

PULSAR

Pediatric Urgent Lifesaving System for Acute Response

DOSSIER MÉTHODOLOGIQUE CLINIQUE

Fondements scientifiques, justification des choix cliniques
et revue systématique de la littérature

Version 1.0 — Février 2026
Steve Moradel — Jabrilia Éditions

Document confidentiel — Usage interne

I. Genèse du projet PULSAR

PULSAR est né d'une urgence réelle. En 2023, un enfant de 6 ans prénommé Alejandro R. est admis en réanimation pédiatrique pour un état de mal épileptique réfractaire survenu après un épisode fébrile banal. Le diagnostic de FIRES (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome) est posé après plusieurs jours d'errance diagnostique. Malgré l'engagement des équipes médicales, le constat est brutal : aucun outil intégré n'aide le clinicien à synthétiser les données vitales, biologiques, pharmacologiques et diagnostiques dans un tableau cohérent et temporel.

De cette expérience est née la conviction que la technologie pouvait combler un vide critique : non pas remplacer le médecin, mais lui fournir un co-pilote numérique capable de détecter des patterns invisibles à l'œil humain dans la masse de données générées par un patient en réanimation. PULSAR a été conçu comme un système d'aide à la décision clinique (CDSS) spécifiquement adapté aux encéphalopathies auto-immunes et inflammatoires pédiatriques.

1.1 Le problème clinique

Les encéphalopathies inflammatoires pédiatriques — FIRES, encéphalite anti-NMDAR, NORSE — partagent un profil commun dévastateur : un enfant précédemment sain qui développe soudainement un état de mal épileptique réfractaire après un épisode infectieux bénin. La littérature rapporte une mortalité de 12% et des séquelles neurocognitives sévères chez 56 à 100% des survivants (Kessi et al., Seizure, 2020). Le délai diagnostique est en lui-même un facteur pronostique majeur.

Trois défis cliniques majeurs justifient PULSAR :

Détection précoce de la détérioration : un enfant en réanimation génère des centaines de données par heure (FC, SpO2, température, GCS, biologie). Les patterns de détérioration progressive ou de rebond post-amélioration sont souvent noyés dans ce flux.

Interactions médicamenteuses critiques : la polypharmacie est la règle en réanimation pédiatrique. L'interaction Valproate-Méropénème, par exemple, est documentée comme provoquant une chute de 66 à 88% des concentrations plasmatiques d'acide valproïque en 24 heures (Spriet et al., Ann Pharmacother, 2007 ; Park et al.).

Escalade thérapeutique : quand passer de la 1ère à la 2ème ligne ? Quand initier le rituximab ? La décision dépend d'une synthèse multidimensionnelle que PULSAR automatise.

1.2 Philosophie : Cerveau vs Calculatrice

Dès la V12, PULSAR a adopté une architecture « Cerveau » par opposition à l'approche « Calculatrice » des versions antérieures. La différence est fondamentale :

Calculatrice (V10-V11) : valeur → seuil → alerte. Un GCS < 8 déclenche une alerte critique, indépendamment du contexte. Cette approche génère des faux positifs et ignore les trajectoires.

Cerveau (V12-V15) : champs sémantiques → patterns → règles métier → trajectoire. Un GCS de 7 dans un contexte de sédation post-critique n'a pas la même signification qu'un GCS de 7 en détérioration progressive. Le Cerveau intègre le contexte, la mémoire thérapeutique et les trajectoires temporelles.

Cette philosophie s'inscrit dans la continuité des travaux sur les scores de défaillance d'organe séquentiels. Le pSOFA (Matics & Sanchez-Pinto, JAMA Pediatrics, 2017), validé sur 6303 patients

pédiatriques avec une AUC de 0.94, a démontré la puissance d'une approche multisystémique. PULSAR reprend ce principe mais l'enrichit avec des dimensions sémantiques et temporelles spécifiques aux encéphalopathies inflammatoires.

II. Revue systématique de la littérature

Cette section synthétise les fondements scientifiques sur lesquels reposent les choix cliniques de PULSAR. Chaque référence citée est une publication indexée PubMed ou un consensus d'experts publié dans une revue internationale à comité de lecture.

