tâche actuellement en fort développement. Initialement, afin de sélectionner les patients à inclure et à exclure, les revues rétrospectives de dossiers papiers nécessitaient une lecture humaine. Cette tâche était lente et fastidieuse. De plus, lorsque l'événement d'intérêt était rare parmi une large population de dossiers, la détection des cas à inclure était rendue quasi impossible, bien que l'étude d'événements rares soit spécifiquement l'intérêt de ce genre d'étude. Dans un second temps, avec l'apparition des dossiers médicaux informatisés, les données structurées (principalement le codage diagnostique) ont été utilisées comme filtre de recherche pour identifier les cas à inclure. Cependant, la précision du codage est faible et variable : à peine 52% des visites aux urgences pour CEF et 11% des patients ayant eu une pose de voie veineuse centrale dans un centre aux États-Unis ont pu être identifiés en utilisant des données structurées (Penz, Wilcox et al. 2007, Kimia, Ben-Joseph et al. 2010). Une alternative a été l'identification informatique d'un mot ou d'une série de mots dans les dossiers, par exemple en sélectionnant ou en présélectionnant les dossiers contenant le mot « fièvre », ou la séquence de mots « crise d'épilepsie fébrile » (Silverman, Brown et al. 2013). Cependant, cette méthode ne

prend pas en compte les formes négatives, les abréviations et les mots mal orthographiés, qui sont fréquents dans les dossiers d'urgences (Capraro, Stack et al. 2012) Les « expressions régulières », méthode que nous avons utilisée et décrite dans nos résultats permettent de réduire ces limites (Jurafsky and Martin 2009). Elles ont été utilisées dans plusieurs études afin d'identifier exhaustivement des cohortes de patients visitant les urgences pour une pathologie rare telle qu'une blessure secondaire à un thermomètre en verre (Aprahamian, Lee et al. 2009), une première monoarthrite de genou (Deanehan, Kimia et al. 2013), une cellulite périorbitaire (Rudloe, Harper et al. 2010). Cependant, comme dans nos études, une revue manuelle des dossiers présélectionnés par cette méthode reste nécessaire. Notre outil informatique a permis de présélectionner 16 000 dossiers, qui ont dû être revus manuellement, parmi 1 183 487 dossiers (soit 1,4%). De plus, la spécificité de notre outil était faible avec une proportion de faux positif de près de 95%. Ainsi, l'amélioration des performances de notre outil est nécessaire. L'utilisation de méthodes d'apprentissage automatique (« *Machine Learning* ») pour classer des documents pourrait permettre d'améliorer cette tâche (Kimia, Savova et al. 2015). Le principe est de fournir une collection de dossiers médicaux « d'entraînement » déjà classés (par exemple CEF OUI/NON) à notre outil informatique. Le but est que l'outil puisse automatiquement classer un nouveau document (CEF OUI/NON) en se basant sur ce qu'il a appris à partir de la collection « d'entraînement » fourni. Pour cela, différents algorithmes de *Machine Learning* peuvent être utilisés telle que la régression logistique, ou des machines à support de vecteur (Kimia, Savova et al. 2015).

La détection de cas n'est pas la seule tâche d'exploitation des données non structurées des dossiers médicaux informatisés des urgences ayant été utilisée pour la recherche clinique. L'extraction d'information (permettant de structurer des données non structurées) a été utilisée pour réaliser des tâches de surveillance automatisée comme par exemple, détecter automatiquement les cas de maladie fébriles aux urgences afin de dépister précocement le début d'épidémies (Chapman, Fiszman et al. 2004)

Ainsi, bien que les challenges soient encore nombreux, l'utilisation des données présentes dans les dossiers médicaux informatisés des urgences représente une formidable opportunité tant pour la pratique clinique que pour la recherche. La littérature présentant les différentes méthodologies informatiques permettant l'utilisation de ces données est abondante. Toutefois, la grande majorité des articles étant publiée dans des journaux informatiques, elle ne prend pas toujours en compte les besoins spécifiques de la recherche médicale ni de la pratique clinique (Meystre, Savova et al. 2008). Les articles constituant cette thèse s'inscrivent dans une volonté récente de faire de l'analyse

des dossiers médicaux informatisés (des urgences) une discipline à part entière et fiable de la recherche médicale.

#### ***d) Futurs projets***

Compte-tenu du développement de l'utilisation des dossiers médicaux informatisés et des opportunités que celle-ci permet, nous souhaitons approfondir cette thématique de recherche dans le cadre des urgences pédiatriques. Plusieurs étapes seraient nécessaires :

##### *D'un point de vue informatique :*

- Il est impératif de créer une base de données relationnelles où l'ensemble des données non structurées des dossiers médicaux informatiques des urgences seront exportées afin de : 1/ pouvoir travailler sur ces données sans ralentir le travail des cliniciens, 2/ pouvoir stocker ces données en cas de changement de logiciel de dossiers médicaux informatiques (ce qui est le cas actuellement à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris). De nombreuses difficultés seront à surmonter, telles que la dé-identification des données, l'acceptation par la CNIL...

- Nous avons créé un programme permettant de présélectionner des dossiers. Cependant, nous devons encore améliorer sa spécificité, le tester pour d'autres types de pathologie, et l'évaluer en utilisant les méthodes recommandées. L'objectif à moyen terme serait de développer un logiciel d'aide à l'utilisation des données issues des dossiers médicaux informatisés des urgences utilisable par tout chercheur sans compétence informatique et souhaitant réaliser une revue de dossiers médicaux informatiques. Nous collaborons actuellement avec l'équipe des urgences du Children's Hospital de Boston qui a créé un logiciel, « *Dr. T* », dont l'objectif est similaire.

