



Inserm
UMR1153 Equipe EPOPé



**SORBONNE
UNIVERSITÉ**

ASSISTANCE
PUBLIQUE



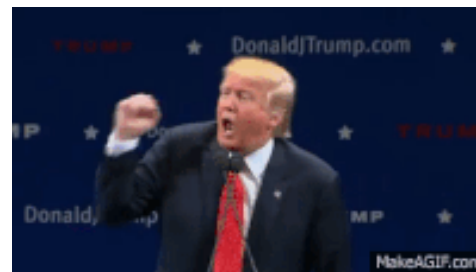
**HÔPITAUX
DE PARIS**



GRUPE HOSPITALIER
**Armand Trousseau
La Roche-Guyon**

Etat de mal épileptique de l'enfant

Protocoles de soin partagés



Romain GUEDJ
MCU-PH

Service des urgences pédiatriques
AP-HP, Hôpital Armand Trousseau
Romain.guedj@aphp.fr

De quoi parle-t-on ?

« Etat caractérisé par une crise épileptique qui persiste suffisamment longtemps, ou se répète à des intervalles suffisamment brefs pour constituer une condition épileptique fixe et durable »

Gastaut (1967)

Définition OMS > 30 min...

... qui a changé

Tableau 1 : Classification simplifiée des états de mal

	Difficulté diagnostique	Gravité
Etat de mal épileptique (EME) avec symptômes moteurs prédominants		
Tonicoclonique généralisé (TCG) d'emblée	+/-	+++
Tonicoclonique secondairement généralisé	+/-	+++
Focal moteur : EME partiel somato-moteur ou épilepsie partielle continue	-	-
Myoclonique avec ou sans coma	+/-	-
Tonique	+/-	+
EME sans symptômes moteurs prédominants		
Avec coma*	+++	+++
EME absence	++	-
EME focal sans confusion	+++	-
EME focal à expression confusionnelle	+++	++

*dans les suites d'un EMETCG (EME larvé) ou aspect sur l'EEG d'EME chez un sujet comateux

De quoi parle-t-on ?

« Etat caractérisé par une crise épileptique qui persiste suffisamment longtemps, ou se répète à des intervalles suffisamment brefs pour constituer une condition épileptique fixe et durable »

Gastaut (1967)

Définition OMS > 30 min...

... qui a changé

Tableau 1 : Classification simplifiée des états de mal

	Difficulté diagnostique	Gravité
Etat de mal épileptique (EME) avec symptômes moteurs prédominants		
Tonicoclonique généralisé (TCG) d'emblée	+/-	+++
Tonicoclonique secondairement généralisé	+/-	+++
Focal moteur : EME partiel somato-moteur ou épilepsie partielle continue	-	-
Myoclonique avec ou sans coma	+/-	-
Tonique	+/-	+
EME sans symptômes moteurs prédominants		
Avec coma*	+++	+++
EME absence	++	-
EME focal sans confusion	+++	-
EME focal à expression confusionnelle	+++	++

*dans les suites d'un EMETCG (EME larvé) ou aspect sur l'EEG d'EME chez un sujet comateux

Crise convulsive engageant le pronostic vital à court terme de plus de 5 minutes

Epileptique connu
- Protocole personnalisé

Menace vitale
- Pose VVP

Benzodiazépines

5 min

Présence de VVP
Clonazepam 0.015 mg/kg
IVL 3 min
max 1 mg

Absence de VVP
Diazépam 0.5 mg/kg
IR
Max 10 mg

Cas particulier des crises prises en charge à plus de 30 min:
Associer d'emblée BZD + Phénytoïne
Et appel du réanimateur

Benzodiazépines
Répéter l'administration avec les mêmes modalités

10 min

Pose VVP

Si CI à la phénytoïne

Gardénil
15 mg/kg IVL 15 min

Phénytoïne
20 mg/kg IVL 20 min

15 min

Contact Réanimation

Intubation
« repoussée »

30 min

Admission en réanimation
Midazolam IVC à forte dose 1mg/kg/h

Pas de Propofol

Questions clés

1- Quelles conséquences d'une crise d'épilepsie prolongée ?

- Physiologiques
- Cérébrales

Faut il arrêter une crise d'épilepsie ?

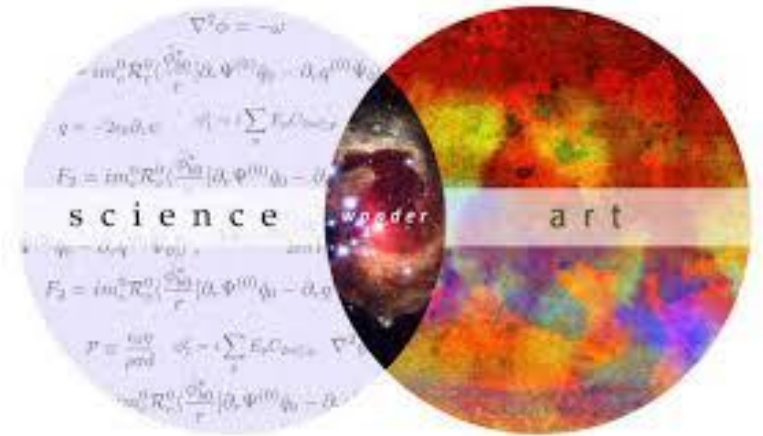
2- Le temps :

- Histoire naturelle de la durée des crises d'épilepsie
- Enjeu temporel dans le traitement ?

3- Etiologies :

- Prise en charge diagnostique/thérapeutique étiologique systématique ?

4- Prise en charge médicamenteuse antiépileptique



1- Quelles conséquences d'une crise d'épilepsie prolongée ?

Faut il arrêter une crise qui se prolonge ?

Physiologie : Modèles animaux



1- Phase de compensation de la demande énergétique – Hyperadrénergique - Adaptée

↑ flux sanguin cérébral et musculaire :

- ↑ FR, ↑ FC, ↑ TA, vasodilatation cérébrale
- Vasoconstriction périphérique

↑ glycémie

mais rapidement métabolisme anaérobie : ↑ lactates

2- Echec de compensation - Inadaptée:

- ↓ TA, ↓ perfusion cérébrale, ↓ glycémie
 - Hypoventilation et hypoxie : aggrave l'acidose lactique
 - Rhabdomyolyse et ↑ température
- Collapsus cardiovasculaire et arythmies cardiaques

20 – 40 minutes

Physiologie : Modèles humains !



**1- Adrénaline et noradrénaline élevée
(x12 et 40)** *Simon, Neurology, 1984*

2- ↑ FC et ↑ TA

↑ pression du LCR

donc probablement vasodilatation cérébrale

White, Neurology, 1961

3- Acidose et hyperthermie

Aminoff et al, Am J Med, 1980

20 – 40 minutes

Menace vitale immédiate

Conséquences cérébrales ?



Lésions neuronales irréversibles (entre 82 et 299 minutes)
avec lésions du cortex, cervelet et hippocampe

Comme dans ACR ou hypotension

Séquelles neurocognitives : apprentissage mémoire
comportement...

Age dépendant

- Moins vulnérable à la perte neuronale
- Impact sur la qualité des réseaux neuronaux

Hypoxie cérébrale ? Activité epileptogène ?

Surtout hyperthermie, hypotension, hypoglycémie...

1- Quelles conséquences d'une crise d'épilepsie prolongée ?

Faut il arrêter une crise qui se prolonge ?

Oui – Surtout démontré chez l'animal

Conséquences probables dès 20 à 40 minutes

Secondaires à l'étiologie et aux troubles systémiques

Oxygénation, FC, TA, glycémie, température : le meilleur moyen de prévenir les lésions cérébrales et la menace vitale

2- le temps ...

Histoire naturelle de la durée des crises d'épilepsie

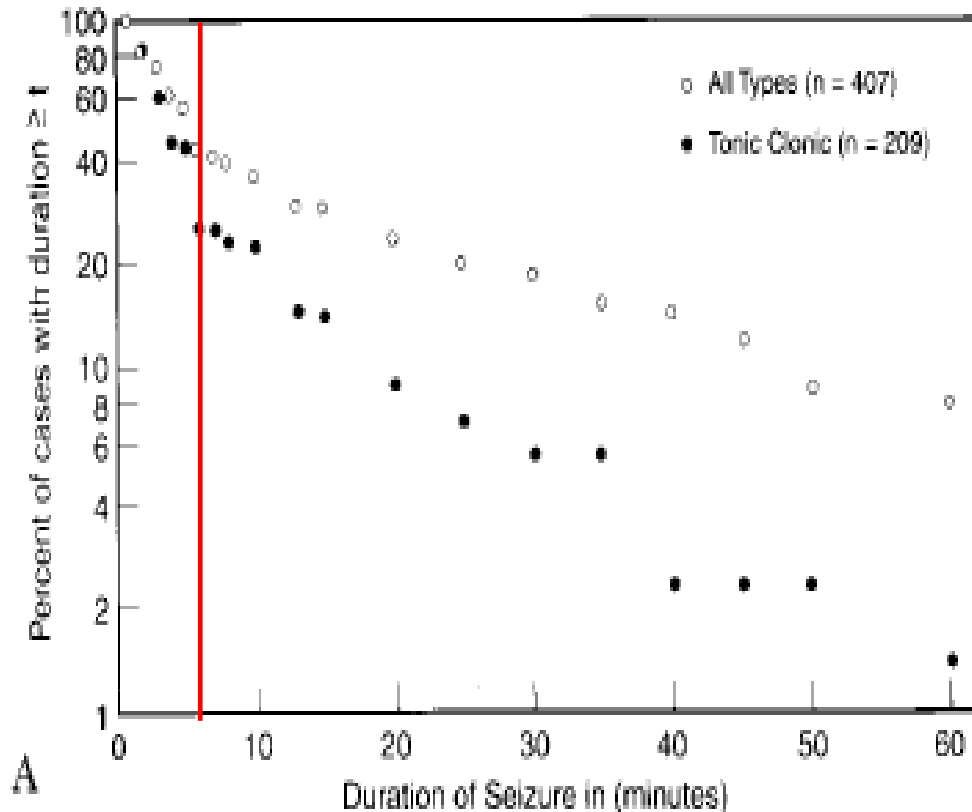
Enjeu temporel dans le traitement ?



