

Les encéphalites non infectieuses en réanimation pédiatrique*

Non-infectious encephalitis in the paediatric intensive care unit

K. Deiva · L. Chevret · P. Tissieres

Reçu le 25 octobre 2012 ; accepté le 20 novembre 2012
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

Résumé L'encéphalite aiguë reste une cause fréquente d'admission en réanimation pédiatrique. Bien que la majorité soit d'origine infectieuse, les encéphalites non infectieuses restent mal connues, leur diagnostic et leur traitement souvent retardés. Nous présentons ici les principales causes d'encéphalites aiguës non infectieuses comme l'encéphalomyélite aiguë disséminée, l'encéphalite liée au syndrome d'activation macrophagique, l'encéphalopathie d'Hashimoto, les encéphalites antirécepteurs de l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA) et les *fever-infection related epilepsy syndrome (FIRES)/devastating epilepsy in school-age children (DESC) syndrome*.

Mots clés Encéphalite · Pédiatrie · Inflammation · Auto-immunité

Abstract Acute encephalitis remains a frequent cause of admission in paediatric intensive care units. Although most cases are due to infective causes, non-infectious acute encephalitis is less well known and its diagnosis and treatment are frequently delayed. Hereby we describe the main causes of non-infectious acute encephalitis including acute disseminated encephalomyelitis, macrophage activation syndrome related acute encephalitis, Hashimoto encephalitis, anti-N-Methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis and

fever-infection related epilepsy syndrome (FIRES)/devastating epilepsy in school-age children (DESC) syndrome.

Keywords Encephalitis · Paediatrics · Inflammation · Autoimmunity

Introduction

Les patients atteints d'encéphalite pris en charge en réanimation sont souvent dans un état grave. Un diagnostic étiologique rapide est donc nécessaire afin d'éviter des explorations inutiles et de proposer un traitement adéquat. Dans les pays occidentaux, l'incidence des encéphalites chez l'enfant est évaluée à environ 10/100 000 habitants [1]. La majorité des encéphalites de l'enfant sont d'origine infectieuse, secondaires le plus souvent à une infection par les *herpes virus* et le *varicella zoster virus*. Cependant, il existe un certain nombre d'encéphalites de l'enfant d'origine non infectieuse ou post-infectieuse dont le diagnostic et la prise en charge en urgence sont à même de modifier le pronostic et d'éviter d'inutiles explorations [2]. Cette revue détaille les causes d'encéphalites non infectieuses prises en charge en réanimation.

Encéphalomyélite aiguë disséminée (*acute demyelinating encephalomyelitis*)

Il s'agit d'une pathologie inflammatoire touchant les enfants de sexe masculin avec un âge médian de 6 ans (7 mois–16 ans) [3]. L'*acute demyelinating encephalomyelitis* (ADEM) survient durant la période hivernale et le printemps, et 51 % des enfants atteints ont présenté un épisode infectieux en moyenne deux semaines avant le début de la maladie [4]. Les critères diagnostiques de cette maladie sont actuellement bien définis : un signe neurologique avec une altération de la conscience associée à une atteinte de la substance blanche à l'imagerie cérébrale sont nécessaires pour retenir le diagnostic [5]. Les symptômes neurologiques sont souvent multiples, regroupant des céphalées, des signes moteurs déficitaires, une atteinte des paires crâniennes et

K. Deiva

Service de neurologie pédiatrique, Centre de référence national des maladies neuro-inflammatoires de l'enfant (NIE), AP-HP, hôpitaux universitaires Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre, France

L. Chevret · P. Tissieres (✉)

Service de réanimation pédiatrique et médecine néonatale, hôpitaux universitaires Paris-Sud, 78, rue du Général-Leclerc, F-94275 Le Kremlin-Bicêtre, France
e-mail : pierre.tissieres@bct.aphp.fr

* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2013 dans la session : *Pathologies inflammatoires graves de l'enfant*.

des convulsions. Deux situations vont nécessiter une prise en charge en réanimation : d'une part, les signes d'atteinte du tronc cérébral ou rhombencéphalite se traduisant par la survenue d'une dysautonomie (bradycardie, fluctuation de la pression artérielle) et/ou une atteinte des nerfs crâniens et, d'autre part, des troubles de la conscience, parfois difficiles à évaluer chez l'enfant, pouvant aller d'une simple irritabilité au coma.