##### *D'un point de vue médical :*

Il est primordial de prouver l'intérêt de ce type de méthodes à la communauté scientifique pédiatrique et aux médecins des urgences pédiatriques. Une réflexion s'impose pour définir des thématiques de recherche aux urgences pédiatriques qui nécessitent ce type de méthode. Dans cette optique, nous réalisons actuellement une revue de dossiers médicaux pour une étude qui ne peut être que rétrospective dans la mesure où elle vise à analyser les comportements inconscients des médecins. La connaissance d'une collecte de données, même sans en savoir l'objectif, pourrait modifier leurs comportements face aux patients. L'objectif de cette étude menée aux urgences

pédiatriques du Children's Hospital de Boston est d'évaluer les disparités potentielles de prise en charge antalgique de patients atteints d'une pathologie associée à des stéréotypes. Nous évaluons la prise en charge antalgique d'une cohorte d'enfants consultant pour une fracture ou une appendicite, puis détectons les patients obèses et les patients atteints de maladies psychiatriques appartenant à cette cohorte à l'aide des méthodes informatiques décrites dans cette thèse. Enfin nous comparons la prise en charge antalgique de ces patients avec le reste de la cohorte.



## CONCLUSION

Les travaux de recherche clinique contenus dans cette thèse contribuent à améliorer la prise en charge des CEF aux urgences. De ce point de vue, leurs résultats sont les suivants :

- L'anomalie de l'examen clinique au décours de la crise est très probablement la seule indication d'explorations complémentaires en urgence parmi les patients consultant pour une CEF. La difficulté réside dans la fiabilité de cet examen par des praticiens d'expérience variable et dans les difficultés de cet examen chez des très jeunes patients.

- Le caractère simple ou complexe de la crise n'est pas un critère permettant d'évaluer le risque d'urgence neurologique grave et curable bien qu'il ait été historiquement largement utilisé. Le risque doit être spécifiquement estimé en fonction des caractéristiques de la crise : un état de mal épileptique nécessite la réalisation d'une PL et d'une imagerie cérébrale en urgence ; une crise focale doit faire discuter la réalisation d'une imagerie cérébrale en urgence.

- L'âge n'est pas un critère absolu en soi d'indication à des explorations complémentaires en urgence pour les patients présentant une CEF.

- Il existe actuellement une hétérogénéité dans la prise en charge de ces patients aux urgences. Ce dernier argument plaide pour la rédaction de recommandations nationales voire internationales quant à la prise en charge de ces patients.

Par ailleurs, les travaux de cette thèse ont été menés conjointement à une réflexion sur l'opportunité de l'utilisation des dossiers médicaux informatisés des urgences médicales à visée de recherche clinique. Bien que présentant des challenges et biais potentiels, ce type d'étude peut permettre de répondre à des questions de recherche pour lesquelles une autre méthodologie n'est pas possible. Elle représente, en outre, une formidable occasion de travailler sur des échantillons importants et immédiatement disponibles. Les résultats de telles études diffusés dans des journaux médicaux ayant pour audience des cliniciens témoignent de leur validité et de leur bienfondé.



# RÉFÉRENCES

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (2005). Mise au point sur la prise en charge de la fièvre chez l'enfant.

al-Qudah, A. (1995). "Value of brain CT scan in children with febrile convulsions." Journal of the Neurological Sciences **128**(1): 107-110.

Alheim, K. and T. Bartfai (1998). "The interleukin-1 system: receptors, ligands, and ICE in the brain and their involvement in the fever response." Ann N Y Acad Sci **840**: 51-58.

American Academy of Pediatrics (2011). "Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure." Pediatrics **127**(2): 389-394.

American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Quality Improvement, S. o. F. S. (1996). "Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure." Pediatrics **97**(5): 769-772.

Ananiadou, S. and M. J. (2006). Text Mining for Biology and Biomedicine, Artech House, Inc.

Annegers, J. F., W. A. Hauser, L. R. Elveback and L. T. Kurland (1979). "The risk of epilepsy following febrile convulsions." Neurology **29**(3): 297-303.

Aprahamian, N., M. B. Harper, S. P. Prabhu, M. C. Monuteaux, Z. Sadiq, A. Torres and A. A. Kimia (2014). "Pediatric first time non-febrile seizure with focal manifestations: is emergent imaging indicated?" Seizure **23**(9): 740-745.

Aprahamian, N., L. Lee, M. Shannon, D. Hummel, P. Johnston and A. Kimia (2009). "Glass thermometer injuries: it is not just about the mercury." Pediatr Emerg Care **25**(10): 645-647.

Asano, T., K. Ichiki, S. Koizumi, K. Kaizu, T. Hatori, O. Fujino, K. Mashiko, Y. Sakamoto, T. Miyasho and Y. Fukunaga (2010). "IL-8 in cerebrospinal fluid from children with acute encephalopathy is higher than in that from children with febrile seizure." Scand J Immunol **71**(6): 447-451.

Aurelius, E., B. Johansson, B. Skoldenberg and M. Forsgren (1993). "Encephalitis in immunocompetent patients due to herpes simplex virus type 1 or 2 as determined by type-specific polymerase chain reaction and antibody assays of cerebrospinal fluid." J Med Virol **39**(3): 179-186.

Auvin (2013). "Crises épileptiques occasionnelles de l'enfant." EMC - Pédiatrie **8**(1): 1-8.

Bahi-Buisson, N., C. Soufflet and R. Nabbout (2008). "Convulsions et épilepsies de l'enfant." EMC- Médecine d'urgence **3**(4): 1-12.

Baumer, J. H. (2004). "Evidence based guideline for post-seizure management in children presenting acutely to secondary care." Archives of disease in childhood **89**(3): 278-280.

Berg, A. T. (1992). "Febrile seizures and epilepsy: the contributions of epidemiology." Paediatric and Perinatal Epidemiology **6**(2): 145-152

Berg, A. T. (1993). "Are febrile seizures provoked by a rapid rise in temperature?" Am J Dis Child **147**(10): 1101-1103.