2.1 FIRES : définition et épidémiologie

Le terme FIRES a été introduit par van Baalen et collaborateurs en 2010 pour désigner un syndrome d'épilepsie catastrophique survenant chez des enfants précédemment sains, âgés typiquement de 3 à 15 ans, après un épisode fébrile non spécifique. La définition consensuelle (Hirsch, Gaspard, van Baalen et al.) exige une infection fébrile entre 24 heures et 2 semaines avant l'apparition de l'état de mal épileptique réfractaire, avec ou sans fièvre au moment du début des crises.

Le FIRES est un sous-type de NORSE (New-Onset Refractory Status Epilepticus), concept plus large qui englobe les états de mal réfractaires de novo sans cause structurale, toxique ou métabolique identifiée. La revue systématique de Kessi et al. (Seizure, 2020), portant sur 229 cas provenant de 45 articles, a établi le profil épidémiologique de référence : 53% de garçons, 12.2% de mortalité, 56% d'épilepsie pharmacorésistante résiduelle, et seulement 30% de résultats thérapeutiques favorables.

Implications pour PULSAR : ces chiffres justifient le seuil d'alerte élevé du VPS Engine pour les profils FIRES (VPS ≥ 70 = CRITIQUE). Un enfant présentant le pattern classique — fièvre récente + crises réfractaires + CRP élevée — est dans une trajectoire à haut risque où chaque heure compte.

2.2 Encéphalite anti-NMDAR

L'encéphalite à anticorps anti-récepteurs NMDA, décrite par Dalmau et al. (Lancet Neurology, 2008), est la forme la plus fréquente d'encéphalite auto-immune chez l'enfant. Le consensus international pour le traitement pédiatrique (Nosadini et al., Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation, 2021) a été élaboré par un panel de 27 experts utilisant une méthode Delphi en deux étapes.

Les recommandations clés incluent : corticostéroïdes en première ligne chez tous les enfants (IV pulsé préféré), avec ajout d'IgIV ou de plasmaphérèse dans les cas sévères. La cohorte observationnelle de Titulaer et al. (Lancet Neurology, 2013) a démontré que le traitement précoce améliore significativement le pronostic.

Implications pour PULSAR : le TDE Engine intègre le pattern Anti-NMDAR comme scénario distinct, avec un multiplicateur contextuel basé sur le score VPS et une mémoire thérapeutique traçant les échecs de 1ère ligne pour recommander l'escalade vers le rituximab conformément au consensus Nosadini 2021.

2.3 Critères diagnostiques : Graus 2016

Les critères de Graus et al. (Lancet Neurology, 2016) ont établi une approche diagnostique syndromatique pour les encéphalites auto-immunes, validée dans de multiples études internationales. Trois niveaux d'évidence sont définis : possible, probable et défini, permettant d'initier un traitement immunomodulateur sans attendre les résultats d'anticorps.

Les trois critères minimaux pour une encéphalite auto-immune possible sont : (1) début subaigu d'altération de la mémoire de travail, de l'état mental ou de symptômes psychiatriques ; (2) au moins

un des éléments suivants : nouveaux déficits focaux du SNC, crises non expliquées, pléocytose du LCR, IRM évocatrice ; (3) exclusion raisonnable des causes alternatives.

Implications pour PULSAR : le TDE Engine utilise les critères Graus 2016 comme règle métier de sa couche 3 (applyRules). Le module Diagnostic IA évalue le patient selon les trois niveaux d'évidence Graus et oriente le diagnostic différentiel entre FIRES, anti-NMDAR, et autres encéphalites auto-immunes.

2.4 Neuro-inflammation et biomarqueurs cytokiniques

La recherche récente a établi que les cascades inflammatoires ne sont pas des épiphénomènes mais des mécanismes centraux de l'épileptogénèse. Kothur et al. ont analysé 32 cytokines et chimiokines dans le LCR de patients pédiatriques, démontrant que les élévations sont significativement plus marquées dans le FIRES que dans l'épilepsie chronique, avec un profil Th1 prédominant (IL-6, CCL2, CCL19, CXCL1 élevés).

L'hypothèse de l'inflammasome NLRP3/IL-1 β (Lin & Hsu, 2021) suggère que le FIRES est un syndrome auto-inflammatoire médié par l'axe IL-1 β . Cette hypothèse est soutenue par l'efficacité de l'anakinra (antagoniste du récepteur IL-1) : la revue systématique de Costagliola et al. (Frontiers in Neurology, 2022) portant sur 37 patients (86% FIRES) rapporte une réduction de la fréquence des crises ou un arrêt des crises chez plus de 50% des patients traités.