Durée et probabilité d'arrêt spontané d'une crise d'épilepsie

How Long Do New-Onset Seizures in Children Last?

Shlomo Shinnar, MD, PhD,¹⁻³ Anne T. Berg, PhD,⁴ Solomon L. Moshe, MD,^{1-3,5} and Reuel Shinnar, ScD⁶



Crises fébriles = 87 % < 10 minutes

- 50% des crises cèdent spontanément dans les 5ères minutes

- Durée > 7 minutes, résolution spontanée (< 30 min) dans moins de 5 %

Durée et probabilité d'arrêt spontané d'une crise d'épilepsie

Données adultes :

Les crises convulsives ne cèdent pas sans traitement au-delà d'une durée de 5 min

Allredge et al, NEJM 2001

La moitié des crises durant plus de 10 minutes sont persistantes à 30 minutes

DeLorenzo et al, Epilepsia, 1999

Faut il traiter rapidement ?

Plus le traitement est mis tardivement, plus la crise dure longtemps

- Manque de prise en charge préhospitalière : associe avec EME >60 minutes
- Chaque minute de retard à l'arrivée aux urgences : 5% de risque cumulé d'un EME durant plus d'une heure

Chin, Lancet neurology, 2008

Chez l'adulte:

- Traitement dans les 30 minutes : 80% de réponses au traitement de 1^{ère} ligne
- Traitement après 2 heures : < 40%

Mayer, Arch Neurol, 2002

Association of Time to Treatment With Short-term Outcomes for Pediatric Patients With Refractory Convulsive Status Epilepticus

Marina Gaínza-Lein; Iván Sánchez Fernández, MD, MPH; Michele Jackson, MS; Nicholas S. Abend, MD; Ravindra Arya, MD, DM; J. Nicholas Brenton, MD;

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS This multicenter, observational, prospective cohort study included 218 pediatric patients admitted between June 1, 2011, and July 7, 2016, into the 11 tertiary hospitals in the United States within the Pediatric Status Epilepticus Research Group. Patients, ranging in age from 1 month to 21 years, with refractory convulsive status epilepticus (RCSE) that did not stop after the administration of at least 2 antiseizure medications were included. Patients were divided into 2 cohorts: those who received the first-line benzodiazepine treatment in less than 10 minutes and those who received it 10 or more minutes after seizure onset (untimely). Data were collected and analyzed from June 1, 2011, to July 7, 2016.

Table 2. Untimely First-line Benzodiazepine Treatment and Death, Adjusted for Confounders^a

Variable	Outcome Proportion, No. (%) (N = 218)	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
		Received Untimely Treatment, No. (%)	P Value	AOR (95% CI)	P Value
Death	7 (3.2)	7 (100)	.98	11.0 (1.43 to ∞)	.02
Structural cause	62 (28.4)	38 (61.3)	.35	0.1 (0 to 0.80)	.03
Febrile RCSE	45 (20.6)	39 (86.7)	.001	0.05 (0 to 0.45)	.006
Older than the median age of 4 y	109 (50.0)	69 (63.3)	.48	0.2 (0.02 to 1.61)	.16
No previous neurology history	78 (35.8)	53 (67.9)	.77	11.3 (1.52 to 145.02)	.02

Association of Time to Treatment With Short-term Outcomes for Pediatric Patients With Refractory Convulsive Status Epilepticus

Marina Gaínza-Lein; Iván Sánchez Fernández, MD, MPH; Michele Jackson, MS; Nicholas S. Abend, MD; Ravindra Arya, MD, DM; J. Nicholas Brenton, MD;

Table 3. Untimely First-line Benzodiazepine Treatment and Use of Continuous Infusions^a

Variable	Outcome Proportion, No. (%) (N = 218)	Univariate Analysis		Multivariate Analysis		
		Received Untimely Treatment, No. (%)	P Value	AOR	SE (95% CI)	P Value
≥1 Continuous infusions	112 (51.4)	80 (71.4)	.09	1.8	0.6 (1.01-3.36)	.047
Age, median (IQR), y	4 (1-10)	3.7 (1-10)	.32	1.1	0.0 (0.99-1.12)	.08
Structural cause	62 (28.4)	38 (61.3)	.35	1.0	0.3 (0.54-1.94)	.93
Febrile RCSE	45 (20.6)	39 (86.7)	.001	0.6	0.3 (0.29-1.36)	.23
No previous neurological history	78 (35.8)	53 (67.8)	.77	1.5	0.5 (0.83-2.78)	.18
Generalized RCSE	151 (69.3)	100 (66.2)	>.99	2.3	0.7 (1.21-4.20)	.01
Continuous RCSE	74 (33.9)	50 (67.6)	.77	0.9	0.3 (0.50-1.66)	.77
≥5 ASMs	150 (68.8)	95 (63.3)	.22	1.0	0.3 (0.52-1.74)	.87

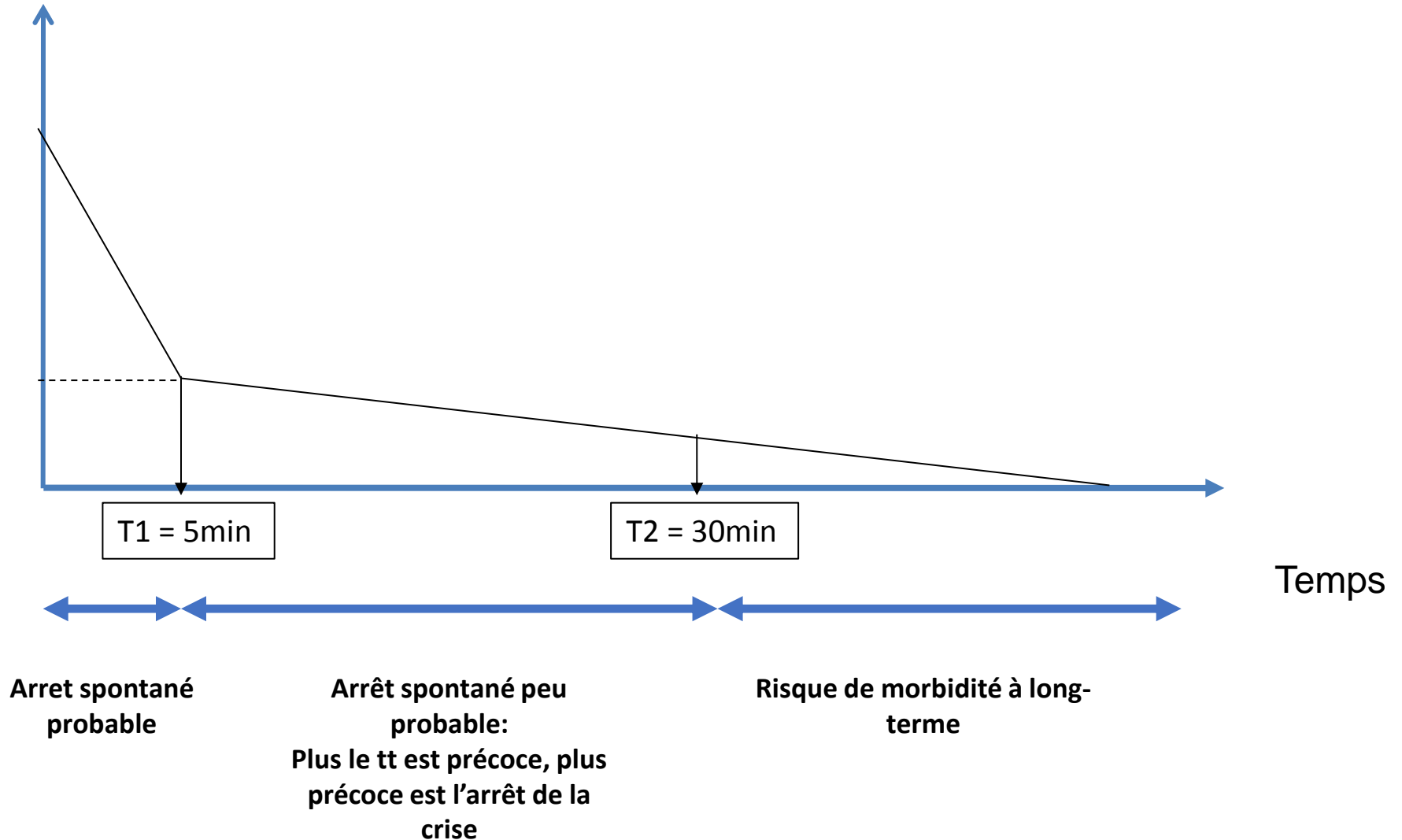
1- Les crises cèdent rarement spontanément après 5 minutes

2 – Plus le traitement est tardif, plus la crise risque de durer longtemps

3- Plus le traitement est tardif, plus le risqué de mortalité et morbidité est élevé



Definition



Définition

Temps 1 : Quand démarrer un traitement

Temps 2 : Conséquences attendues

Status Epilepticus Type	Time 1 (Treatment Started)	Time 2 (Consequences Expected)
Tonic-clonic	5 min	30 min
Focal with impaired consciousness	10 min	>60 min
Absence	15 min	Unknown