Berg, A. T., S. F. Berkovic, M. J. Brodie, J. Buchhalter, J. H. Cross, W. van Emde Boas, J. Engel, J. French, T. A. Glauser, G. W. Mathern, S. L. Moshe, D. Nordli, P. Plouin and I. E. Scheffer (2010). "Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009." Epilepsia **51**(4): 676-685.

Berg, A. T., S. Shinnar, A. S. Darefsky, T. R. Holford, E. D. Shapiro, M. E. Salomon, E. F. Crain and A. W. Hauser (1997). "Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study." Arch Pediatr Adolesc Med **151**(4): 371-378.

Berg, A. T., S. Shinnar, W. A. Hauser and J. M. Leventhal (1990). "Predictors of recurrent febrile seizures: a metaanalytic review." J Pediatr **116**(3): 329-337.

Bingen, E., C. Levy, F. de la Rocque, M. Boucherat, E. Varon, J. M. Alonso, H. Dabernat, P. Reinert, Y. Aujard and R. Cohen (2005). "Bacterial meningitis in children: a French prospective study." Clin Infect Dis **41**(7): 1059-1063.

Blumenthal, D. and M. Tavenner (2010). "The "meaningful use" regulation for electronic health records." N Engl J Med **363**(6): 501-504.

Bourrillon, A. (2011). Pédiatrie Elsevier Masson.

Bourrillon, A., G. Benoist, C. Delacourt and C. n. d. p. universitaires (2014). Pédiatrie.

Bourrillon, A. and E. Bingen (2013). "Méningites du nourrisson et de l'enfant." EMC - Pédiatrie - Maladies infectieuses **8**(3): 1-14.

Breg, W. R. and H. Yannet (1962). "Symposium on medical emergencies. The child in convulsion." Pediatr Clin North Am **9**: 101-112.

British Columbia Children's Hospital (2010). Febrile Seizure Guidelines. British Columbia Children's Hospital, Child Health BC and the Guidelines and Protocols Advisory Comitee, British Columbia Children's Hospital, Child Health BC and the Guidelines and Protocols Advisory Comitee.

Brophy, G. M., R. Bell, J. Claassen, B. Alldredge, T. P. Bleck, T. Glauser, S. M. Laroche, J. J. Riviello, L. Shutter, M. R. Sperling, D. M. Treiman, P. M. Vespa and Neurocritical Care Society

Status Epilepticus Guideline Writing Committee (2012). "Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus." Neurocrit Care **17**(1): 3-23.

Callegaro, S., L. Titomanlio, S. Donegà, T. Tagliaferro, B. Andreola, G. G. Gibertini, S. Y. Park, A. Smail, J.-C. Mercier and L. Da Dalt (2009). "Implementation of a febrile seizure guideline in two pediatric emergency departments." Pediatric Neurology **40**(2): 78-83.

Capovilla, G., M. Mastrangelo, A. Romeo and F. Vigevano (2009). "Recommendations for the management of "febrile seizures": Ad Hoc Task Force of LICE Guidelines Commission." Epilepsia **50 Suppl 1**: 2-6.

Capraro, A., A. Stack, M. B. Harper and A. Kimia (2012). "Detecting unapproved abbreviations in the electronic medical record." Jt Comm J Qual Patient Saf **38**(4): 178-183.

Carroll, A. E. and J. L. Buddenbaum (2007). "Malpractice claims involving pediatricians: epidemiology and etiology." Pediatrics **120**(1): 10-17.

Carroll, W. and D. Brookfield (2002). "Lumbar puncture following febrile convulsion." Archives of Disease in Childhood **87**(3): 238-240.

Chapman, W. W., M. Fiszman, J. N. Dowling, B. E. Chapman and T. C. Rindfleisch (2004). "Identifying respiratory findings in emergency department reports for biosurveillance using MetaMap." Stud Health Technol Inform **107**(Pt 1): 487-491.

Chéron, G. (2013). Urgences pédiatriques, Elsevier Masson.

Chin, R. F. M., B. G. R. Neville and R. C. Scott (2005). "Meningitis is a common cause of convulsive status epilepticus with fever." Archives of Disease in Childhood **90**(1): 66-69.

Christensen, J., M. Vestergaard, M. G. Pedersen, C. B. Pedersen, J. Olsen and P. Sidenius (2007). "Incidence and prevalence of epilepsy in Denmark." Epilepsy Res **76**(1): 60-65.

Commission on Epidemiology and Prognosis, I. L. A. E. (1993). "Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. ." Epilepsia **34**(4): 592-596.

Curtis, S., K. Stobart, B. Vandermeer, D. L. Simel and T. Klassen (2010). "Clinical features suggestive of meningitis in children: a systematic review of prospective data." Pediatrics **126**(5): 952-960.

De Tiege, X., F. Rozenberg and B. Heron (2008). "The spectrum of herpes simplex encephalitis in children." Eur J Paediatr Neurol **12**(2): 72-81.

Deanehan, J. K., A. A. Kimia, S. P. Tan Tanny, M. D. Milewski, P. G. Talusan, B. G. Smith and L. E. Nigrovic (2013). "Distinguishing Lyme from septic knee monoarthritis in Lyme disease-endemic areas." Pediatrics **131**(3): e695-701.

Denny, J. C., M. D. Ritchie, D. C. Crawford, J. S. Schildcrout, A. H. Ramirez, J. M. Pulley, M. A. Basford, D. R. Masys, J. L. Haines and D. M. Roden (2010). "Identification of genomic

predictors of atrioventricular conduction: using electronic medical records as a tool for genome science." Circulation **122**(20): 2016-2021.

Doose, H. and A. Maurer (1997). "Seizure risk in offspring of individuals with a history of febrile convulsions." Eur J Pediatr **156**(6): 476-481.