Des anomalies du liquide céphalorachidien (LCR) avec une cellularité supérieure à dix éléments et/ou une hyperprotéinorachie supérieure à 0,5 g/l ont été retrouvées chez 88 % des enfants de notre série. La présence de bandes oligoclonales est rare. Les lésions cérébrales sont polymorphes. Les anomalies les plus caractéristiques sont une atteinte étendue de la substance blanche sus-tentorielle se traduisant par des hypersignaux T2 bilatéraux souvent asymétriques, en plage, à contours flous (Fig. 1). La prise de contraste est inconsistante, voire rare. Dans environ 50 % des cas, il existe des hypersignaux T2 au niveau des noyaux gris centraux. Des lésions sont également possibles au niveau de la fosse postérieure avec atteinte du cervelet et/ou du tronc cérébral, associées à l'atteinte sus-tentorielle (Fig. 2).

Une fois le diagnostic d'encéphalite infectieuse éliminé, un traitement par des bolus de méthylprednisolone (Solu-Médrol®) à forte dose (30 mg/kg par jour sans dépasser 1 g) peut être instauré sur trois ou cinq jours en fonction

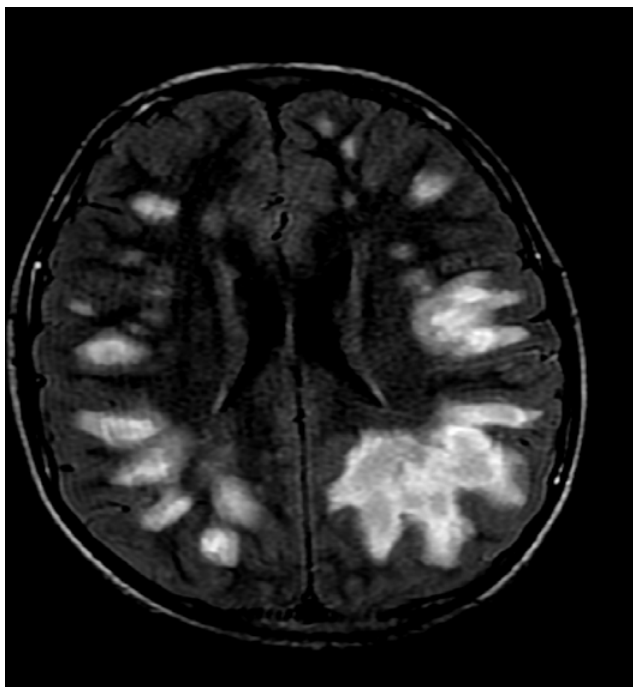


Fig. 1 Coupe axiale : flair d'un garçon de huit ans présentant depuis 48 heures des troubles de la conscience, une hémiparésie droite montrant des lésions en hypersignal, en plages mal limitées juxtacorticales

