
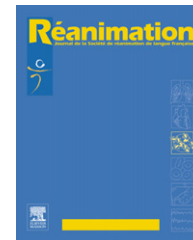




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



RAPPORTS D'EXPERTS

Champ 7 - prise en charge de l'état de mal tonico-clonique généralisé : stratégies thérapeutiques[☆]

Management of convulsive status epilepticus: therapeutic strategies

B. Clair^{a,*}, S. Demeret^b, S. Dupont^c, K. Tazarourte^{d,e}

^a Service de réanimation medico-chirurgicale, hôpital Raymond-Poincaré, 104, boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France

^b Service de réanimation neurologique, neurologie-1, clinique neurologique, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

^c Unité d'épileptologie, neurologie-1, clinique neurologique, hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris, France

^d SAMU 77, hôpital Marc-Jacquet, France

^e Hôpital de Melun, France

Disponible sur Internet le 9 octobre 2008

MOTS CLÉS

État de mal tonico-clonique ;
Thérapeutique ;
Benzodiazépines ;
(Fos) phénytoïne ;
Phénobarbital ;
Urgence

Résumé La persistance d'un état de mal généralisé tonico-clonique expose à des complications neuronales et systémiques de gravité croissante et est un facteur de pharmacorésistance reconnu. Le traitement antiépileptique doit donc être adapté à cette urgence et être très rapidement efficace, sans, toutefois, d'effets secondaires dépressifs neurologiques, cardiovasculaires ou respiratoires trop importants. La stratégie antiépileptique proposée lors de cette conférence d'experts répond à ces exigences et aux données publiées de la littérature qui restent malheureusement parcellaires. Le traitement initial dépendra de la durée des convulsions au moment de la prise en charge : inférieure à 30 min, une monothérapie par benzodiazépine apparaît nécessaire et suffisante ; en l'absence du lorazépam non disponible en France, le clonazépam de pharmacocinétique assez proche est à utiliser préférentiellement ; au-delà de 30 min, une association benzodiazépine et antiépileptique de longue durée d'action, phénobarbital ou (fos) phénytoïne, reste indiquée ; le choix entre phénobarbital et (fos) phénytoïne repose sur leurs contre-indications respectives et sur les circonstances de survenue de l'état de mal. La persistance des crises 20 min après le début de la perfusion de phénobarbital ou 30 min après le début de la perfusion de (fos) phénytoïne traduit l'échec du traitement initial

[☆] Conférence formalisée d'experts : état de mal épileptique.

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : bernard.clair@rpc.aphp.fr (B. Clair), sophie.demeret@psl.aphp.fr (S. Demeret), sophie.dupont@psl.aphp.fr (S. Dupont), karim.tazarourte@ch-melun.fr (K. Tazarourte).

et impose une seconde ligne thérapeutique immédiate. Ce second traitement peut faire appel à l'antiépileptique de longue durée d'action non encore utilisé si les convulsions durent depuis moins d'une heure, qu'il n'est pas suspecté de lésion cérébrale aiguë et qu'il n'y a pas de facteur systémique d'agression cérébrale associé. Sinon l'emploi de médicaments anesthésiques est d'emblée requis.

© 2008 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société de réanimation de langue française.

KEYWORDS

Tonic-clonic status epilepticus;
Benzodiazepines;
(Fos) phenytoin;
Phenobarbital;
Emergency

Summary The prolongation of generalized tonic-clonic status epilepticus increases the risk of neuronal damage and systemic complications. It is also a recognised contributing factor to drug-resistance. Thus, the expected quality of anticonvulsive drug to choose in this situation is its rapid therapeutic effect, without resulting in severe neurological, cardiovascular or respiratory side-effects. The anticonvulsive strategy proposed here takes into account these necessities as well as published data which remain limited on many aspects, however. For the initial treatment, it is necessary to take into account the seizure duration until medical intervention. If less than 30 min, a monotherapy with benzodiazepine seems necessary and initially sufficient. In the absence of lorazepam, which is unavailable in France, clonazepam is the alternative choice since possessing similar pharmacokinetics. Beyond 30 min, a combination of benzodiazepine and long-lasting anticonvulsive drug - phenobarbital or fosphenytoin - is indicated. The choice between both drugs depends on their respective contra-indications and the medical history of the status epilepticus. The persistence of seizures beyond 20 min after beginning phenobarbital infusion or 30 min after fosphenytoin infusion corresponds to a failure of the initial treatment and requires an immediate second-line therapy. This may be a long-lasting anticonvulsive drug, providing seizures have been present for less than one hour, with no suspicion of acute cerebral injury or any associated systemic factor of cerebral aggression. If not, anaesthetic drugs are immediately required.