Dubé, C., A. Vezzani, M. Behrens, T. Bartfai and T. Z. Baram (2005). "Interleukin-1beta contributes to the generation of experimental febrile seizures." Ann Neurol **57**(1): 152-155.

Elbers, J. M., A. Bitnun, S. E. Richardson, E. L. Ford-Jones, R. Tellier, R. M. Wald, M. Petric, H. Kolski, H. Heurter and D. MacGregor (2007). "A 12-year prospective study of childhood herpes simplex encephalitis: is there a broader spectrum of disease?" Pediatrics **119**(2): e399-407.

Fetveit, A. (2008). "Assessment of febrile seizures in children." European Journal of Pediatrics **167**(1): 17-27.

Fisher, R. S., C. Acevedo, A. Arzimanoglou, A. Bogacz, J. H. Cross, C. E. Elger, J. Engel, Jr., L. Forsgren, J. A. French, M. Glynn, D. C. Hesdorffer, B. I. Lee, G. W. Mathern, S. L. Moshe, E. Perucca, I. E. Scheffer, T. Tomson, M. Watanabe and S. Wiebe (2014). "ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy." Epilepsia **55**(4): 475-482.

Fisher, R. S., W. van Emde Boas, W. Blume, C. Elger, P. Genton, P. Lee and J. Engel, Jr. (2005). "Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)." Epilepsia **46**(4): 470-472.

Fletcher, E. M. and G. Sharieff (2013). "Necessity of lumbar puncture in patients presenting with new onset complex febrile seizures." West J Emerg Med **14**(3): 206-211.

Fletcher, R. H. (2014). Clinical epidemiology: the essentials. 5th ed., Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins

Gaillard, W. D., C. Chiron, J. H. Cross, A. S. Harvey, R. Kuzniecky, L. Hertz-Pannier and L. G. Vezina (2009). "Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy." Epilepsia **50**(9): 2147-2153

Gilbert, E. H., S. R. Lowenstein, J. Koziol-McLain, D. C. Barta and J. Steiner (1996). "Chart reviews in emergency medicine research: Where are the methods?" Annals of emergency medicine **27**(3): 305-308

Green, S. M., S. G. Rothrock, K. J. Clem, R. F. Zurcher and L. Mellick (1993). "Can seizures be the sole manifestation of meningitis in febrile children?" Pediatrics **92**(4): 527-534.

Guedj, R., H. Chappuy, L. Titomanlio, I. De Pontual, S. Biscardi, G. Nissack-Obiketeki, B. Pellegrino, O. Charara, F. Angoulvant, J. Denis, C. Levy, R. Cohen, S. Loschi, P. Leger and R. Carbajal (2016). "Do all children who present a complex febrile seizure need a lumbar puncture? A

retrospective cross-sectional observational study." Annals of Emergency Medicine **Accepted for publication**.

Guedj, R., H. Chappuy, L. Titomanlio, T. V. Trieu, S. Biscardi, G. Nissack-Obiketeki, B. Pellegrino, O. Charara, F. Angoulvant, T. B. Villemeur, C. Levy, R. Cohen, J. B. Armengaud and R. Carbajal (2015). "Risk of Bacterial Meningitis in Children 6 to 11 Months of Age With a First Simple Febrile Seizure: A Retrospective, Cross-sectional, Observational Study." Acad Emerg Med **22**(11): 1290-1297.

Guerrini, R. (2012). "Dravet syndrome: the main issues." Eur J Paediatr Neurol **16 Suppl 1**: S1-4.

Guthmann JP, F. L., Lévy-Bruhl D (2012) "Assessment of immunization coverage in France, data sources and current figures."

Hansen, M. L., P. W. Gunn and D. C. Kaelber (2007). "Underdiagnosis of hypertension in children and adolescents." JAMA **298**(8): 874-879.

Haspolat, S., E. Mihçi, M. Coşkun, S. Gümüşlü, T. Ozben, O. Yeğın and T. Ozbenm (2002). "Interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha, and nitrite levels in febrile seizures." J Child Neurol **17**(10): 749-751.

Hauser, W. A. and L. T. Kurland (1975). "The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967." Epilepsia **16**(1): 1-66.

Haute Autorité de Santé. (2013). "Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique." Retrieved 04/09/2016, from [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat\\_des\\_lieux\\_niveau\\_preuve\\_gradation.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf).

Heijbel, J., S. Blom and P. G. Bergfors (1980). "Simple febrile convulsions. A prospective incidence study and an evaluation of investigations initially needed." Neuropadiatrie **11**(1): 45-56.

Hersh, W. R., M. G. Weiner, P. J. Embi, J. R. Logan, P. R. Payne, E. V. Bernstam, H. P. Lehmann, G. Hripesak, T. H. Hartzog, J. J. Cimino and J. H. Saltz (2013). "Caveats for the use of operational electronic health record data in comparative effectiveness research." Med Care **51**(8 Suppl 3): S30-37.

Hesdorffer, D. C., S. Chan, H. Tian, W. Allen Hauser, P. Dayan, L. D. Leary and V. J. Hinton (2008). "Are MRI-detected brain abnormalities associated with febrile seizure type?" Epilepsia **49**(5): 765-771.

Hippocrates The book of prognostics, Library of Alexandria, 2007.

Hofert, S. M. and M. G. Burke (2014). "Nothing is simple about a complex febrile seizure: looking beyond fever as a cause for seizures in children." Hosp Pediatr **4**(3): 181-187.

Hom, J. and K. Medwid (2011). "The low rate of bacterial meningitis in children, ages 6 to 18 months, with simple febrile seizures." Academic Emergency Medicine: Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine **18**(11): 1114-1120.