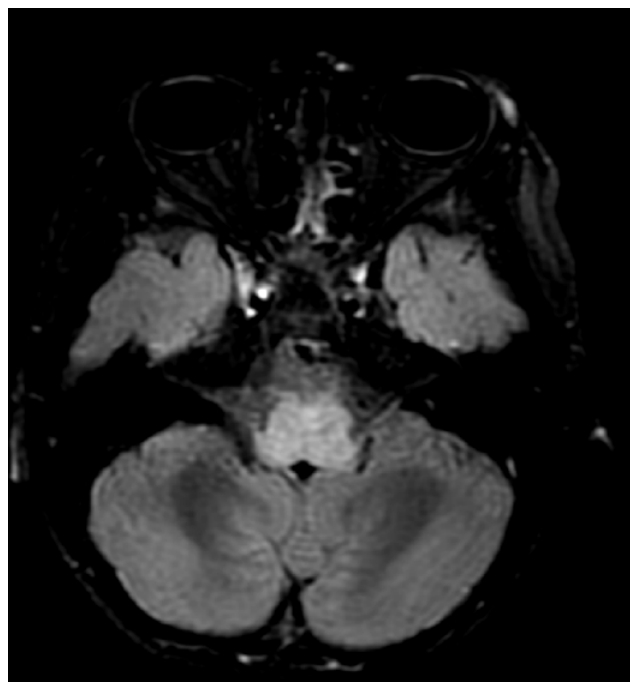


Fig. 2 Coupe axiale : flair d'un enfant de trois ans présentant à 15 jours d'une angine, une ataxie, un nystagmus dans le regard vers le haut, des troubles de la déglutition, montrant une lésion en hypersignal dans le tronc cérébral, confirmant la rhombencéphalite

de la réponse au traitement. La décision de relayer par voie orale l'administration des corticoïdes (prednisone, 1 à 2 mg/kg par jour) et la baisse progressive de la posologie sont empiriques. Rarement, ce traitement est inefficace, nécessitant alors le recours aux plasmaphéreses. L'évolution est en général bonne, sans récurrence chez 70 % des enfants dans notre série. Des séquelles neurologiques sévères sont rapportées dans 11 % des cas. Quinze pour cent des enfants souffrant de sclérose en plaques (SEP) ont initialement présenté une ADEM, et le diagnostic définitif n'a été fourni que par le suivi évolutif sur plusieurs années (dans notre série, le délai le plus long entre deux épisodes a été de presque dix ans). Des critères précoces ont été recherchés pour essayer de déterminer le risque de récurrence. Une névrite optique, des antécédents familiaux de SEP, des critères sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) correspondant à ceux d'une SEP et l'absence de séquelle après l'épisode initial sont considérés comme des critères de risque de récurrence [6].

Syndrome d'activation du macrophage

Le syndrome d'activation du macrophage (SAM) ou la lymphohistiocytose hémophagocytaire est une pathologie dysimmunitaire se traduisant par une anomalie de la fonction cytotoxique des lymphocytes T CD8 et *natural killer* (NK).