© 2008 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société de réanimation de langue française.

Le pronostic des états de mal épileptiques (EME) est largement dépendant de leurs causes, mais différents travaux expérimentaux et cliniques mettent en évidence l'importance de la durée des crises, soulignant le rôle bénéfique que pourrait avoir un traitement anti-épileptique précoce et bien conduit.

Au début des années 1990, les modalités de prise en charge des EME étaient très disparates et souvent inappropriées. Il est apparu indispensable d'établir des protocoles thérapeutiques précis pour améliorer les pratiques. C'est dans ce contexte, qu'après d'autres, la conférence de consensus organisée par la SRLF en 1995 [1] a proposé un schéma chronologique gradué de traitement des états de mal tonico-cloniques généralisés :

- dans un premier temps (0–30 min après le début de la prise en charge) : association par voie veineuse d'une benzodiazépine, diazépam ou clonazépam et d'un médicament antiépileptique (MAE) d'action prolongée, phénytoïne ou phénobarbital ;
- en cas d'échec du traitement de première ligne (30–50 min) : administration d'un complément de dose du MAE d'action prolongée déjà utilisé ;
- au-delà, la persistance de l'EME le définissant comme réfractaire, essai du deuxième MAE d'action prolongée non encore employé ou recours immédiat à une anesthésie générale.

Bien qu'aucun essai thérapeutique ou nouveaux médicaments n'aient amené à remettre radicalement en cause ce protocole, il apparaît évident qu'il ne constitue pas le traitement idéal, parfaitement toléré et efficace en

toutes circonstances et que des questions continuent à se poser :

- est-il applicable en tout lieu ?
- est-il adapté à tous les contextes étiologiques ?
- convient-il au stade précoce de prise en charge d'un état de mal tonico-clonique généralisé ?
- quelle est la stratégie thérapeutique la plus efficace après échec du traitement de première intention ? Ce, afin d'éviter la prolongation de l'EME avec ses conséquences connues de résistance croissante aux MAE et de lésions neuronales induites potentiellement irréversibles.

Traitements antiépileptiques de l'état de mal tonico-clonique généralisé

Les MAE adaptés au traitement des états de mal tonico-cloniques généralisés doivent posséder des caractéristiques pharmacologiques garantissant une action rapide et suffisamment prolongée. Ce point abordé dans un autre champ constitue un premier critère de choix des médicaments utilisés. Néanmoins, ce sont les résultats en termes d'efficacité et de tolérance dans les études expérimentales et surtout cliniques qui fournissent les arguments les plus forts pour déterminer la thérapeutique optimale.

Quatre catégories d'antiépileptiques ont été utilisées dans les états de mal tonico-cloniques généralisés : benzodiazépines, phénytoïne, phénobarbital et valproate de sodium. Le lorazépam est maintenant devenu la benzodiazépine de référence dans certains pays, mais il reste indisponible en France à ce jour, sauf procédure d'ATU.

Données d'efficacité

Traitements de première intention

La nécessité d'administrer immédiatement un MAE à tout état de mal tonico-clonique généralisé établi depuis au moins 30 min n'est pas contestée. On a pu cependant se demander si le même principe s'appliquait aux EME pris en charge précocement après seulement 5 à 30 min d'évolution alors qu'à ce stade une terminaison spontanée est possible comme pour une crise généralisée tonico-clonique simple. La confirmation formelle du bien-fondé de cette attitude n'a été obtenue que récemment. Une étude de niveau I [2] a ainsi comparé le lorazépam, le diazépam et un placebo chez 205 patients en état de mal tonico-clonique généralisé (évoluant depuis au moins 5 min) pris en charge en extrahospitalier par des paramédicaux ; le taux de succès évalué à l'arrivée aux urgences montrait un bénéfice significatif des benzodiazépines par rapport au placebo (respectivement 59,1, 42,6 et 21% de succès).

Les études d'efficacité sont de comparaison et d'interprétation difficile compte tenu de l'hétérogénéité des critères d'inclusion (type d'EME, durée des convulsions, populations concernées), des protocoles thérapeutiques (molécules et posologies des antiépileptiques utilisées) et des critères de jugement. Depuis les recommandations de 1995, trois études randomisées ont été publiées : deux larges études randomisées (niveau I), une de plus faible efficacité (niveau II) ; les études plus anciennes sont toutes, sauf une, non contrôlées (niveau V).