Hsu, H. E., K. A. Shutt, M. R. Moore, B. W. Beall, N. M. Bennett, A. S. Craig, M. M. Farley, J. H. Jorgensen, C. A. Lexau, S. Petit, A. Reingold, W. Schaffner, A. Thomas, C. G. Whitney and L. H. Harrison (2009). "Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis." The New England Journal of Medicine **360**(3): 244-256.

Hwang, G., H. S. Kang, S. Y. Park, K. H. Han and S. H. Kim (2015). "Predictors of unprovoked seizure after febrile seizure: short-term outcomes." Brain Dev **37**(3): 315-321.

Jaffe, M., G. Bar-Joseph and E. Tirosh (1981). "Fever and convulsions--indications for laboratory investigations." Pediatrics **67**(5): 729-731.

Jenssen, S., E. J. Gracely and M. R. Sperling (2006). "How long do most seizures last? A systematic comparison of seizures recorded in the epilepsy monitoring unit." Epilepsia **47**(9): 1499-1503.

Joffe, A., M. McCormick and C. DeAngelis (1983). "Which children with febrile seizures need lumbar puncture? A decision analysis approach." American Journal of Diseases of Children (1960) **137**(12): 1153-1156.

Joint Working Group of the Research Unit of the Royal College of Physicians and the British Paediatric Association (1991). "Guidelines for the management of convulsions with fever." BMJ (Clinical Research Ed.) **303**(6803): 634-636.

Jurafsky, D. and J. Martin (2009). Speech and Language Processing: An introduction to Natural Language Processing, Computational Linguistics, and Speech recognition Pearson Prentice Hall: Upple Sader River, NJ.

Kaji, A. H., D. Schriger and S. Green (2014). "Looking through the retrospectoscope: reducing bias in emergency medicine chart review studies." Ann Emerg Med **64**(3): 292-298.

Kanemura, H., F. Sano, S. Mizorogi, T. Tando, K. Sugita and M. Aihara (2013). "Parental thoughts and actions regarding their child's first febrile seizure." Pediatr Int **55**(3): 315-319.

Kennedy, P. G. and A. Chaudhuri (2002). "Herpes simplex encephalitis." J Neurol Neurosurg Psychiatry **73**(3): 237-238.

Kim, H., S. H. Byun, J. S. Kim, B. C. Lim, J. H. Chae, J. Choi, K. J. Kim, Y. S. Hwang and H. Hwang (2013). "Clinical and EEG risk factors for subsequent epilepsy in patients with complex febrile seizures." Epilepsy Res **105**(1-2): 158-163.

Kim, K. S. (2010). "Acute bacterial meningitis in infants and children." Lancet Infect Dis **10**(1): 32-42.

Kimia, A., E. P. Ben-Joseph, T. Rudloe, A. Capraro, D. Sarco, D. Hummel, P. Johnston and M. B. Harper (2010). "Yield of lumbar puncture among children who present with their first complex febrile seizure." Pediatrics **126**(1): 62-69.

Kimia, A. A., R. G. Bachur, A. Torres and M. B. Harper (2015). "Febrile seizures: emergency medicine perspective." Curr Opin Pediatr **27**(3): 292-297.

Kimia, A. A., E. Ben-Joseph, S. Prabhu, T. Rudloe, A. Capraro, D. Sarco, D. Hummel and M. Harper (2012). "Yield of emergent neuroimaging among children presenting with a first complex febrile seizure." Pediatr Emerg Care **28**(4): 316-321.

Kimia, A. A., A. J. Capraro, D. Hummel, P. Johnston and M. B. Harper (2009). "Utility of lumbar puncture for first simple febrile seizure among children 6 to 18 months of age." Pediatrics **123**(1): 6-12.

Kimia, A. A., G. Savova, A. Landschaft and M. B. Harper (2015). "An Introduction to Natural Language Processing: How You Can Get More From Those Electronic Notes You Are Generating." Pediatr Emerg Care **31**(7): 536-541.

Kliegman, R., B. Stanton, J. St Geme, R. Behrman and N. Xchor (2016). Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia, PA, Elsevier.

Knudsen, F. U., A. Paerregaard, R. Andersen and J. Andresen (1996). "Long term outcome of prophylaxis for febrile convulsions." Arch Dis Child **74**(1): 13-18.

Lado, F. A., E. C. Laureta and S. L. Moshe (2002). "Seizure-induced hippocampal damage in the mature and immature brain." Epileptic Disord **4**(2): 83-97.

Lagae, L. (2011). "Clinical practice: the treatment of acute convulsive seizures in children." Eur J Pediatr **170**(4): 413-418.

Lakeman, F. D. and R. J. Whitley (1995). "Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group." J Infect Dis **171**(4): 857-863.

Lennox, W. G. (1953). "Significance of febrile convulsions." Pediatrics **11**(4): 341-357.

Levitz, R. E. (1998). "Herpes simplex encephalitis: a review." Heart Lung **27**(3): 209-212.

Lewis, H. M., J. V. Parry, R. P. Parry, H. A. Davies, P. J. Sanderson, D. A. Tyrrell and H. B. Valman (1979). "Role of viruses in febrile convulsions." Archives of Disease in Childhood **54**(11): 869-876

Livingston, S. (1958). "Convulsive disorders in infants and children." Advances in pediatrics **11**: 341-357.

Lorber, J. and R. Sunderland (1980). "Lumbar puncture in children with convulsions associated with fever." Lancet **1**(8172): 785-786.

Luck, J., J. W. Peabody, T. R. Dresselhaus, M. Lee and P. Glassman (2000). "How well does chart abstraction measure quality? A prospective comparison of standardized patients with the medical record." Am J Med **108**(8): 642-649.

Martinos, M. M., M. Yoong, S. Patil, R. F. Chin, B. G. Neville, R. C. Scott and M. de Haan (2012). "Recognition memory is impaired in children after prolonged febrile seizures." Brain **135**(Pt 10): 3153-3164.