Dans la majorité des cas, c'est une infection virale qui révèle la maladie, car elle va entraîner une activation incontrôlable de ces cellules qui vont sécréter abondamment des cytokines/chimiokines ainsi que des médiateurs inflammatoires responsables de la symptomatologie clinique. Le SAM peut être soit primaire suite à une anomalie génétique telle que la lymphohistiocytose familiale (FHL), le syndrome de Griscelli (GS), le syndrome de Chediak-Higashi (CHS), le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X ou secondaire à une infection virale telle que le virus d'Epstein-Barr (EBV), qui est le plus souvent impliqué, ou une maladie inflammatoire systémique telle que l'arthrite juvénile idiopathique, le lupus. Une atteinte du système nerveux central a été observée dans la majorité des lymphohistiocytoses familiales en l'absence de traitement et chez tous les enfants ayant un Chediak-Higashi malgré le traitement. Parfois, l'atteinte neurologique peut précéder les signes généraux, et un retard diagnostique peut être néfaste pour l'enfant [7]. Dans une récente étude observationnelle, chez 46 enfants ayant une forme génétique de SAM, 29 (63 %) ont présenté une atteinte neurologique en plus des signes cliniques généraux. Chez trois (7 %) enfants, l'atteinte neurologique était isolée [8]. Parmi les signes neurologiques les plus fréquemment observés, la survenue de crises convulsives (35 %) et celle de troubles de la conscience (31 %) sont les symptômes nécessitant une prise en charge en réanimation. Le LCR est anormal (pléiocytose et/ou hyperprotéinorachie et/ou hémophagocytose) chez la moitié des enfants atteints, et ces anomalies sont plus fréquentes en cas d'atteinte neurologique. Par contre, 55 % des enfants ayant des signes cliniques neurologiques avaient une IRM initiale (dans les six premiers mois) normale. Ce constat suggère que la physiopathologie de l'atteinte neurologique consiste en un passage des cytokines ou chimiokines au niveau du système nerveux central précédant l'infiltration secondaire des cellules inflammatoires. L'IRM initiale, lorsqu'elle est anormale, a des caractéristiques différentes de celles observées au cours d'une ADEM, diagnostic différentiel qui peut être évoqué : les lésions en hypersignal T2 sont plus fréquemment bilatérales (67 %), symétriques (53 %), périventriculaires (80 %). Le cervelet est souvent atteint (60 %) contrairement aux noyaux gris centraux (20 %), et le tronc cérébral (13 %) est rarement touché. Les lésions sont souvent en plages (67 %) mal limitées (93 %) (Fig. 3). Si l'atteinte neurologique est suspectée ou confirmée, un traitement par administration intrathécale de méthotrexate et de Dépo-Médrol® est instauré rapidement. Le traitement le plus efficace est la greffe de moelle osseuse qui permet une très bonne récupération même sur le plan neurologique. Après un suivi de $3,6 \pm 3,6$ ans, 17 des 28 (61 %) enfants vivants de notre série ont un examen neurologique normal, cinq (18 %) une atteinte neurologique sévère avec tétraparésie et/ou nécessitant une aide d'une tierce personne et six (21 %) des difficultés cognitives modérées permettant

une scolarisation normale. L'évolution neurologique anormale n'est influencée ni par l'âge ni par le type d'anomalie génétique, mais par la présence d'une atteinte neurologique initiale, des lésions à l'IRM initiale ou d'un LCR pathologique.

Encéphalopathie d'Hashimoto

L'encéphalite d'Hashimoto ou encéphalite associée à une thyroïdite auto-immune (*steroid responsive encephalopathy with auto-immune thyroiditis*, SREAT) est une pathologie rare mais connue chez l'adulte. Elle est définie par :

- un tableau d'encéphalite avec troubles cognitifs, troubles du comportement, signes neuropsychiatriques (paranoïa, hallucinations, psychose), crises convulsives partielles ou généralisées, déficit neurologique focal, troubles de conscience, dystonies ;
- la présence d'un taux sérique d'anticorps antithyroperoxydase (anti-TPO) élevé ;
- l'exclusion de toute autre cause infectieuse, toxique, métabolique, auto-immune ou néoplasique ;
- une réponse efficace à la corticothérapie partielle ou complète. Sa prévalence est estimée à 2/100 000 [9].



Fig. 3 Coupe axiale : flair d'un enfant de cinq ans présentant une épilepsie réfractaire avec des troubles du comportement au décours d'une infection à EBV ayant révélé un syndrome lymphoprolifératif lié à l'X montrant des lésions en hypersignal touchant les noyaux caudés et lenticulaires