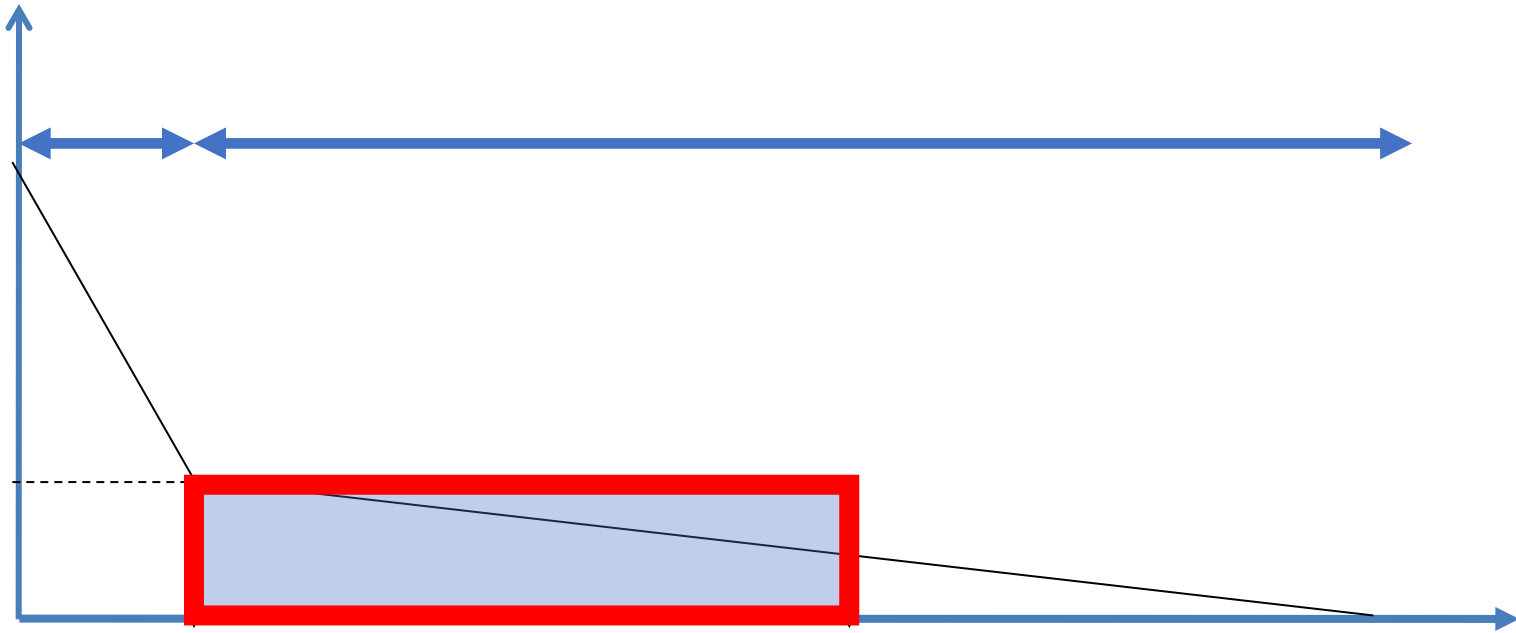
Etat de mal épileptique - définition opérationnelle :

EME TCG : crise se prolongeant après 5 minutes ou se répétant sans reprise de conscience entre les crises

Definition

Crise d'épilepsie

Etat de mal epileptique



T1 = 5min

T2 = 30min

Temps

Arrêt spontané probable

Arrêt spontané peu probable:
Plus le tt est précoce, plus précoce est l'arrêt de la crise

Risque de morbidité à long-terme

On traite en retard!

Table 2
Time in the treatment of SE.

Author	Year	SE type	Time to first treatment	
			Median	Range
Gáinza-Lein, et al.	2018	CSE	17 (218 pts)	0–45 ^b
Kamppi et al.	2018	CSE	30 (67 pts)	0–485
Cheng	2016	CSE (97 pts) NCSE (54 pts)	60 (151 pts)	0–10080
Sánchez Fernández et al.	2015	CSE	28 (81 pts)	0–67
Alvarez et al.	2015	CSE (168) NCSE (9 pts)	45 (99 CSE pts)	0–2880 (99 CSE pts)
Seinfeld et al.	2014	Febrile SE	30 (161 pts)	0–175
Kamppi et al.	2013	CSE (74 pts) NCSE (8 pts)	35 (81 pts)	0–4625
Hillman et al.	2013	CSE	70 ^a (109 pts)	0–10080
Aranda et al.	2010	CSE (101) NCSE (17)	90 (101 CSE pts)	0–187
Lewena et al.	2009	CSE	–	–
Chin et al.	2008	CSE	–	–
Lewena et al.	2006	CSE	–	–
Allredge et al. (LZP)	2001	CSE	34 (mean) (66 pts)	0–7.8 (SD)
Coeytaux et al.	2000	CSE	–	–
		NCSE	–	–
Allredge et al.	1995	CSE	–	–
Total	–	–	42.4 (1134 all pts), 40.2 (902 CSE pts)	0–10080 (all pts), 0–485 (CSE pts)

3- Quelles étiologies à évoquer ?

Quels examens complémentaires ?

Quels traitements étiologiques systématiques ?

Epidémiologie

5-23 pour 100 000 enfants

Incidence diminue de la période néonatale à l'âge de 5 ans

Mortalité estimée à 3%

Et associé à des morbidités telles que retards développementaux, épilepsie et récurrences d'état de mal.

EME ou étiologie ?

75% des EME : 1ère crise d'épilepsie - -> 30% ont une épilepsie.

Lawton et al, Curr Opin Ped, 2018

Chin et al, Lancet, 2006

Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study

Richard F M Chin, Brian G R Neville, Catherine Peckham, Helen Bedford, Angela Wade, Rod C Scott, for the NLSTEPSS Collaborative Group*

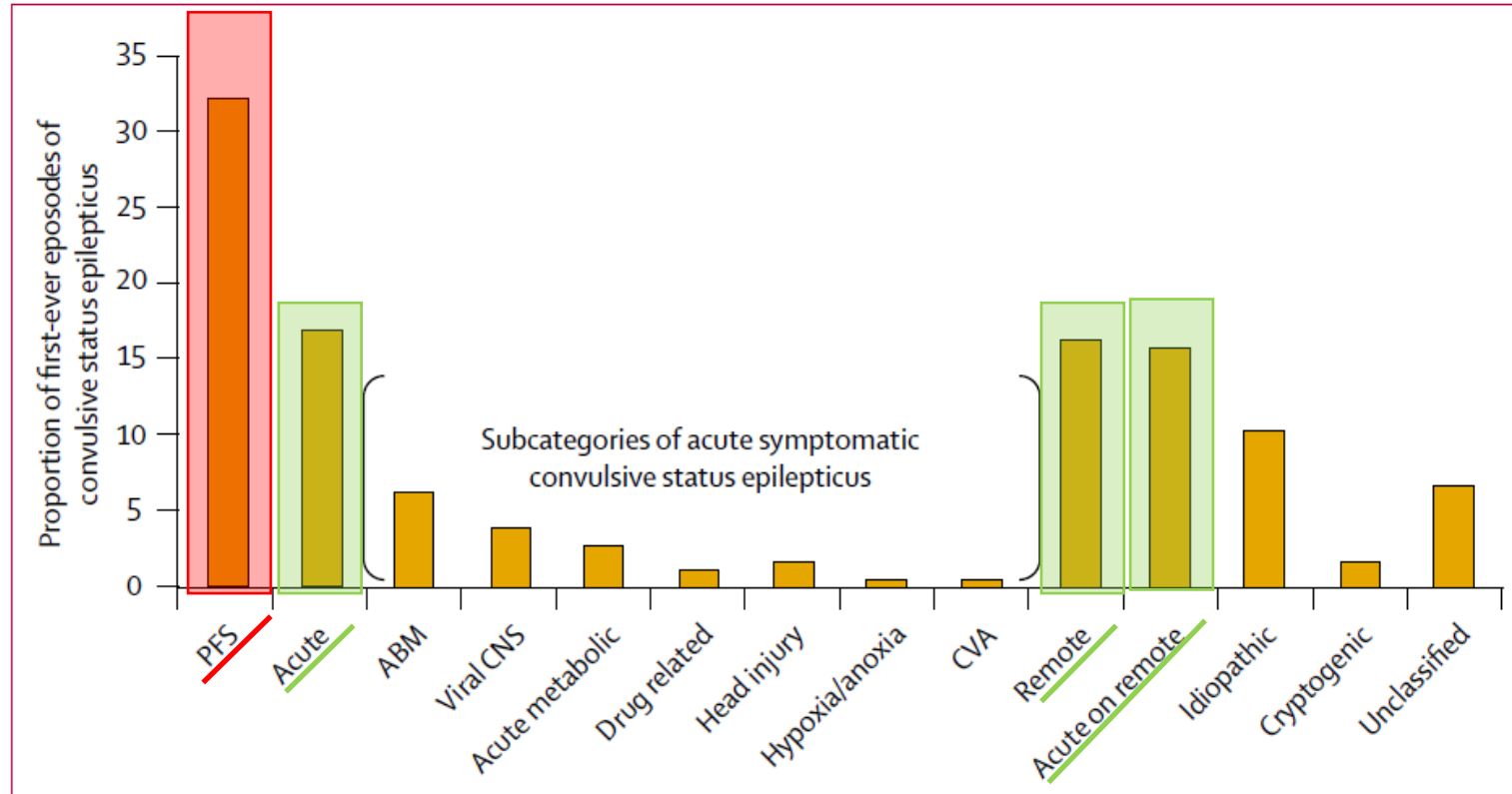


Figure 2: Causes of first ever episodes of convulsive status epilepticus

PFS : Crise fébrile

Remote : lésion neurologique préexistante

Etiologie

Dépend de :

- Fièvre
- Age
- ATCD d'épilepsie ou neurologique

Sans fièvre

- Métabolique
- Toxique
- Lésions cérébrales aiguës (HTIC)
- Lésions cérébrales chroniques
- HTA / Encéphalite
- Epilepsie idiopathique

Fièvre

- Crises fébriles (Entre 6 mois et 5 ans)
 - Encéphalite / Méningite
 - Paludisme
- +/- causes non fébriles

ATCD épilepsie

- Antiépileptique sous dosé

PL ?

Imagerie cérébrale ?

Bilan métabolique ?

Dosage AE ?

Utility of Lumbar Puncture in Children Presenting With Status Epilepticus

Kenneth A. Michelson, MD, MPH, Todd W. Lyons, MD, MPH, Kara B. Johnson, MD, Lise E. Nigrovic, MD, MPH, Marvin B. Harper, MD, and Amir A. Kimia, MD

126 enfant – 1er episode EME

TABLE 2. Cases of Proven Infection in First-Time SE

Organism	Age	Sex	Year	CSF WBC, cells/mm ³	CSF RBC, cells/mm ³	Clinical Presentation	Fever	Long-Term Follow-Up
<i>S. pneumoniae</i>	5 mo	Male	1997	714	30	Stiff, eye deviation, bulging anterior fontanel, posturing	Yes	Deceased
HSV	11 y	Male	1998	2	2	Actively seizing	No	Mild cognitive delay
Enterovirus	11 mo	Male	2010	4	10	Postictal, responding to painful stimuli	Yes	Seizure disorder
Enterovirus	14 mo	Female	2006	4	272	Tonic seizure, intubated	Yes	Healthy

RBC indicates red blood cell.