Mastrangelo, M., F. Midulla and C. Moretti (2014). "Actual insights into the clinical management of febrile seizures." Eur J Pediatr **173**(8): 977-982.

Mathews, J. D., A. V. Forsythe, Z. Brady, M. W. Butler, S. K. Goergen, G. B. Byrnes, G. G. Giles, A. B. Wallace, P. R. Anderson, T. A. Guiver, P. McGale, T. M. Cain, J. G. Dowty, A. C. Bickerstaffe and S. C. Darby (2013). "Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians." BMJ **346**: f2360.

Maytal, J., J. M. Krauss, G. Novak, J. Nagelberg and M. Patel (2000). "The role of brain computed tomography in evaluating children with new onset of seizures in the emergency department." Epilepsia **41**(8): 950-954.

McAbee, G. N., E. S. Barasch and L. A. Kurfist (1989). "Results of computed tomography in "neurologically normal" children after initial onset of seizures." Pediatric Neurology **5**(2): 102-106

McIntyre, J., S. Robertson, E. Norris, R. Appleton, W. P. Whitehouse, B. Phillips, T. Martland, K. Berry, J. Collier, S. Smith and I. Choonara (2005). "Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial." Lancet **366**(9481): 205-210.

Meldrum, B. S. and R. W. Horton (1973). "Physiology of status epilepticus in primates." Arch Neurol **28**(1): 1-9.

Meystre, S. M., G. K. Savova, K. C. Kipper-Schuler and J. F. Hurdle (2008). "Extracting information from textual documents in the electronic health record: a review of recent research." Yearbook of Medical Informatics: 128-144.

Miner, J. R., W. Heegaard, A. Mapes and M. Biros (2001). "Presentation, time to antibiotics, and mortality of patients with bacterial meningitis at an urban county medical center." J Emerg Med **21**(4): 387-392.

Najaf-Zadeh, A., F. Dubos, V. Hue, I. Pruvost, A. Bennour and A. Martinot (2013). "Risk of bacterial meningitis in young children with a first seizure in the context of fever: a systematic review and meta-analysis." PloS one **8**(1): e55270.

National Institute for Health and Care Excellence (2013). Febrile Seizure Guidelines.

National Institutes of Health (1980). "Consensus statement. Febrile seizures: long-term management of children with fever-associated seizures." Pediatrics **66**(6): 1009-1012.

Nealis, J. G., S. W. McFadden, R. A. Asnes and E. M. Ouellette (1977). "Routine skull roentgenograms in the management of simple febrile seizures." J Pediatr **90**(4): 595-596.

Neligan, A., G. S. Bell, C. Giavasi, A. L. Johnson, D. M. Goodridge, S. D. Shorvon and J. W. Sander (2012). "Long-term risk of developing epilepsy after febrile seizures: a prospective cohort study." Neurology **78**(15): 1166-1170.

Nelson, K. B. and J. H. Ellenberg (1976). "Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures." The New England Journal of Medicine **295**(19): 1029-1033

Nigrovic, L. E., N. Kuppermann, C. G. Macias, C. R. Cannavino, D. M. Moro-Sutherland, R. D. Schremmer, S. H. Schwab, D. Agrawal, K. M. Mansour, J. E. Bennett, Y. L. Katsogridakis, M. M. Mohseni, B. Bulloch, D. W. Steele, R. L. Kaplan, M. I. Herman, S. Bandyopadhyay, P. Dayan, U. T. Truong, V. J. Wang, B. K. Bonsu, J. L. Chapman, J. T. Kanegaye and R. Malley (2007). "Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis." JAMA: the journal of the American Medical Association **297**(1): 52-60.

Offringa, M., A. Beishuizen, G. Derksen-Lubsen and J. Lubsen (1992). "Seizures and fever: can we rule out meningitis on clinical grounds alone?" Clinical Pediatrics **31**(9): 514-522.

Offringa, M., P. M. Bossuyt, J. Lubsen, J. H. Ellenberg, K. B. Nelson, F. U. Knudsen, J. F. Annegers, A. S. el-Radhi, J. D. Habbema, G. Derksen-Lubsen and et al. (1994). "Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: a pooled analysis of individual patient data from five studies." J Pediatr **124**(4): 574-584.

Offringa, M., A. A. Hazebroek-Kampschreur and G. Derksen-Lubsen (1991). "Prevalence of febrile seizures in Dutch schoolchildren." Paediatric and Perinatal Epidemiology **5**(2): 181-188.

Offringa, M. and R. Newton (2013). "Prophylactic drug management for febrile seizures in children (Review)." Evid Based Child Health **8**(4): 1376-1485.

Østergaard, J. R. (2009). "Febrile seizures." Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992) **98**(5): 771-773.

Ouellette, E. M. (1974). "The child who convulses with fever." Pediatr Clin North Am **21**(2): 467-481.

Outin, H., T. Blanc, I. Vinatier and le groupe d'experts (2009). "[Emergency and intensive care unit management of status epilepticus in adult patients and children (new-born excluded). Société de réanimation de langue française experts recommendations]." Rev Neurol (Paris) **165**(4): 297-305.

Pallin, D. J., J. N. Goldstein, J. S. Moussally, A. J. Pelletier, A. R. Green and C. A. Camargo (2008). "Seizure visits in US emergency departments: epidemiology and potential disparities in care." Int J Emerg Med **1**(2): 97-105.

Patel, A. D. and J. Vidaurre (2013). "Complex Febrile Seizures: A Practical Guide to Evaluation and Treatment." Journal of child neurology.

Patel, N., D. Ram, N. Swiderska, L. D. Mewasingh, R. W. Newton and M. Offringa (2015). "Febrile seizures." BMJ **351**: h4240.

Pavlidou, E., M. Tziritidou, E. Kontopoulos and C. P. Panteliadis (2008). "Which factors determine febrile seizure recurrence? A prospective study." Brain Dev **30**(1): 7-13.