Implications pour PULSAR : le champ sémantique « Orage inflammatoire » du VPS Engine (CRP, PCT, ferritine, leucocytes, température) avec un multiplicateur $\times 1.5$ repose directement sur ces données. Le pattern « Orage cytokinique » détecte la conjonction CRP > 100 + ferritine > 500 + temp > 39°C, signal d'alarme documenté dans la littérature.

III. Justification clinique des moteurs IA

3.1 VPS Engine — Vital Priority Score

Le VPS Engine évalue la gravité clinique instantanée du patient selon trois dimensions (champs sémantiques), quatre patterns reconnaissables et quatre règles métier tirées de la littérature.

3.1.1 Champs sémantiques et leur justification

| Champ sémantique | Multiplicateur | Paramètres | Justification scientifique |
|---------------------------|----------------|--|---|
| Défaillance neurologique | ×3 | GCS, pupilles, crises/24h, durée, type | Le GCS pédiatrique est le gold standard de l'évaluation neurologique (pSOFA, Matics 2017). Le multiplicateur ×3 reflète la spécificité neurologique de PULSAR. |
| Orage inflammatoire | ×1.5 | CRP, PCT, ferritine, leucocytes, température | Cytokines IL-1 β , IL-6 et TNF- α sont des médiateurs centraux (Kothur et al.). La CRP et la ferritine sont les biomarqueurs cliniques accessibles de cette cascade. |
| Défaillance hémodynamique | ×2 | FC, PAM, lactates, SpO ₂ , plaquettes | Adapté du pSOFA cardiovasculaire (Matics 2017). Les seuils sont ajustés par âge. Les lactates > 4 mmol/L indiquent une hypoperfusion tissulaire. |

3.1.2 Patterns et leur base évidentielle

Pattern 1 — Détérioration progressive : détecté lorsque le VPS augmente de ≥ 15 points sur 24h. Ce pattern correspond à l'aggravation séquentielle documentée dans les cas de FIRES où les crises s'intensifient sur 48-72h avant l'état de mal réfractaire (van Baalen et al., 2010).

Pattern 2 — Rebond post-amélioration : détecté lorsque le VPS baisse puis remonte brusquement. Ce pattern est typique de l'arrêt prématuré de l'immunothérapie ou du phénomène de rebond documenté dans les encéphalites anti-NMDAR (Titulaer et al., Lancet Neurology, 2013).

Pattern 3 — Orage cytokinique : CRP > 100 + ferritine > 500 + temp > 39°C. Ce profil évoque un syndrome d'activation macrophagique (MAS) ou un orage cytokinique, complication décrite dans les formes sévères de FIRES et de PIMS (Dizon et al., 2023).

Pattern 4 — Dissociation neuro-inflammatoire : score neurologique élevé avec inflammation basse. Ce pattern, paradoxal, peut indiquer une cause structurelle ou toxique plutôt qu'inflammatoire, orientant le diagnostic différentiel.

3.1.3 Règles métier référencées

| Règle | Référence | Application dans PULSAR |
|---------------------------------------|--|--|
| pSOFA cardiovasculaire & neurologique | Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. JAMA Pediatr 2017;171(10):e172352 | Seuils de FC, PAM, SpO ₂ ajustés par âge. AUC validée 0.94 pour mortalité. |
| Définition du status epilepticus | Trinka E et al. Epilepsia 2015;56(10):1515-23 (ILAE) | Crises > 5 min ou crises répétées sans récupération = SE. Base du calcul du sous-score « crises ». |
| Critères encéphalite | Graus F et al. Lancet Neurol | Classification |

| | | |
|-------------------------|---|---|
| auto-immune | 2016;15(4):391-404 | possible/probable/défini. Intégré dans la couche règles du TDE. |
| Échelle mRS pédiatrique | Beslow LA et al. Stroke 2012;43(7):1964-6 | Score fonctionnel 0-6 utilisé pour l'évaluation du pronostic. |

3.1.4 Calibration des seuils VPS

Les seuils du VPS ont été calibrés par itération sur 5 scénarios cliniques représentatifs, testés par 33 crash tests automatisés. L'évolution V12 → V13 a ajusté le seuil CRITIQUE de 80 à 70 et le bonus pattern de 8 à 12 pour améliorer la sensibilité aux cas FIRES typiques.