PL ?

Antibiotique et antiviral ?

Yield of emergent neuroimaging in children with new-onset seizure and status epilepticus^{†*}



Todd W. Lyons^{a,*}, Kara B. Johnson^b, Kenneth A. Michelson^a, Lis Tobias Loddenkemper^c, Sanjay P. Prabhu^d, Amir A. Kimia^a

^aDivision of Emergency Medicine, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, United States

^bDuke University Hospital, Duke University School of Medicine, Durham, NC, United States

^cDepartment of Neurology, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, United States

^dDepartment of Radiology, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, United States

177 enfants – 1er episode
- EME

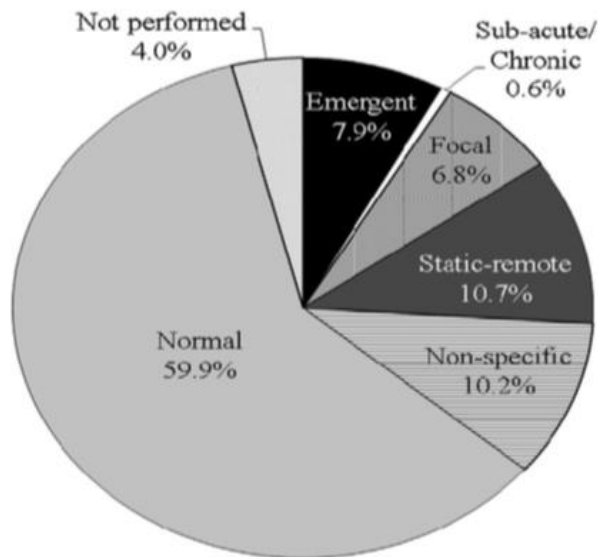


Fig. 2. Classification of neuroimaging findings.

Findings	N	Evident on CT scan	Evident on MRI
Intra-cranial hemorrhage	3	3/3	2/2
Cerebral edema with hypoxic injury	2	2/2	1/1
ADEM	2	0/2	2/2
Cerebellar edema	2	2/2	2/2
Meningoencephalitis	1	0/1	1/1
Sinus venous thrombosis with venous stroke, meningitis, cerebritis	1	1/1	1/1
Ischemic strokes	1	0/1	1/1
Encephalitis	1	1/1	1/1
Intracranial abscess	1	1/1	1/1
Intracranial cyst with mass effect	1	1/1	1/1

Anomalies retrouvées

- Antiépileptique bas = 32%
- Anomalies électrolytes = 6%
- Anomalies du métabolisme = 4%

PL ?

Antibiothérapie probabiliste ?

Antiviral probabiliste ?

Table 3. Recommendations for diagnostic evaluation of child presenting in status epilepticus

New-onset status epilepticus	Status in known epilepsy patients
Always recommended:	Always recommended:
Electrolytes	AED levels
EEG	
CT/MRI	
If clinical suspicion:	Consider:
Urine toxicology	Electrolytes
Genetic/metabolic testing	EEG
Lumbar puncture ^o	Genetic testing
	CT/MRI
Add if febrile:	Consider if febrile:
CBC	CBC
Lumbar puncture ^o	Lumbar puncture
If refractory or persistent encephalopathy:	If refractory or persistent encephalopathy:
Continuous video EEG	Continuous video EEG

4- Prise en charge médicamenteuse anti- épileptique

Traitement non spécifique

ACSOS : (Agressions cérébrales secondaires d'origine systémique)

- Saturation, FC, TA, Température
- Glycémie – Dextro toutes les 30 minutes
- Natrémie, Calcémie, ph

Traitement étiologique : Quid de ATB et antiviral ?

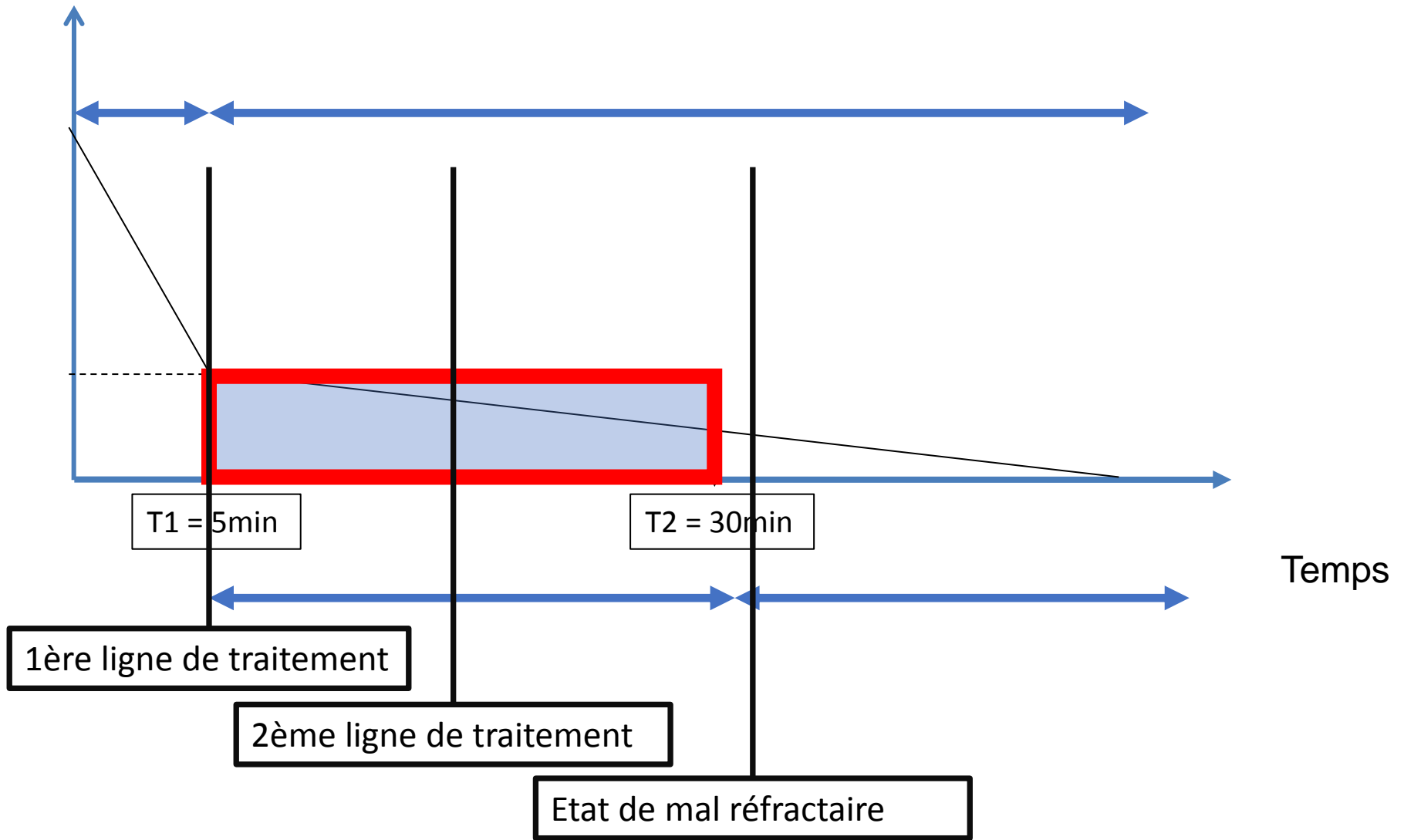
Intubation :

- Pas sur le Glasgow++++ car confusion post critique
- Défaillance respiratoire hémodynamique persistante
- Etiologie : HTIC
- 3ème ligne de traitement

Traitement antiépileptique

Crise d'épilepsie

Etat de mal epileptique



1^{ère} ligne de traitement : benzodiazepines

Benzodiazépines en 1^{ère} ligne de traitement : permettent de faire céder 80% des crises

(De Negri, Ped Drugs, 2001)



A COMPARISON OF LORAZEPAM, DIAZEPAM, AND PLACEBO FOR THE TREATMENT OF OUT-OF-HOSPITAL STATUS EPILEPTICUS

BRIAN K. ALLDREDGE, PHARM.D., ALAN M. GELB, M.D., S. MARSHAL ISAACS, M.D., MEGAN D. CORRY, E.M.T.-P., M.A., FAITH ALLEN, M.D., SUEKAY ULRICH, R.N., M.S., MILDRED D. GOTTWALD, PHARM.D., NELDA O'NEIL, R.N., M.S.N., JOHN M. NEUHAUS, PH.D., MARK R. SEGAL, PH.D., AND DANIEL H. LOWENSTEIN, M.D.

Discussion sur :

- quelle molécule ?
- quelle voie ?
- quelle dose ?

Benzodiazépines

	Diazepam (Valium)	Lorazepam (Temesta)	Clonazepam (Rivotril)	Midazolam (Buccolam - Hypnovel)
Délai d'action	Quelques min	Quelques min	Quelques min	Quelques min
T _{max}	30-60 min	4h	1-4 h	30 min
½ vie	30-40 h	10-20 h	20-60 h	1.5-2.5 h
Modalités	IR/IV	IM/IV/PO	IV/PO	IV/IM/IB/IN/IR

Chez l'enfant la difficulté de voie d'abord IV est UN VRAI PROBLEME

Quelle molécule ?