Des formes chroniques à type de syndrome cérébelleux ont été décrites ainsi que des myélopathies. Ces enfants sont souvent hospitalisés pour des crises convulsives itératives résistantes aux antiépileptiques classiques ou pour des troubles du comportement et des mouvements anormaux sans cause retrouvée. L'étude du LCR montre une hyperprotéinorachie dans la majorité des cas, et l'électroencéphalogramme (EEG) est toujours anormal montrant soit un ralentissement global du tracé de fond, soit des signes de focalisation. Dans 50 % des cas, l'imagerie cérébrale montre des anomalies non spécifiques avec atteinte de la substance blanche et grise. Concernant le statut thyroïdien, les enfants sont souvent euthyroïdiens. Un dosage systématique des anticorps anti-TPO devant un tableau d'encéphalopathie inexpliquée est donc nécessaire. La valeur moyenne du taux des anticorps anti-TPO est très élevée ($4\,043 \pm 2\,970$ UI/ml dans notre série de huit enfants) et est significativement plus élevée que dans la thyroïdite d'Hashimoto de l'enfant ($1\,980,6 \pm 922$ IU/ml, $p = 0,03$). La physiopathologie de cette maladie est encore inconnue, et certaines pistes ont été avancées telles qu'une vascularite cérébrale avec ou sans dépôts de complexes immuns entraînant une rupture de la barrière hématoencéphalique. Chez l'adulte, une fixation spécifique des anticorps anti-TPO sur les astrocytes cérébelleux de primates suggérant un mimétisme moléculaire entre les antigènes thyroïdiens et cérébelleux a été mise en évidence. La majorité (67 %) des enfants ayant une encéphalopathie anti-TPO évolue vers une thyroïdite d'Hashimoto, l'inverse étant extrêmement rare (un enfant parmi 14 enfants ayant une thyroïdite d'Hashimoto). Cela suggère le rôle d'un autre autoanticorps probablement associé qui serait directement responsable de l'atteinte neurologique. Le traitement repose sur les corticoïdes à forte dose pendant trois à cinq jours, surtout dans la phase aiguë de la maladie à l'origine de réponses parfois spectaculaires de type *on/off*. En fonction de la clinique, un relais par une corticothérapie orale pendant une quinzaine de jours peut être proposé. Des récurrences sont possibles (deux en moyenne dans notre série) et un traitement par immunosuppresseurs (cyclophosphamide ou azathioprine) sera discuté en fonction de l'évolution clinique plus particulièrement si une corticodépendance est observée. L'évolution clinique est satisfaisante dans plus de la moitié des cas, et des séquelles invalidantes dans la vie de tous les jours ont été notées dans 25 % des cas.

Encéphalites antirécepteurs de l'acide N-méthyl-D-aspartique

Ces dernières années, chez l'enfant, un intérêt croissant a été porté aux encéphalites avec anticorps antirécepteurs de l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA). Les caractéristiques cliniques de cette entité sont bien définies. Dans une