| Niveau | Seuil VPS | Rationalité clinique |
|----------|-----------|--|
| CRITIQUE | ≥ 70 | Correspond à un pSOFA ≥ 8-10. Mortalité estimée > 30% sans intervention. Activation protocole d'urgence. |
| SÉVÈRE | ≥ 50 | Défaillance multisystémique en cours. Nécessite surveillance rapprochée et escalade thérapeutique. |
| MODÉRÉ | ≥ 30 | Atteinte significative mais stable. Surveillance renforcée sans urgence immédiate. |
| LÉGER | ≥ 15 | Anomalies isolées, pas de pattern d'aggravation. Surveillance standard. |
| STABLE | < 15 | Paramètres dans les normes. Contrôle négatif validé (0 faux positifs sur crash test stable). |

3.2 TDE Engine — Therapeutic Decision Engine

Le TDE Engine évalue la trajectoire diagnostique et thérapeutique. Il lit le résultat du VPS (couplage contextuel) et gère la mémoire thérapeutique — chaque échec de ligne augmente la probabilité d'escalade (+0.15 par échec).

3.2.1 Protocole thérapeutique à 4 lignes

Le protocole d'escalade intégré dans PULSAR s'appuie sur les recommandations consensuelles les plus récentes :

| Ligne | Traitements | Critère d'escalade | Références |
|-------|--|---------------------|--|
| L1 | Corticoïdes IV + IgIV | Échec à 72h | Nosadini et al. 2021 ; consensus NMDARE |
| L2 | Immunomodulateur + Régime cétogène | Échec à J7 | Van Baalen 2023 ; Kessi et al. 2020 |
| L3 | Rituximab / Cyclophosphamide / Plasmaphérèse | Échec L2 + VPS ≥ 60 | Wickström 2022 ; Sheikh 2023 |
| L4 | Tocilizumab / Anakinra / Bortezomib | Réfractaire | Costagliola et al. 2022 ; Shrestha et al. 2023 |

L'anakinra, antagoniste du récepteur IL-1, fait l'objet d'un intérêt croissant. L'étude multicentrique de Shrestha et al. (Frontiers in Neurology, 2023) sur 6 patients pédiatriques FIRES traités par anakinra montre que malgré une réduction de la charge critique aiguë, aucun patient n'a retrouvé ses fonctions cognitives de base après un suivi médian de 40 mois. Ce résultat souligne l'importance de l'intervention précoce que PULSAR vise à faciliter.

3.3 PVE Engine — Pharmacovigilance Engine

Le PVE Engine détecte les interactions médicamenteuses critiques spécifiques au contexte de réanimation pédiatrique neurologique.

3.3.1 Interaction Valproate + Méropénème : l'interaction index

Cette interaction, classée CRITIQUE dans PULSAR avec un facteur de chute de 80%, est la plus documentée et la plus dangereuse du contexte FIRES/NORSE. La revue systématique d'Al-Quteimat & Laila (Hospital Pharmacy, 2020) synthétise les mécanismes : les carbapénems inhibent l'acylpeptide hydrolase qui reconvertit le VPA-glucuronide en VPA actif, supprimant le recyclage entéro-hépatique.

L'étude rétrospective de Spriet et al. (Ann Pharmacother, 2007) sur 39 patients a observé une chute moyenne de 66% des concentrations plasmatiques de valproate en 24 heures, avec une détérioration électroclinique chez 55% des patients évaluables. Park et al. rapportent une chute de 88.7% avec le méropénème spécifiquement.

Implications pour PULSAR : lorsque le PVE détecte la co-prescription Valproate + Méropénème, il génère une alerte CRITIQUE avec recommandation de substitution antibiotique ou de monitoring VPA en urgence. Le facteur -80% est conservateur par rapport aux données publiées (66-88%).

3.3.2 Autres interactions surveillées

| Interaction | Niveau | Mécanisme | Référence |
|-------------------------|-------------|---|-----------------------------------|
| Midazolam + Fluconazole | WARNIN G | Inhibition CYP3A4 : augmentation ×2-4 des taux de midazolam | Pharmacopée internationale |
| Propofol > 48h | WARNIN G | Risque de PRIS (Propofol-Related Infusion Syndrome) | Bray RJ, Anaesthesia 1998 |
| Cyclophosphamide | WARNIN G | Myélosuppression dose-dépendante | Guidelines NMDARE |
| Aminoside + Vancomycine | WARNIN G | Néphrotoxicité additive | Consensus réanimation pédiatrique |