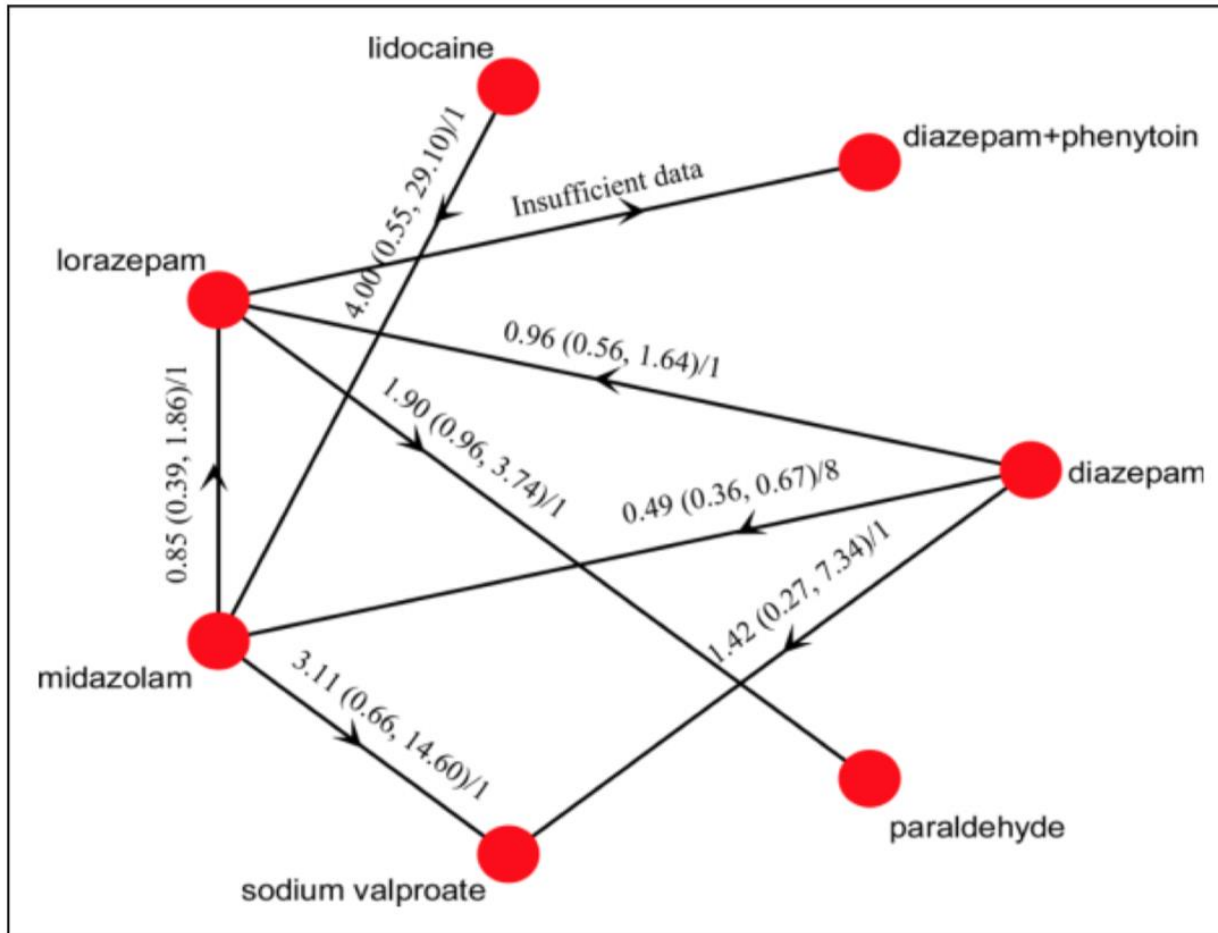


Figure 2. The results of pairwise meta-analysis regarding seizure cessation.

Quelle voie ?

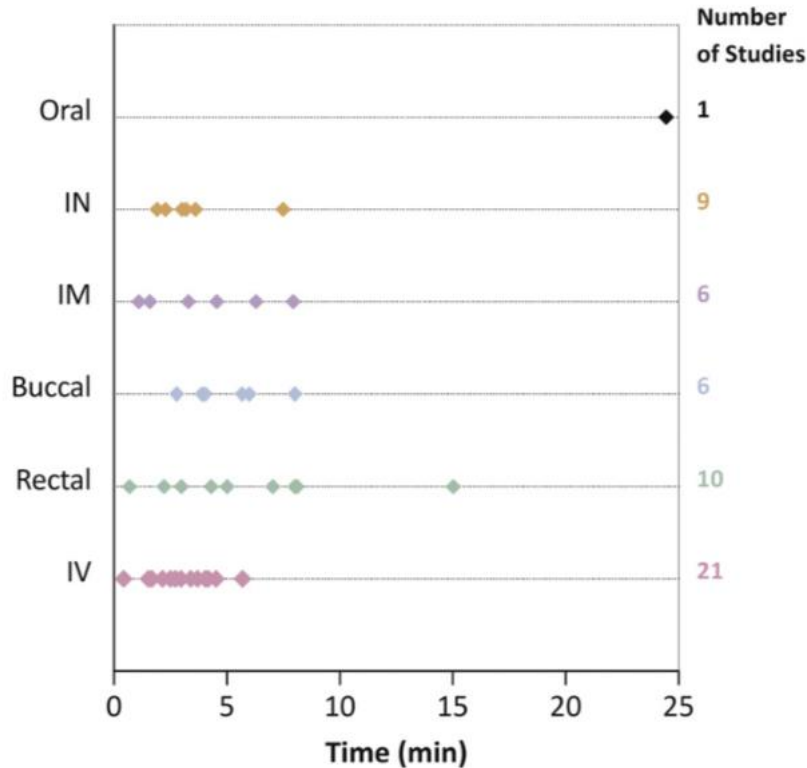
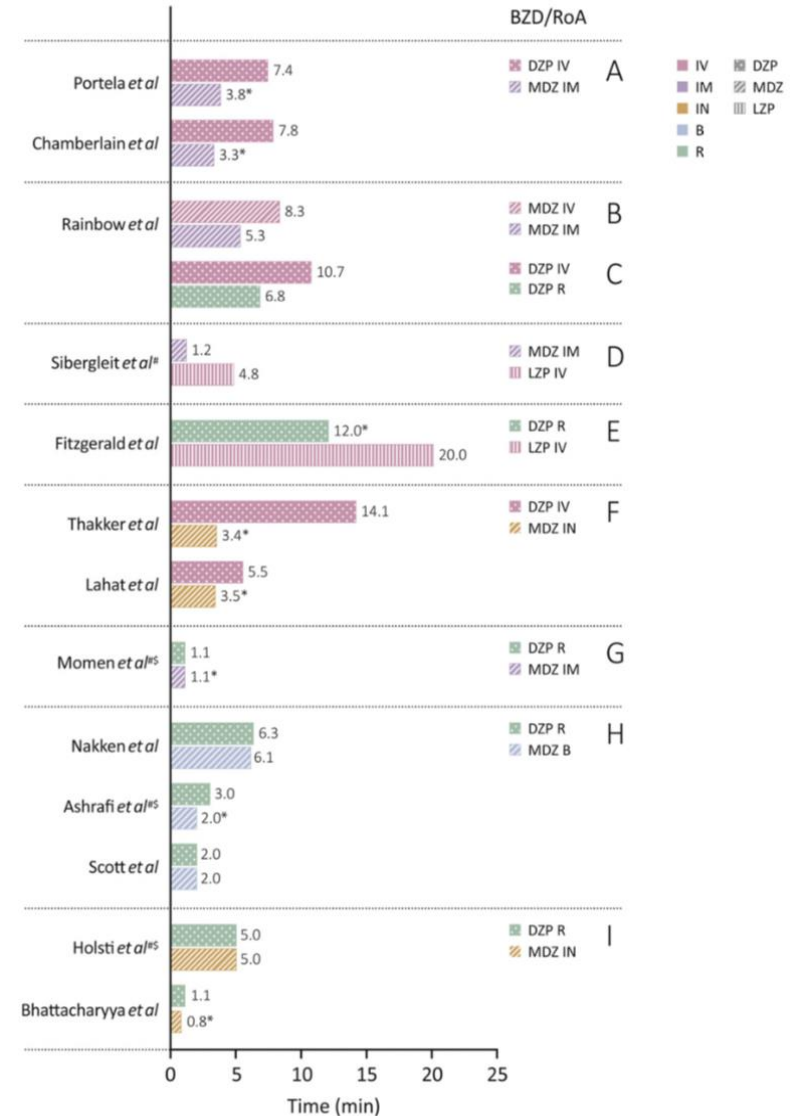


Fig. 3. Average time to seizure termination following benzodiazepine treatment for seizure emergencies. Average time to seizure termination following BZD administration, as reported in 33 studies. The Y-axis displays the route of administration, and the X-axis displays the termination time in minutes. Diamonds indicate the values reported in each study; the number of studies is detailed at the right.



Haut, Epilepsy and behavior, 2016

Quelle voie ?

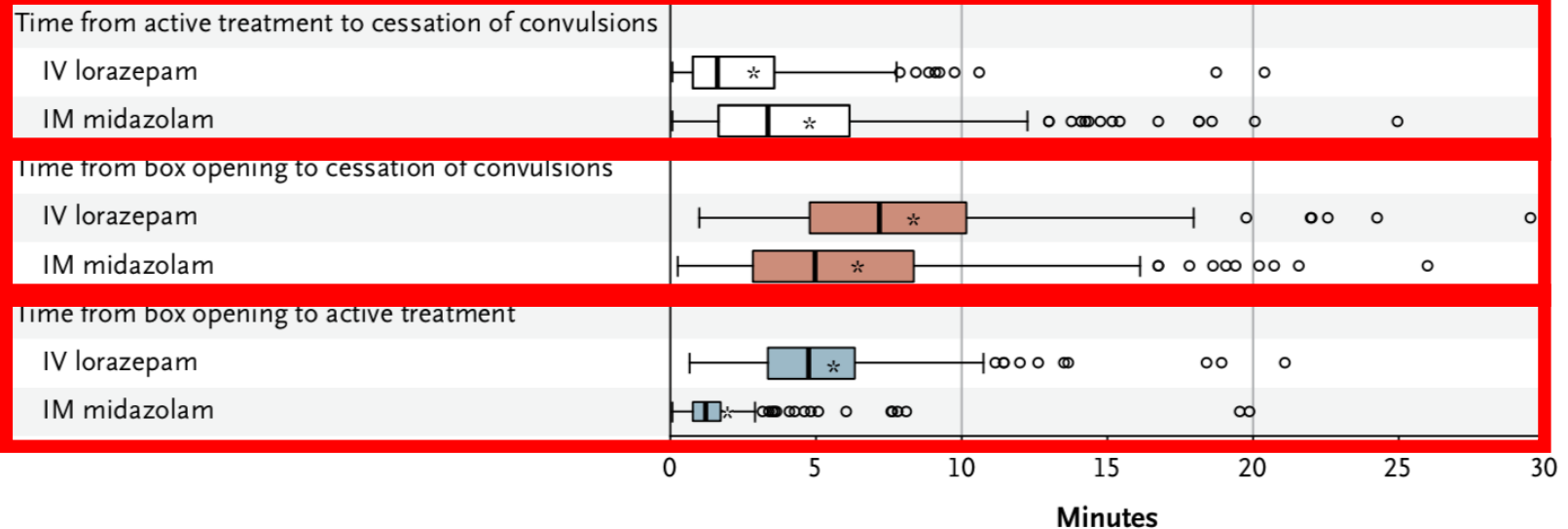


Figure 3. Intervals between Active Treatment and Cessation of Convulsions, Box Opening and Cessation of Convulsions, and Box Opening and Active Treatment.