Pearce, M. S., J. A. Salotti, M. P. Little, K. McHugh, C. Lee, K. P. Kim, N. L. Howe, C. M. Ronckers, P. Rajaraman, A. W. Sir Craft, L. Parker and A. Berrington de González (2012). "Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study." Lancet **380**(9840): 499-505.

Penz, J. F., A. B. Wilcox and J. F. Hurdle (2007). "Automated identification of adverse events related to central venous catheters." J Biomed Inform **40**(2): 174-182.

Prichard, J. S. and G. D. Mc (1958). "Febrile convulsions." Med Clin North Am **42**(2): 379-387.

Proulx, N., D. Frechette, B. Toye, J. Chan and S. Kravcik (2005). "Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis." Qjm **98**(4): 291-298.

Rantala, H. and M. Uhari (1989). "Occurrence of childhood encephalitis: a population-based study." Pediatr Infect Dis J **8**(7): 426-430.

Ratcliffe, J. C. and S. M. Wolf (1977). "Febrile convulsions caused by meningitis in young children." Annals of Neurology **1**(3): 285-286

Rosenbloom, E., Y. Finkelstein, T. Adams-Webber and E. Kozler (2013). "Do antipyretics prevent the recurrence of febrile seizures in children? A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis." Eur J Paediatr Neurol **17**(6): 585-588.

Rosman, N. P., D. B. Peterson, E. M. Kaye and T. Colton (1985). "Seizures in bacterial meningitis: prevalence, patterns, pathogenesis, and prognosis." Pediatric Neurology **1**(5): 278-285

Rudloe, T. F., M. B. Harper, S. P. Prabhu, R. Rahbar, D. Vanderveen and A. A. Kimia (2010). "Acute periorbital infections: who needs emergent imaging?" Pediatrics **125**(4): e719-726.

Rutter, N. and O. R. Smales (1977). "Role of routine investigations in children presenting with their first febrile convulsion." Archives of Disease in Childhood **52**(3): 188-191.

Sadleir, L. G. and I. E. Scheffer (2007). "Febrile seizures." BMJ (Clinical Research Ed.) **334**(7588): 307-311.

Sales, J. W., B. Bulloch and M. A. Hostetler (2011). "Practice variability in the management of complex febrile seizures by pediatric emergency physicians and fellows." Cjem **13**(3): 145-149.

Salih, M. A., M. Kabiraj, A. S. Al-Jarallah, M. El Desouki, S. Othman and V. A. Palkar (1997). "Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. A clinical, electroencephalographic and neuroradiological study." Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery **13**(5): 257-263

Sammon, C. J., R. A. Charlton, J. Snowball and J. G. Weil (2015). "The incidence of childhood and adolescent seizures in the UK from 1999 to 2011: A retrospective cohort study using the Clinical Practice Research Datalink." Vaccine.

Samson, J. H., J. Apthorp and A. Finley (1969). "Febrile seizures and purulent meningitis." JAMA: The Journal of the American Medical Association **210**(10): 1918-1919

Sapir, D., Y. Leitner, S. Harel and U. Kramer (2000). "Unprovoked seizures after complex febrile convulsions." Brain & Development **22**(8): 484-486

Scheffer, I. E., Y.-H. Zhang, F. E. Jansen and L. Dibbens (2009). "Dravet syndrome or genetic (generalized) epilepsy with febrile seizures plus?" Brain & Development **31**(5): 394-400

Seltz, L. B., E. Cohen and M. Weinstein (2009). "Risk of bacterial or herpes simplex virus meningitis/encephalitis in children with complex febrile seizures." Pediatric Emergency Care **25**(8): 494-497.

Sfaihi, L., I. Maaloul, S. Kmiha, H. Aloulou, I. Chabchoub, T. Kamoun and M. Hachicha (2012). "Febrile seizures: an epidemiological and outcome study of 482 cases." Childs Nerv Syst **28**(10): 1779-1784.

Shaked, O., B. M. G. Peña, M. Y. R. Linares and R. L. Baker (2009). "Simple febrile seizures: are the AAP guidelines regarding lumbar puncture being followed?" Pediatric Emergency Care **25**(1): 8-11.

Shinnar, S., A. T. Berg, S. L. Moshe and R. Shinnar (2001). "How long do new-onset seizures in children last?" Ann Neurol **49**(5): 659-664.

Sillanpää, M., P. Camfield, C. Camfield, L. Haataja, M. Aromaa, H. Helenius, P. Rautava and W. A. Hauser (2008). "Incidence of febrile seizures in Finland: prospective population-based study." Pediatric Neurology **38**(6): 391-394

Silverman, J. A., J. C. Brown, M. M. Willis and B. E. Ebel (2013). "Increase in pediatric magnet-related foreign bodies requiring emergency care." Ann Emerg Med **62**(6): 604-608.e601.

Smith, R. A., T. Martland and M. F. Lowry (1996). "Children with seizures presenting to accident and emergency." J Accid Emerg Med **13**(1): 54-58.

Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (2008). *Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né)* ; Paris.

Soden, J. and T. K. Koch (2000). "Brain abscess presenting as a febrile seizure." Clinical Pediatrics **39**(6): 365-368

Steering Committee on Quality Improvement and Management, S. o. F. S., American Academy of Pediatrics (2008). "Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures." Pediatrics **121**(6): 1281-1286

Stockmann, C., K. Ampofo, C. L. Byington, F. Filloux, A. L. Hersh, A. J. Blaschke, P. Cowan, K. Korgenski, E. O. Mason and A. T. Pavia (2013). "Pneumococcal meningitis in children: epidemiology, serotypes, and outcomes from 1997-2010 in Utah." Pediatrics **132**(3): 421-428.