IV. Architecture BrainCore : 4 couches cognitives

Chaque moteur (VPS, TDE, PVE) suit la même architecture en 4 couches, inspirée du processus décisionnel clinique :

| Couche | Fonction | Analogie clinique | Sortie |
|------------------------------------|--|--|--------------------------------|
| 1. Intention (analyzeIntention) | Analyse les champs sémantiques et identifie les patterns | Le médecin observe les signes et reconnaît des tableaux cliniques | Score brut + patterns détectés |
| 2. Contexte (analyzeContext) | Module le score selon l'âge, le poids, le jour d'hospitalisation, les résultats des autres moteurs | Le médecin pondère son évaluation selon le contexte patient | Score contextualisé |
| 3. Règles (applyRules) | Applique les guard-rails, corrections et validations des règles métier publiées | Le médecin vérifie la cohérence avec les recommandations et les protocoles | Score validé + références |
| 4. Courbe (computeCurve) | Calcule la trajectoire historique et détecte les tendances | Le médecin compare à la courbe d'évolution et anticipe | Score final + trajectoire |

Le pipeline séquentiel VPS → TDE → PVE permet un enrichissement progressif du PatientState. Chaque moteur lit les résultats du précédent : le TDE utilise le VPS pour contextualiser l'urgence diagnostique ($VPS \geq 80 \rightarrow \text{multiplicateur} \times 1.4$), et le PVE utilise le VPS + TDE pour évaluer la pertinence des prescriptions en cours.

V. Validation par crash tests : 33 scénarios

Chaque version de PULSAR est validée par 33 crash tests automatisés couvrant 5 scénarios cliniques représentatifs. Ces scénarios ne sont pas arbitraires mais construits à partir de cas cliniques documentés dans la littérature.

| Scénario | Profil clinique | VPS attendu | TDE attendu | PVE attendu | Base littérature |
|---------------------------|--|-------------|-----------------|-------------|---|
| FIRES typique | Garçon 6 ans, fièvre J-5, GCS 6, crises réfractaires, CRP 85 | 74 CRITIQUE | 65 ESCALADE | 18 MINIMAL | Kramer et al. 2011 (cohorte 77 enfants) |
| Anti-NMDAR | Fille 8 ans, troubles psy, anticorps+, GCS 13 | 19 LÉGER | 48 SURVEILLANCE | 12 MINIMAL | Titulaer et al. 2013 (cohorte observationnelle) |
| Orage cytokinique | Garçon 4 ans, CRP 180, ferritine 1200, temp 40.2 | 95 CRITIQUE | 56 SURVEILLANCE | 62 MODÉRÉ | Dizon et al. 2023 (MIS-C/PIMS) |
| Rebond J5 | Amélioration J3, réaggravation J5 | 33 MODÉRÉ | 28 MAINTIEN | 11 MINIMAL | Van Baalen 2023 (suivi longitudinal) |
| Stable (contrôle négatif) | Tous paramètres normaux | 1 STABLE | 6 MAINTIEN | 6 MINIMAL | Validation zéro faux positifs |

Le scénario « Stable » est critique : il valide l'absence de faux positifs. Un système d'aide à la décision qui génère des alertes sur des patients stables perd toute crédibilité clinique.

VI. Données cliniques intégrées

6.1 Score FIRES : 13 critères pondérés (0-13)

Le score FIRES intégré dans PULSAR est un score composite propriétaire construit à partir des facteurs pronostiques identifiés dans la littérature. Chaque critère reçoit 1 point lorsqu'il est présent :

| # | Critère | Source |
|----|--|---|
| 1 | Fièvre dans les 14 jours précédents | Définition FIRES (van Baalen 2010) |
| 2 | CRP élevée | Biomarqueur inflammatoire standard |
| 3 | EEG anormal (multifocal / SE) | Critère diagnostique (Specchio 2020) |
| 4 | IRM anormale (signal temporal) | Culleton et al. Epilepsia 2019 |
| 5 | Terrain auto-immun | Facteur de risque (Kessi et al. 2020) |
| 6 | Anomalies hématologiques | pSOFA coagulation (Matics 2017) |
| 7 | Contexte infectieux documenté | Définition FIRES |
| 8 | Crises réfractaires aux AE de 1ère ligne | Critère de sévérité (Trinka 2015 ILAE) |
| 9 | Délai fièvre → crises < 14 jours | Fenêtre temporelle FIRES |
| 10 | Anticorps neuronaux détectés | Diagnostic différentiel (Graus 2016) |
| 11 | Contexte post-COVID / PIMS | Dizon et al. 2023 |
| 12 | Ponction lombaire anormale | Pléocytose / protéines élevées (Graus 2016) |
| 13 | Âge pédiatrique (3-15 ans) | Épidémiologie FIRES (pic 8 ans) |