Clonazepam – vive la France !



Pharmacotherapy for Status Epilepticus

Drug 2015

Eugen Trinka^{1,3,4} · Julia Höfler^{1,3} · Markus Leitinger^{1,3} · Francesco Brigo²

**Niveau de preuve très limité pour le Clonazépam à la phase précoce
Pas d'étude contrôlée chez l'enfant**



Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society Glauser T, *Epilepsy Currents* 2016

**Lorazepam IV et Diazepam IV sont équivalents (Grade A)
Midazolam IR, IM, Nasale et buccale sont probablement équivalents (Grade B)
Pas de recommandation pour le Clonazepam**

**Treatment of Generalized Convulsive Status Epilepticus
in Pediatric Patients** *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015

Elizabeth L. Alford, PharmD,^{1,2} James W. Wheless, MD,^{3,4,5} and Stephanie J. Phelps, PharmD^{1,2,3}

Aucune recommandation pour le Clonazépam

Clonazepam – vive la France !



- Pas d'AMM pour le Lorazepam
- Molécule la plus proche
- Une seule étude datant de 1980....efficace pour 17 enfants

*Congdon PJ et al, Epilepsia,
1980*

Benzodiazepines

Peu importe la molécule - Peu importe la voie - **Mais le plus vite possible**

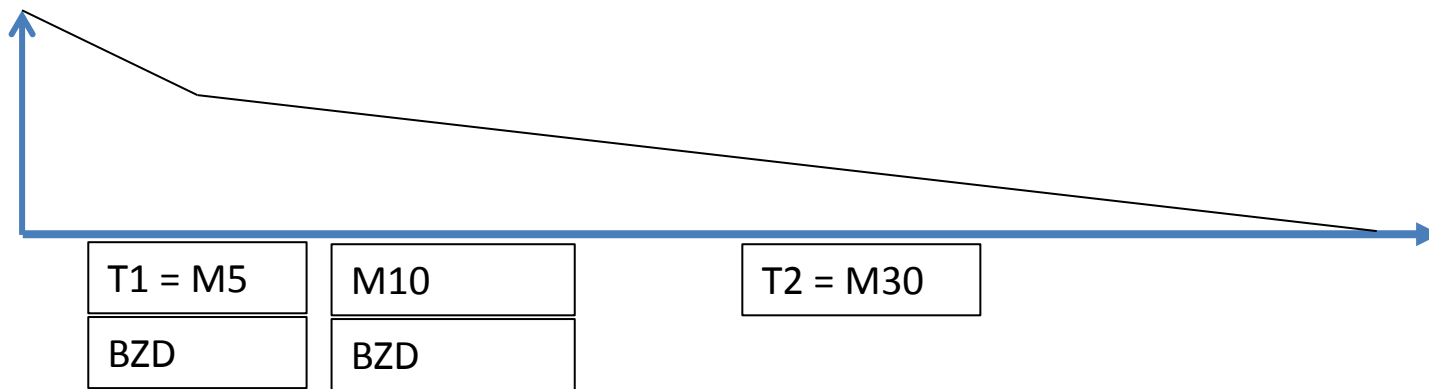
M0 : ACSOS dont dextro+++

M5 : 1^{ère} injection

- Clonazepam en IVD à 0.015 mg/kg
- OU Diazepam en IR à 0.5 mg/kg (max = 10 mg)
- OU Midazolam en VB à 0,3 mg.kg (max= 10 mg)

Pose d'une voie veineuse (IO si besoin)

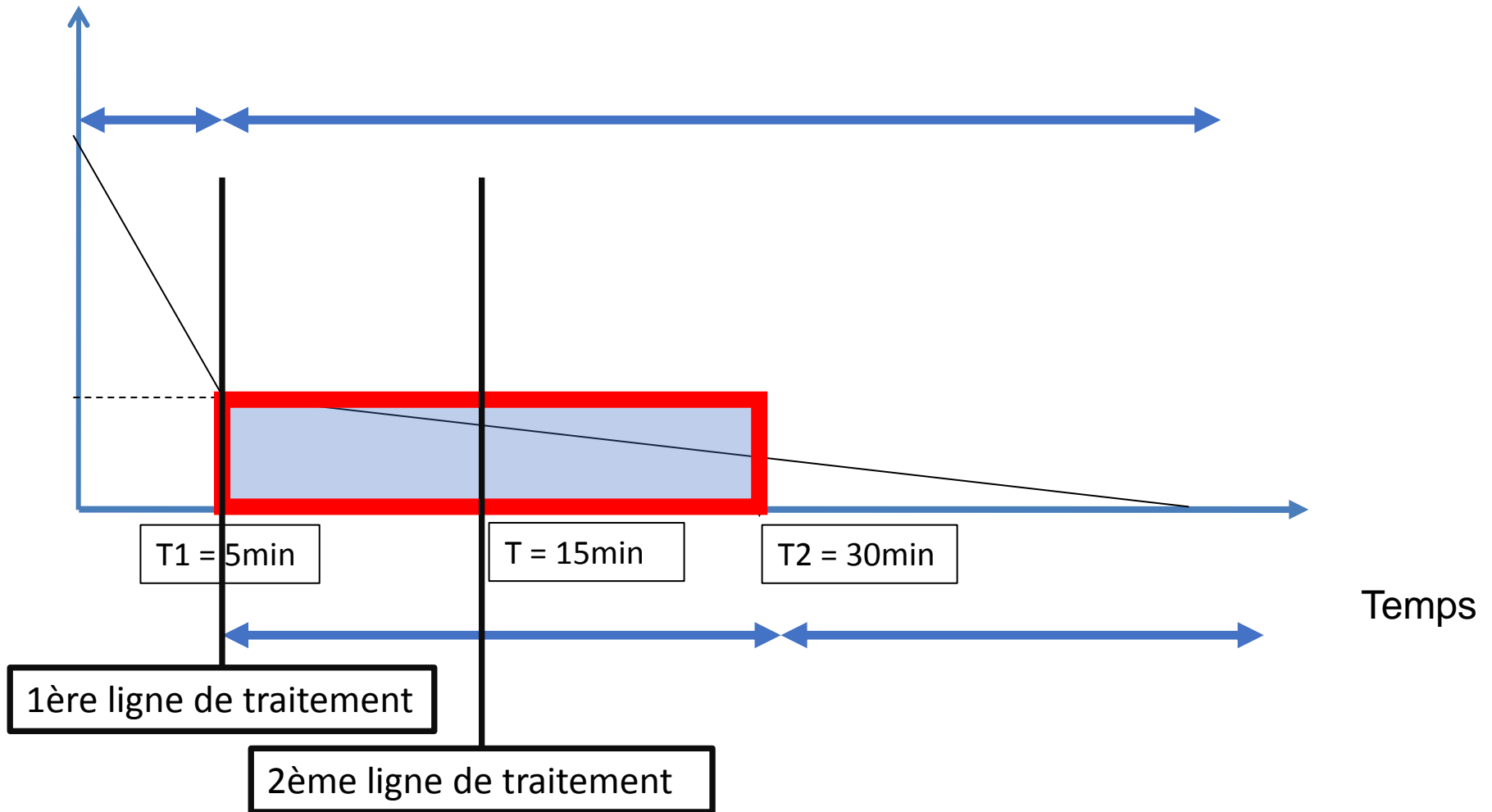
M10 : Injection de clonazepam si persistance 5 minutes après (A discuter si midazolam)



Traitement antiépileptique

Crise d'épilepsie

Etat de mal epileptique



2eme ligne de traitement

- Délai d'action court avec durée d'action plus longue
- Cible pharmacologique différente (Pas GABA!)
- Pas d'essai clinique pédiatrique à ce jour. Mais en cours

4 molécules principales :

- Phénytoïne : Dilantin
- Acide valproïque : Depakine
- Levetiracetam : Keppra
- Phénobarbital : Gardenal