Straus, S. E., K. E. Thorpe and J. Holroyd-Leduc (2006). "How do I perform a lumbar puncture and analyze the results to diagnose bacterial meningitis?" JAMA: The Journal of the American Medical Association **296**(16): 2012-2022.

Sugai, K. (2010). "Current management of febrile seizures in Japan: an overview." Brain & Development **32**(1): 64-70.

Tannen, R. L., M. G. Weiner, D. Xie and K. Barnhart (2007). "A simulation using data from a primary care practice database closely replicated the women's health initiative trial." J Clin Epidemiol **60**(7): 686-695.

Teng, D., P. Dayan, S. Tyler, W. A. Hauser, S. Chan, L. Leary and D. Hesdorffer (2006). "Risk of intracranial pathologic conditions requiring emergency intervention after a first complex febrile seizure episode among children." Pediatrics **117**(2): 304-308.

Theodore, W. H., R. J. Porter, P. Albert, K. Kelley, E. Bromfield, O. Devinsky and S. Sato (1994). "The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis." Neurology **44**(8): 1403-1407.

Thurman, D. J., E. Beghi, C. E. Begley, A. T. Berg, J. R. Buchhalter, D. Ding, D. C. Hesdorffer, W. A. Hauser, L. Kazis, R. Kobau, B. Kroner, D. Labiner, K. Liow, G. Logroscino, M. T. Medina, C. R. Newton, K. Parko, A. Paschal, P.-M. Preux, J. W. Sander, A. Selassie, W.

Theodore, T. Tomson and S. Wiebe (2011). "Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy." Epilepsia **52 Suppl 7**: 2-26.

Tolaymat, A., A. Nayak, J. D. Geyer, S. K. Geyer and P. R. Carney (2015). "Diagnosis and management of childhood epilepsy." Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care **45**(1): 3-17.

Tomoum, H. Y., N. M. Badawy, A. A. Mostafa and M. Y. Harb (2007). "Plasma interleukin-1beta levels in children with febrile seizures." J Child Neurol **22**(6): 689-692.

Trainor, J. L., L. C. Hampers, S. E. Krug and R. Listernick (2001). "Children with first-time simple febrile seizures are at low risk of serious bacterial illness." Academic Emergency Medicine: Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine **8**(8): 781-787.

Valmari, P., H. Peltola, O. Ruuskanen and H. Korvenranta (1987). "Childhood bacterial meningitis: initial symptoms and signs related to age, and reasons for consulting a physician." European Journal of Pediatrics **146**(5): 515-518.

Verity, C. M., N. R. Butler and J. Golding (1985). "Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. I--Prevalence and recurrence in the first five years of life." British medical journal (Clinical research ed.) **290**(6478): 1307-1310

Verity, C. M. and J. Golding (1991). "Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study." BMJ **303**(6814): 1373-1376.

Verity, C. M., R. Greenwood and J. Golding (1998). "Long-term intellectual and behavioral outcomes of children with febrile convulsions." N Engl J Med **338**(24): 1723-1728.

Vestergaard, M., C. B. Pedersen, P. Sidenius, J. Olsen and J. Christensen (2007). "The long-term risk of epilepsy after febrile seizures in susceptible subgroups." American Journal of Epidemiology **165**(8): 911-918

Vestergaard, M., M. G. Pedersen, J. R. Ostergaard, C. B. Pedersen, J. Olsen and J. Christensen (2008). "Death in children with febrile seizures: a population-based cohort study." Lancet **372**(9637): 457-463

Visser, A. M., V. W. Jaddoe, A. Ghassabian, J. J. Schenk, F. C. Verhulst, A. Hofman, H. Tiemeier, H. A. Moll and W. F. Arts (2012). "Febrile seizures and behavioural and cognitive outcomes in preschool children: the Generation R study." Dev Med Child Neurol **54**(11): 1006-1011.

von Elm, E., D. G. Altman, M. Egger, S. J. Pocock, P. C. Gotsche and J. P. Vandembroucke (2007). "The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies." Ann Intern Med **147**(8): 573-577.

Ward, K. N., A. Ohrling, N. J. Bryant, J. S. Bowley, E. M. Ross and C. M. Verity (2012). "Herpes simplex serious neurological disease in young children: incidence and long-term outcome." Arch Dis Child **97**(2): 162-165.

Warden, C. R., J. Zibulewsky, S. Mace, C. Gold and M. Gausche-Hill (2003). "Evaluation and management of febrile seizures in the out-of-hospital and emergency department settings." Annals of Emergency Medicine **41**(2): 215-222.

Waruiru, C. and R. Appleton (2004). "Febrile seizures: an update." Archives of Disease in Childhood **89**(8): 751-756.

Wears, R. L., R. C. Luten and R. G. Lyons (1986). "Which laboratory tests should be performed on children with apparent febrile convulsions? An analysis and review of the literature." Pediatric Emergency Care **2**(3): 191-196

Weil, A. A., C. A. Glaser, Z. Amad and B. Forghani (2002). "Patients with suspected herpes simplex encephalitis: rethinking an initial negative polymerase chain reaction result." Clin Infect Dis **34**(8): 1154-1157.

Winawer, M. and D. Hesdorffer (2004). "Turning on the heat: the search for febrile seizure genes." Neurology **63**(10): 1770-1771.

Wong, T., A. S. Stang, H. Ganshorn, L. Hartling, I. K. Maconochie, A. M. Thomsen and D. W. Johnson (2013). "Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children." Cochrane Database Syst Rev **10**: CD009572.

Worster, A., R. D. Bledsoe, P. Cleve, C. M. Fernandes, S. Upadhye and K. Eva (2005). "Reassessing the methods of medical record review studies in emergency medicine research." Ann Emerg Med **45**(4): 448-451.

Yücel, O., S. Aka, L. Yazicioglu and O. Ceran (2004). "Role of early EEG and neuroimaging in determination of prognosis in children with complex febrile seizure." Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society **46**(4): 463-467.