6.2 Examens biologiques : 26 examens en 6 catégories

| Catégorie | Examens | Justification |
|-----------------------|--|--|
| Biologie standard (8) | NFS, CRP, PCT, ionogramme, glycémie, bilan hépatique, coagulation, fonction rénale | Bilan de défaillance d'organe (pSOFA) |
| Auto-immunité (3) | Anticorps anti-neuronaux, ANA, complément | Diagnostic différentiel (Graus 2016) |
| LCR (6) | Cytologie, protéines, glucose, bandes oligoclonales, PCR virale, anticorps | Standard encéphalopathie (consensus international) |
| Imagerie (3) | IRM cérébrale, angio-IRM, scanner si urgence | Culleton et al. Epilepsia 2019 |
| Neurophysiologie (3) | EEG continu, potentiels évoqués, EMG si indiqué | Surveillance SE (ILAE Trinka 2015) |
| Immunologie (3) | Phénotypage lymphocytaire, cytokines, immunoglobulines | Profil immunitaire (Kothur et al.) |

VII. Limites, biais et perspectives

7.1 Limites actuelles

Absence de validation clinique prospective. PULSAR n'a pas été testé sur des cohortes réelles. Les crash tests valident la cohérence interne des moteurs, pas leur performance clinique réelle. Toute affirmation de performance diagnostique serait prématurée.

Biais de construction. Les scénarios de crash test sont construits à partir de cas publiés, qui présentent un biais de publication vers les cas sévères et les traitements innovants. Les cas bénins ou les évolutions spontanément favorables sont sous-représentés.

Seuils non validés statistiquement. Les seuils VPS (70/50/30/15) ont été calibrés par itération sur 5 scénarios, pas par analyse ROC sur une cohorte. Leur sensibilité et spécificité réelles sont inconnues.

Littérature limitée. Le FIRES reste un syndrome rare (estimation ~1/1 000 000 enfants/an). Les études sont majoritairement des séries de cas ou des études rétrospectives monocentriques. Aucun essai contrôlé randomisé n'existe pour le traitement du FIRES.

7.2 Feuille de route scientifique

Phase 1 (actuelle) : documentation méthodologique complète, revue systématique de la littérature, crash tests étendus à 10+ scénarios.

Phase 2 : soumission à un comité d'éthique pour étude rétrospective. Application de PULSAR sur des dossiers anonymisés de patients ayant présenté un FIRES/NORSE dans un centre de référence.

Phase 3 : validation prospective multicentrique. Comparaison de la détection PULSAR vs jugement clinique seul pour la détérioration précoce et l'escalade thérapeutique.

Phase 4 : intégration de données en temps réel via connecteurs HL7/FHIR pour monitoring continu.

VIII. Bibliographie référencée

Cette bibliographie recense les publications directement utilisées pour justifier les choix cliniques de PULSAR. Chaque référence est indexée PubMed ou publiée dans une revue internationale à comité de lecture.

FIRES & NORSE

- [1] Van Baalen A et al. « Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) ». *Epilepsia* 2010;51(suppl5):97.
- [2] Kramer U, Chi CS, Lin KL et al. « FIRES: pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children ». *Epilepsia* 2011;52:1956-1965.
- [3] Kessi M et al. « Efficacy of different treatment modalities for acute and chronic phases of FIRES: a systematic review ». *Seizure* 2020;79:61-68.
- [4] Specchio N, Pietrafusa N. « New-onset refractory status epilepticus and FIRES ». *Dev Med Child Neurol* 2020;62(8):897-905.
- [5] Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A et al. « Proposed consensus definitions for NORSE, FIRES, and related conditions ». *Epilepsia* 2018;59(4):739-744.
- [6] Van Baalen A. « Febrile infection-related epilepsy syndrome in childhood: a clinical review and practical approach ». *Seizure* 2023.
- [7] Hilbig R, van Baalen A. « FIRES bei 93 Kindern: klinische Prädiktoren für das Outcome ». *Clin Epileptol* 2024;37(1):55-60.
- [8] Lattanzi S et al. « Unraveling the Enigma of NORSE: A Systematic Review of Aetiologies ». *Eur J Neurol* 2022;29:626-647.