Récepteurs aux neurotransmetteurs

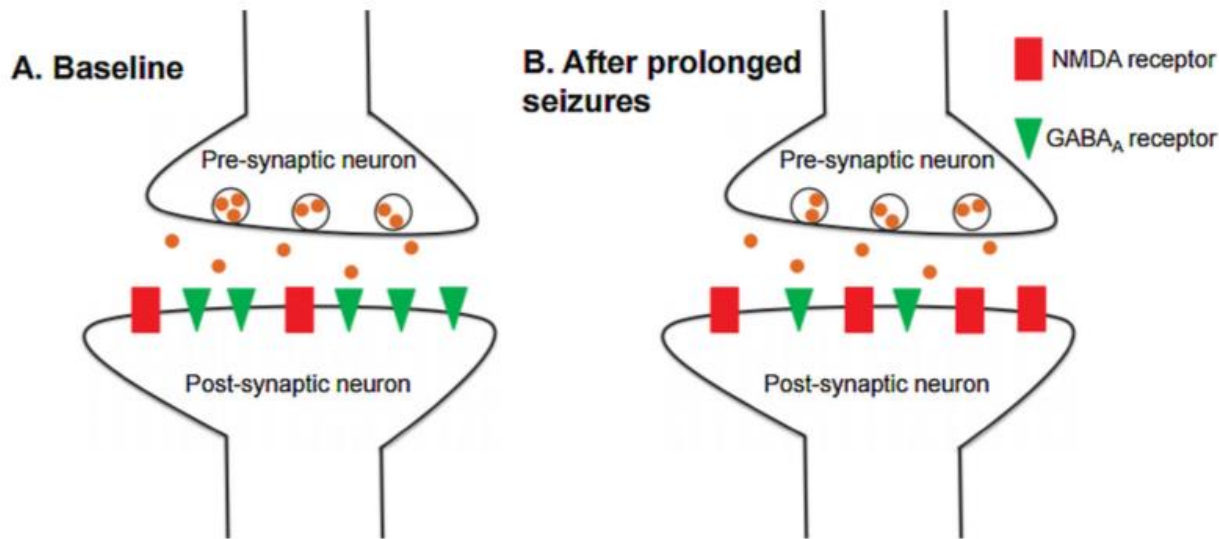


Fig. 1. Changes in neurotransmitter receptor concentrations at baseline and during prolonged seizures. A. At baseline, GABA (inhibitory) neurotransmission predominates over NMDA (excitatory) neurotransmission. B. During seizures, GABA receptors are internalized and NMDA receptors accumulate in the postsynaptic membrane. These changes favor self-sustaining seizures and resistance to antiepileptic drugs with a GABAergic mechanism, like benzodiazepines. **Legend:** GABA: Gamma-amino-butyric acid. NMDA: N-methyl-D-aspartate.

Benzodiazepine : Agissent sur les receptor GABA. --→ plus tardivement mis, moins efficace

2eme ligne de traitement

Urgent Control Therapy/Second Therapy Phase Medications

Phenytoin OR Fosphenytoin	20 mg/kg IV, may give additional 5–10 mg/kg 20 mg PE/kg IV, may give additional 5–10 PE/kg	Hypotension Arrhythmias Purple glove syndrome	Phenytoin is only compatible in saline and the IV contains propylene glycol. Fosphenytoin is compatible in saline, dextrose, and lactated ringers solutions.
Levetiracetam	20–60 mg/kg IV	Aggression	Minimal drug interactions, not hepatically metabolized.
Phenobarbital	15–20 mg/kg IV, may give an additional 5–10 mg/kg	Hypotension Respiratory depression	IV contains propylene glycol.
Valproic acid	20–40 mg/kg IV, may give an additional 20 mg/kg	Hyperammonemia Pancreatitis Thrombocytopenia Hepatotoxicity	May be a preferred agent in patients with generalized epilepsy. Avoid if possible hepatic dysfunction, metabolic disease, <2 years old with unknown etiology, pancreatitis, or thrombocytopenia.

DILANTIN

- A éviter dans les états de mal myocloniques
- Variabilité PK, monitoring indispensable
- Attention à la tolérance hémodynamique

- Attention à l'épileptique connu

2eme ligne de traitement

Urgent Control Therapy / Second Therapy Phase Medications

Phenytoin OR Fosphenytoin	20 mg/kg IV, may give additional 5–10 mg/kg 20 mg PE/kg IV, may give additional 5–10 PE/kg	Hypotension Arrhythmias Purple glove syndrome	Phenytoin is only compatible in saline and the IV contains propylene glycol. Fosphenytoin is compatible in saline, dextrose, and lactated ringers solutions.
Levetiracetam	20–60 mg/kg IV	Aggression	Minimal drug interactions, not hepatically metabolized.
Phenobarbital	15–20 mg/kg IV, may give an additional 5–10 mg/kg	Hypotension Respiratory depression	IV contains propylene glycol.
Valproic acid	20–40 mg/kg IV, may give an additional 20 mg/kg	Hyperammonemia Pancreatitis Thrombocytopenia Hepatotoxicity	May be a preferred agent in patients with generalized epilepsy. Avoid if possible hepatic dysfunction, metabolic disease, <2 years old with unknown etiology, pancreatitis, or thrombocytopenia.

GARDENAL

- Très utilisé en néonatalogie
- Effet dépresseur respiratoire limitant son utilisation après les BZD

2eme ligne de traitement

Urgent Control Therapy /Second Therapy Phase Medications

Phenytoin OR Fosphenytoin	20 mg/kg IV, may give additional 5–10 mg/kg 20 mg PE/kg IV, may give additional 5–10 PE/kg	Hypotension Arrhythmias Purple glove syndrome	Phenytoin is only compatible in saline and the IV contains propylene glycol. Fosphenytoin is compatible in saline, dextrose, and lactated ringers solutions.
Levetiracetam	20–60 mg/kg IV	Aggression	Minimal drug interactions, not hepatically metabolized.
Phenobarbital	15–20 mg/kg IV, may give an additional 5–10 mg/kg	Hypotension Respiratory depression	IV contains propylene glycol.
Valproic acid	20–40 mg/kg IV, may give an additional 20 mg/kg	Hyperammonemia Pancreatitis Thrombocytopenia Hepatotoxicity	May be a preferred agent in patients with generalized epilepsy. Avoid if possible hepatic dysfunction, metabolic disease, <2 years old with unknown etiology, pancreatitis, or thrombocytopenia.

DEPAKINE

- A éviter dans les suspicions de cytopathies mitochondriales
Donc pas avant 2 ans si étiologie inconnue.
- Insuffisance hépatique, pancréatite, thrombocytopénie

2eme ligne de traitement

Urgent Control Therapy / Second Therapy Phase Medications

Phenytoin OR Fosphenytoin	20 mg/kg IV, may give additional 5–10 mg/kg 20 mg PE/kg IV, may give additional 5–10 PE/kg	Hypotension Arrhythmias Purple glove syndrome	Phenytoin is only compatible in saline and the IV contains propylene glycol. Fosphenytoin is compatible in saline, dextrose, and lactated ringers solutions.
Levetiracetam	20–60 mg/kg IV	Aggression	Minimal drug interactions, not hepatically metabolized.
Phenobarbital	15–20 mg/kg IV, may give an additional 5–10 mg/kg	Hypotension Respiratory depression	IV contains propylene glycol.
Valproic acid	20–40 mg/kg IV, may give an additional 20 mg/kg	Hyperammonemia Pancreatitis Thrombocytopenia Hepatotoxicity	May be a preferred agent in patients with generalized epilepsy. Avoid if possible hepatic dysfunction, metabolic disease, <2 years old with unknown etiology, pancreatitis, or thrombocytopenia.

KEPPRA

- Plusieurs essais cliniques en cours
- A suivre ...

2eme ligne de traitement : en pratique

Choix d'un des 4 antiépileptiques

Phénytoïne le plus fréquent

Si épileptique connu : avis neurologue

Rapprochement réanimation et neurologie

Si persistance après 20 à 30 minutes (Soit M35-M45) : Etat de mal réfractaire.

Prise en charge réanimatoire

3ème ligne de traitement

Nonanesthetic Agents

Drug	Dose	Comments
Phenobarbital	20-30 mg/kg IV	Beware respiratory depression, increased risk of sedation and hypotension if given with benzodiazepines
Valproic acid	20-60 mg/kg IV	Minimal sedation, contraindicated with liver dysfunction, beware underlying inborn errors of metabolism
Levetiracetam	20-60 mg/kg IV	Minimal sedation, minimal drug-drug interactions, fewer data regarding efficacy in RSE
Topiramate	3-10 mg/kg/d pNG	No intravenous form, given as add-on agent for RSE, may have neuroprotective effect
Lacosamide	Presently unknown single case reports of 300 mg enterally and 200 mg IV	Intravenous form available, only case report evidence of efficacy in status epilepticus

Intravenous Anesthetic Agents

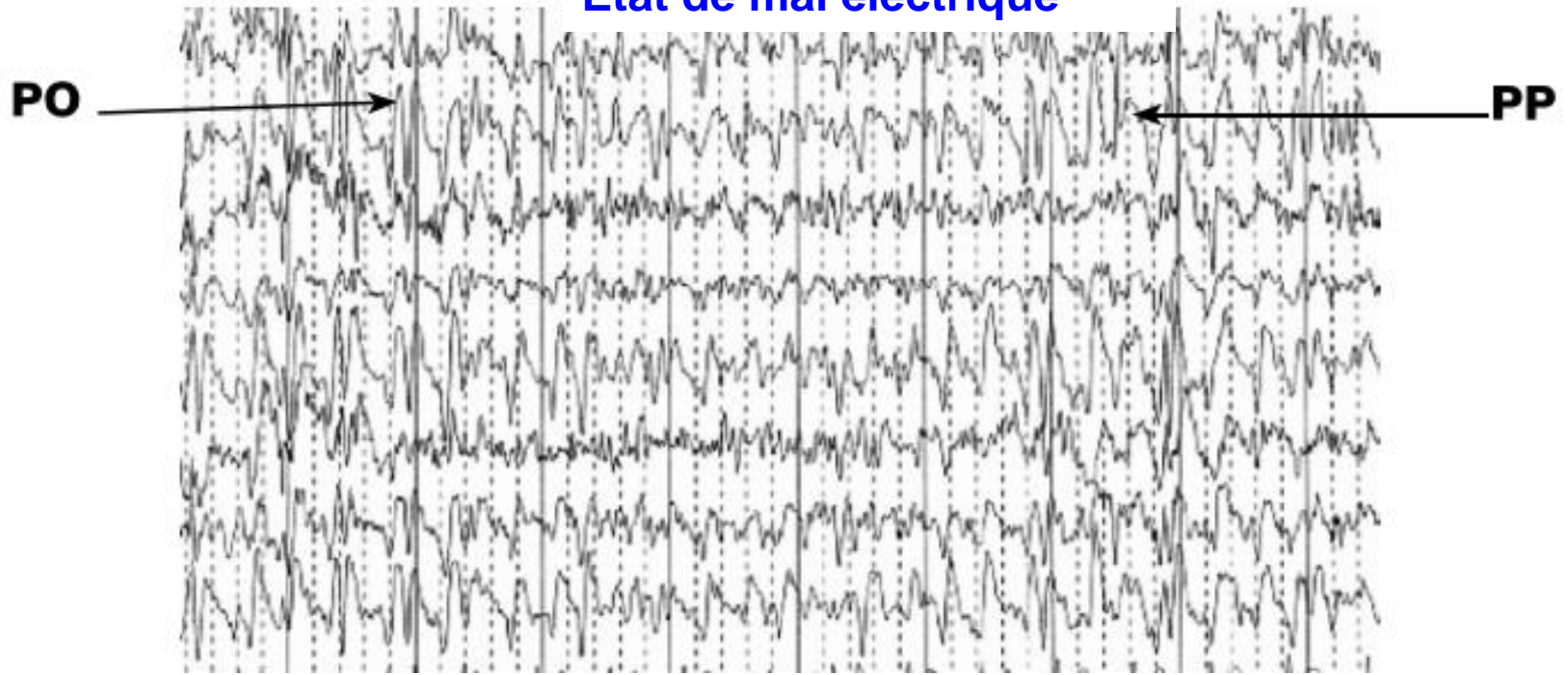
Drug	Loading Dose	Initial Infusion	Continuous Infusion Range	Maximums	Comments
Pentobarbital	5 mg/kg boluses	1 mg/kg/h	0.5-10 mg/kg/h	Max bolus rate 25-50 mg/min	Beware hypotension, decreased contractility, immunosuppression
Midazolam	0.2-0.4 mg/kg boluses	0.1 mg/kg/h	0.05-2.9 mg/kg/h	Max load 2 mg/kg	Rapid effect but frequent seizure recurrence (often electrographic)
Propofol	1-2 mg/kg boluses	2 mg/kg/h	1-15 mg/kg/h	Max load 10 mg/kg; do not exceed 5 mg/kg/h infusion for >48 h	Not recommended for use in children given risk of propofol infusion syndrome