étude concernant 32 enfants, l'âge médian était de 14 ans, et l'enfant le plus jeune avait 23 mois [10]. Des prodromes non spécifiques ont été notés chez 48 % des enfants : simple céphalée, fièvre liée à une infection des voies respiratoires supérieures. Les signes cliniques se traduisent le plus souvent par des mouvements anormaux (84 %) de type choréoathétosiques (32 %) et plus spécifiquement des dyskinésies buccales (45 %). Des crises convulsives (77 %) partielles ou généralisées parfois difficiles à différencier de mouvements anormaux ont été rapportées. Des troubles psychotiques et/ou du comportement inauguraux (59 %) peuvent motiver une hospitalisation en psychiatrie ou en pédopsychiatrie entraînant un retard diagnostique. Des troubles dysautonomiques ont été décrits, mais moins fréquemment chez l'enfant que chez l'adulte et peuvent nécessiter une prise en charge en réanimation. Des troubles du sommeil et une incontinence urinaire ont aussi été décrits. L'étude du LCR montre dans la plupart des cas une pléiocytose (94 %), et l'EEG est anormal dans presque tous les cas. Les anomalies épileptiques électriques ne sont rapportées que chez 28 % des enfants. L'imagerie cérébrale est pathologique dans 31 % des cas avec des lésions touchant essentiellement le cortex cérébral ou cérébelleux ainsi que les lobes temporomésiaux. Le diagnostic est posé par la mise en évidence des anticorps antirécepteurs-NMDA dans le sang et/ou dans le LCR. In vitro, il a été démontré que ces anticorps entraînent une internalisation rapide et réversible des sous-unités NR1 du récepteur NMDA. Cette internalisation réduirait l'excitabilité des neurones en question, mais sans altérer la survie, le nombre de synapses, les autres récepteurs glutamergiques ou protéines synaptiques et serait ainsi responsable des symptômes cliniques de ces patients [11]. La mise en évidence des anticorps antirécepteurs-NMDA est souvent associée à la présence d'une tumeur chez l'adulte. En effet, elle est plus particulièrement retrouvée chez la femme de plus de 18 ans (58 %), alors qu'elle n'est retrouvée que chez 31 % des filles de moins de 18 ans. Rarement, les hommes sont atteints (5 %). Le tératome de l'ovaire est la tumeur la plus fréquente. Il est retrouvé plus fréquemment de façon significative chez les Afro-Américains que chez les Caucasiens (67 vs 38 %, $p = 0,007$) [12]. Le traitement consiste à la résection de la tumeur quand elle est présente. Dans la période aiguë, il est suggéré de mettre en place un traitement par corticoïdes à haute dose et immunoglobulines. Dans notre expérience, une réponse rapide et efficace a été observée au cours d'un traitement par rituximab avec deux injections à une semaine d'intervalle. Si l'état clinique de l'enfant est très sévère, des séances de plasmaphères peuvent les précéder. Un traitement par un immunosuppresseur (azathioprine ou mycophénolate de mofétil) peut être discuté secondairement en fonction de chaque enfant. Une récurrence a été notée chez huit enfants (25 %), et des études récentes suggèrent que le risque de récurrence

est plus faible si les patients sont traités plus tôt par des immunosuppresseurs [13]. Une récupération clinique totale a été observée chez 29 % des enfants. Quarante-cinq pour cent des enfants ont des déficits neurologiques minimes, et 26 % des enfants ont des séquelles neurologiques sévères.

Fever-infection related epilepsy syndrome/ devastating epilepsy in school-age children syndrome

Une situation classique en réanimation pédiatrique est la prise en charge des états de mal réfractaires (EMR) de l'enfant. Parmi les diverses causes, une est importante à reconnaître : *Fever-infection related epilepsy syndrome* (FIRES), précédemment connu sous le nom de *devastating epilepsy in school-age children* (DESC) [14,15]. Classiquement, une infection précède la survenue des crises sans que l'on puisse identifier un agent infectieux. Dans une série rétrospective de 77 enfants, l'âge médian était de huit ans (extrêmes de 2–17 ans) avec une prédominance de garçons (sex-ratio 4/3). Les crises sont souvent partielles, complexes (75 %) ou secondairement généralisées (25 %) avec parfois des myoclonies faciales. Les aspects sur l'EEG sont non spécifiques avec des anomalies focales ou générales, et lorsque les crises sont enregistrées, elles peuvent souvent avoir un début dans les régions temporales ou frontales. Une pléiocytose existe dans le LCR de 57 % des enfants avec la présence de bandes oligoclonales chez 4 sur 12 des enfants explorés. L'IRM cérébrale est normale chez 55 % des enfants, et lorsque celle-ci est anormale, les lésions se situent majoritairement dans les hippocampes et/ou dans la région insulaire (37 %). Le rôle de l'inflammation a été fortement avancé pour expliquer cette pathologie puisque l'épilepsie est secondaire à un contexte infectieux qui peut avoir entraîné la libération de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine (IL)-1 β et le *Tumor necrosis factor* (TNF)- α qui ont une action épileptogène et peuvent entretenir les crises convulsives sous forme d'état de mal [16,17]. De ce fait, l'effet des antiépileptiques classiques est souvent décevant, d'où la nécessité de passer à des thérapeutiques différentes. Dans une étude récente [18], nous avons décrit chez quatre enfants ayant un état de mal réfractaire survenu dans un contexte fébrile, avec existence de lésions de l'hippocampe pouvant correspondre à un FIRES, une efficacité de la plasmaphérese particulièrement lorsqu'elle est débutée précocement. D'autres auteurs ont montré que la prescription d'un régime cétogène a permis de réduire la fréquence de crises de façon significative [19]. Les autres thérapeutiques telles que les corticoïdes ou les immunoglobulines intraveineuses n'ont pas montré d'efficacité [20]. Le pronostic du FIRES reste mauvais : le décès est survenu chez neuf des 77 enfants, et parmi les 68 survivants, 63 (93 %) enfants avaient une