Encéphalite auto-immune

- [9] Dalmau J et al. « Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies ». *Lancet Neurol* 2008;7(12):1091-1098.
- [10] Titulaer MJ, McCracken L et al. « Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis ». *Lancet Neurol* 2013;12(2):157-165.
- [11] Graus F, Titulaer MJ, Balu R et al. « A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis ». *Lancet Neurol* 2016;15(4):391-404.
- [12] Nosadini M, Thomas T, Eyre M et al. « International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis ». *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021;8(5):e1052.
- [13] Cellucci T, Van Mater H, Graus F et al. « Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient ». *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7(2):e663.
- [14] Dalmau J, Graus F. « Diagnostic criteria for autoimmune encephalitis: utility and pitfalls for antibody-negative disease ». *Lancet Neurol* 2023;22:268-282.

Scores de défaillance d'organe

- [15] Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. « Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score (pSOFA) ». *JAMA Pediatr* 2017;171(10):e172352.
- [16] Badke CM et al. « Validation of pSOFA Scores to Predict Critical Events in the PICU ». *J Pediatr Intensive Care* 2025.
- [17] Beslow LA et al. « Modified Rankin Scale in pediatric stroke ». *Stroke* 2012;43(7):1964-1966.

État de mal épileptique

- [18] Trinka E et al. « A definition and classification of status epilepticus — ILAE Task Force ». *Epilepsia* 2015;56(10):1515-1523.
- [19] Gaspard N. « Autoimmune seizures and epilepsy ». *Continuum (Minneap Minn)* 2016;22(1):227-245.

- [20] Hanin A, Muscal E, Hirsch LJ. « Second-line immunotherapy in new onset refractory status epilepticus ». *Epilepsia* 2024;65:1203-1223.

Neuro-inflammation & cytokines

- [21] Costagliola G et al. « Targeting Inflammatory Mediators in Epilepsy: A Systematic Review ». *Front Neurol* 2022;13:741244.
- [22] Kothur K et al. « CSF cytokines/chemokines as biomarkers in neuroinflammatory CNS disorders: a systematic review ». *Cytokine* 2016;77:227-237.
- [23] Lin WS, Hsu TR. « Hypothesis: FIRES is a microglial NLRP3 inflammasome/IL-1 axis-driven autoinflammatory syndrome ». *Clin Transl Immunology* 2021;10(6):e1299.
- [24] Shrestha A et al. « Long-term neuropsychological outcomes in children with FIRES treated with anakinra ». *Front Neurol* 2023;14:1100551.
- [25] Stredny C et al. « Successful Treatment of Pediatric FIRES With Anakinra ». *Epilepsia Open* 2023;8(1):221-234.

Interactions médicamenteuses

- [26] Al-Quteimat O, Laila A. « Valproate Interaction With Carbapenems: Review and Recommendations ». *Hosp Pharm* 2020;55(3):181-187.
- [27] Spriet I et al. « Interaction between valproate and meropenem: a retrospective study ». *Ann Pharmacother* 2007;41:1130-1136.
- [28] Nacarkucuk E, Saglam H, Okan M. « Meropenem decreases serum level of valproic acid ». *Pediatr Neurol* 2004;31:232-234.
- [29] Coves-Orts FJ et al. « Acute seizures due to a probable interaction between valproic acid and meropenem ». *Ann Pharmacother* 2005;39:533-537.
- [30] Miranda Herrero MC et al. « Pharmacological interaction between valproic acid and carbapenem in pediatrics ». *Eur J Paediatr Neurol* 2015;19(2):155-161.

Traitements spécifiques

- [31] Wickström R et al. « Treatment of NORSE/FIRES ». *Epilepsia* 2022.
- [32] Sheikh Z et al. « Management of NORSE/FIRES ». *Seizure* 2023.
- [33] Gofshteyn JS et al. « Cannabidiol as a Potential Treatment for FIRES ». *J Child Neurol* 2017;32(1):35-40.
- [34] Clarkson BDS et al. « Functional deficiency in endogenous IL-1Ra in FIRES ». *Ann Neurol* 2019;85(4):526-537.
- [35] Cupane TL et al. « Beneficial Outcome of Anakinra during the Chronic Phase of FIRES ». *Neurol Int* 2023;15(4):1489-1496.