IV: intravenous; NG: nasogastric tube

Etat de mal réfractaire, en pratique

En réanimation
Sous ventilation artificielle
EEG continu fortement
recommandé

Etat de mal électrique



Tracés post-thérapeutiques (rythmes rapides / suppression Burst)



Etat de mal réfractaire, en pratique

En réanimation
Sous ventilation artificielle
EEG continu fortement
recommandé

Une question « d'école », « d'habitude »
Mais ne pas se priver de l'ensemble de l'arsenal

En lien avec un neurologue

Exemple de protocoles

TOUJOURS:

- A-B-C

- Recherche et traitement d'une cause suspectée :

- dextro et prise en charge d'une hypoglycémie
- Si fièvre : Ceftriaxone +/- zovirax +/- traitement antipaludéen

Lutte contre les facteurs d'agressions cérébrales :

- Hypoxie
- Fièvre
- Hypo ou hypertension
- Hypo ou hyperglycémie

Pas d'urgence à intuber

Puis, bilan étiologique:

- *Métabolique* : Iono, créat, urée, ASAT/ALAT, gly, Ca, ammoniémie, lactate, magnésémie
- *Imagerie cérébrale* (à discuter si ATCD d'épilepsie)
- *Toxique / CO en fonction du contexte*
- *Bilan infectieux +/- PL +/- frottis goutte épaisse +/- Lyme*
- *Dosage antiépileptique*

TRAITEMENT MEDICAMENTEUX

(M = minutes depuis le début de la crise)

- **M5** : *Clonazepam (Rivotril) IV*: 0.015 mg.kg (max = 1.5 mg)
OU *Diazepam (Valium) IR*: 0.5 mg.kg(max = 10 mg)
OU *Midazolam (Buccolam) IB* : 0,3 mg.kg (max = 10 mg)

- **M10**: Si persistance au bout de 5 minutes:
2eme injection de Clonazepam à la même dose

-**M15**: Si persistance au bout de 5 minutes:
2eme ligne de traitement :

- *Phénytoïne* (20 mg/kg sur 20 min)
- ou *Gardenal* (15 mg/kg sur 15 min)

---- > *Nécessite la prise en charge dans un centre spécialisé et à proximité d'une réanimation*

- **M35- 45** : Si persistance après 20/30 minutes de traitement :

-→ 3ème ligne : *discussion d'un autre antiépileptique ET anesthésiant*

---- > *Nécessite la prise en en charge en réanimation*

Crise convulsive engageant le pronostic vital à court terme de plus de 5 minutes

Epileptique connu
- Protocole personnalisé

Menace vitale
- Pose VVP

Benzodiazépines

5 min

Présence de VVP
Clonazepam 0.015 mg/kg
IVL 3 min
max 1 mg

Absence de VVP
Diazépam 0.5 mg/kg
IR
Max 10 mg

Cas particulier des crises prises en charge à plus de 30 min:
Associer d'emblée BZD + Phénytoïne
Et appel du réanimateur

Benzodiazépines
Répéter l'administration avec les mêmes modalités

10 min

Pose VVP

Si CI à la phénytoïne

Gardénil
15 mg/kg IVL 15 min

Phénytoïne
20 mg/kg IVL 20 min

15 min

Contact Réanimation

Intubation
« repoussée »

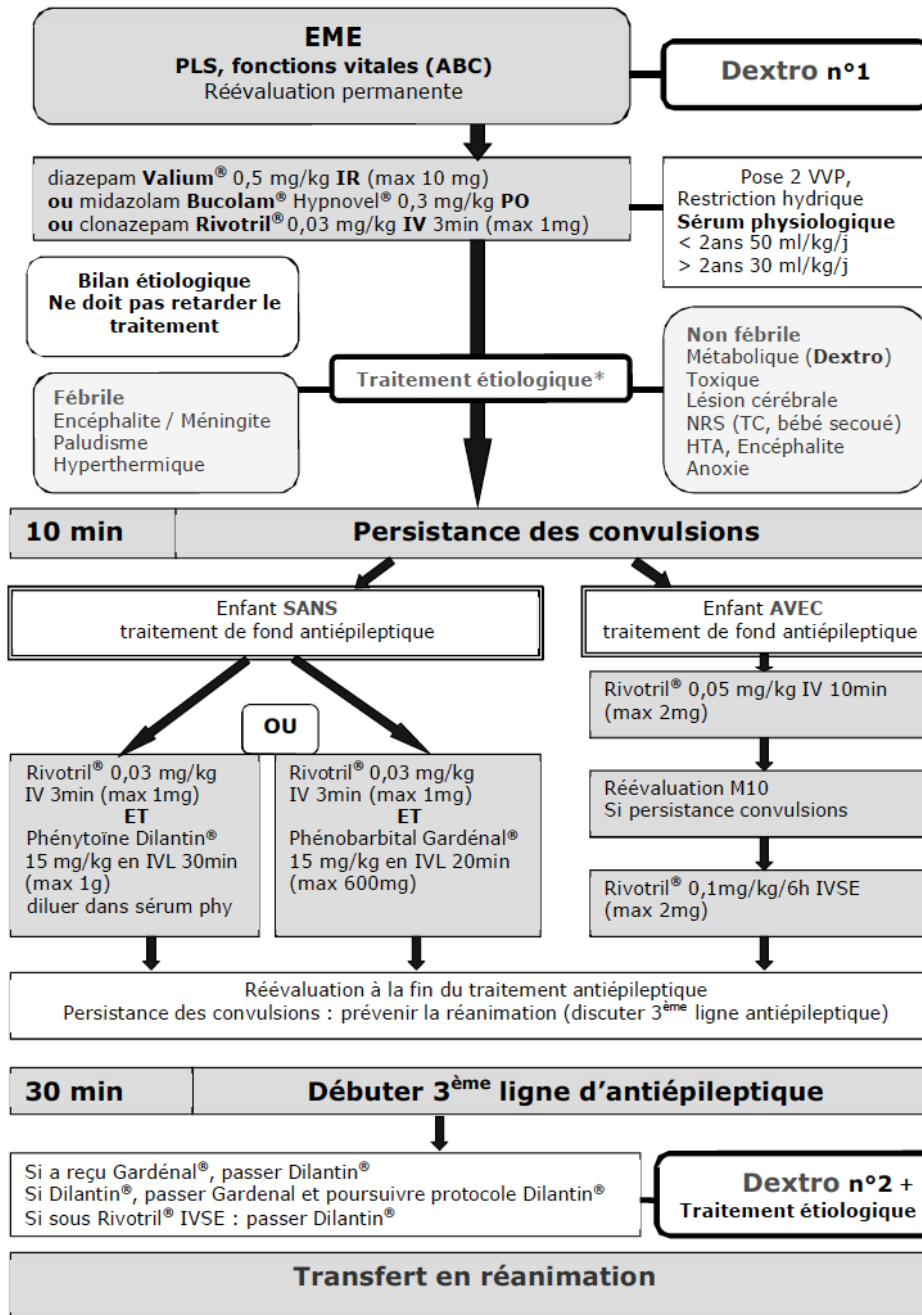
Admission en réanimation
Midazolam IVC à forte dose 1mg/kg/h

35 min

Pas de Propofol

ÉTAT de MAL EPILEPTIQUE

Protocole Neuro – 2013 - C. ARNAUD – N. de SUREMAIN – MAJ/Août 2014 – Validation T. BILLETTE





Recommandations Formalisées d'Experts

Prise en charge des états de mal épileptiques en préhospitalier, en structure d'urgence et en réanimation dans les 48 premières heures

(A l'exclusion du nouveau-né et du nourrisson)

SRLF - SFMU

Société de réanimation de langue française
Société française de médecine d'urgence

en collaboration avec le GFRUP

Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques

Management of status epilepticus in the prehospital setting, in the emergency department and in intensive care unit

(Newborns except)

Message clés

1- Il faut faire céder une crise d'épilepsie qui se prolonge

2- L'état de mal épileptique TCG est défini par une crise qui dure plus de 5 minutes.

3- Il faut administrer une benzodiazépine le plus rapidement possible :

- Ne pas perdre de temps à poser une voie veineuse

4- Protocole avec neurologue – réanimateur – urgentiste :

- 2^{ème} ligne de traitement
- 3^{ème} ligne de traitement
- Prise en charge des patients épileptiques

5- ACSOS dont le dextro+++