épilepsie réfractaire. Sur le plan de l'évolution cognitive, 18 % des enfants ont une évaluation cognitive normale, 34/68 (50 %) ont un déficit cognitif dont huit (12 %) un retard mental sévère. Onze (16 %) enfants sont dans un état végétatif.

Conclusion

Les enfants atteints d'encéphalite pris en charge en réanimation sont dans un état extrêmement sévère engageant le pronostic vital. Si les étiologies infectieuses demeurent majoritaires, il est indispensable de reconnaître certaines étiologies non infectieuses, plus rares, afin de mettre en place rapidement un traitement spécifique et éviter ainsi des explorations inutiles et un retard dans la prise en charge.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Jmor F, Emsley HC, Fischer M, et al (2008) The incidence of acute encephalitis syndrome in Western industrialised and tropical countries. *Virology* 5:134
2. Mailles A, Stahl JP (2009) Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. *Clin Infect Dis* 49:1838–47
3. Mikaeloff Y, Adamsbaum C, Husson B, et al (2004) MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood. *Brain* 127:1942–7
4. Dale RC, Brilot F, Banwell B (2009) Pediatric central nervous system inflammatory demyelination: acute disseminated encephalomyelitis, clinically isolated syndromes, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 22:233–40
5. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S (2007) Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 68:S7–S12
6. Mikaeloff Y, Caridade G, Husson B, et al (2007) Acute disseminated encephalomyelitis cohort study: prognostic factors for relapse. *Eur J Paediatr Neurol* 11:90–5
7. Feldmann J, Menasche G, Callebaut I, et al (2005) Severe and progressive encephalitis as a presenting manifestation of a novel missense perforin mutation and impaired cytolytic activity. *Blood* 105:2658–63
8. Deiva K, Mahlaoui N, Beaudonnet F, et al (2012) CNS involvement at the onset of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Neurology* 78:1150–6
9. Ferracci F, Bertiato G, Moretto G (2004) Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. *J Neurol Sci* 217:165–8
10. Florance NR, Davis RL, Lam C, et al (2009) Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 66:11–8
11. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al (2010) Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci* 30:5866–75
12. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al (2008) Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 7:1091–8

13. Gabilondo I, Saiz A, Galan L, et al (2011) Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology* 77:996–9
14. Mikaeloff Y, Jambaque I, Hertz-Pannier L, et al (2006) Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudo encephalitis. *Epilepsy Res* 69:67–79
15. Kramer U, Chi CS, Lin KL, et al (2011) Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children. *Epilepsia* 52:1956–65
16. Vezzani A, Conti M, De Luigi A, et al (1999) Interleukin-1beta immunoreactivity and microglia are enhanced in the rat hippocampus by focal kainate application: functional evidence for enhancement of electrographic seizures. *J Neurosci* 19:5054–65
17. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ (2011) The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 7:31–40
18. Chevret L, Husson B, Nguefack S, et al (2008) Prolonged refractory status epilepticus with early and persistent restricted hippocampal signal MRI abnormality. *J Neurol* 255:112–6
19. Nabbout R, Mazza M, Hubert P, et al (2010) Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia* 51:2033–7
20. Sakuma H, Awaya Y, Shiomi M, et al (2010) Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis. *Acta Neurol Scand* 121:251–6