Études de niveau I

L'étude de Treiman et al. [3], multicentrique, randomisée, contrôlée en double insu a comparé quatre traitements : lorazépam, phénobarbital, phénytoïne, association phénytoïne et diazépam, dans le traitement de l'état de mal tonico-clonique généralisé (évoluant depuis au moins 10 min et incluant l'état de mal larvé) chez 518 patients. Le taux de succès évalué à 20 min du début de la perfusion était significativement meilleur pour le lorazépam que la phénytoïne seule ; aucune autre différence statistiquement significative n'a été mise en évidence.

L'étude d'Alldredge et al. [2], déjà citée, n'a pas retrouvé de différence significative d'efficacité entre lorazépam et diazépam.

Études de niveau II

Deux études de classe II ont comparé les benzodiazépines entre elles mais en se limitant au diazépam et au lorazépam ; une méta-analyse les associant à l'étude d'Alldredge et al. [2] retrouvait un avantage significatif en faveur du lorazépam [4].

L'étude de Shaner et al. [5], randomisée, contrôlée, sans double insu a comparé une bithérapie associant phénytoïne et diazépam au phénobarbital en monothérapie chez 36 patients présentant des crises continues ou subintrantes depuis plus de 30 min ; le temps de convulsion moyen et la latence médiane d'arrêt des convulsions ont été plus courts dans le groupe phénobarbital.

L'étude de Misra et al. [6] portant sur 68 patients souffrant d'état de mal tonico-clonique généralisé de plus de

10 min, a conclu à une supériorité d'efficacité du valproate de sodium comparé à la phénytoïne, évaluée en fin de perfusion ; mais finalement ce traitement initial n'a permis à lui seul un contrôle de l'EME à 24h que dans moins de 30% des cas sans différence entre les deux médicaments. Cette étude ne comprenait pas d'injection préalable de benzodiazépines, et portait sur un trop faible effectif pour pouvoir établir des conclusions statistiquement significatives [7].

Autres études

Toutes les autres publications sont de niveau V. Elles ont concerné essentiellement les benzodiazépines. L'efficacité du clonazépam y apparaît proche de celle du lorazépam sur des travaux portant sur de petits effectifs [8].

Traitement de deuxième intention

Aucune étude n'a comparé l'efficacité d'une seconde injection de phénytoïne/fosphénytoïne ou phénobarbital (complément de dose ou « switch ») à l'anesthésie générale dans le traitement des états de mal tonico-cloniques généralisés persistants après le traitement de première intention.

Une analyse post-hoc du protocole comparant quatre traitements de première ligne [3] a mis en évidence que lorsque la première ligne avait échoué, les taux de réponses d'une seconde et troisième ligne d'antiépileptique étaient respectivement de 7,3 et 2% [9]. Une seconde étude, menée par Mayer et al., rétrospective, a montré au contraire que sur 26 épisodes d'états de mal tonico-cloniques généralisés résistants au traitement par benzodiazépines et phénytoïne, 3/3 (100%) avaient été traités et contrôlés par un complément de dose de phénytoïne, et 12/23 (46%) avaient arrêté leurs crises après l'administration d'un autre antiépileptique (le plus souvent phénobarbital) [10]. Une des explications possible de ces différences d'efficacité d'une deuxième ligne d'antiépileptique dans ces deux études est la durée de l'état de mal à la prise en charge, plus longue dans l'étude de Treiman et al. (2,8 h) que dans celle de Mayer et al. (1,3 h) : une deuxième ligne de traitement antiépileptique pourrait ainsi s'avérer efficace dans les états de mal moins prolongés [11], les mécanismes de la pharmacorésistance liés à la pérennisation des crises étant moins avancés [9].

Prévention de la récurrence

Aucune étude spécifique n'a réellement porté sur la prévention de la récurrence à court terme de l'état de mal tonico-clonique généralisé. Néanmoins, dans l'étude de Treiman et al. [3], 11% des patients ont présenté une récurrence de l'EME dans les 12 h quel que soit le bras de traitement.

Par ailleurs, il paraît important de souligner qu'il n'existe aucun argument scientifique pour instaurer systématiquement un relais *per os* du MAE d'action prolongée prescrit par voie intraveineuse (IV) en première intention. Le phénobarbital et la phénytoïne *per os* sont de fait des MAE d'ancienne génération avec de multiples effets secondaires en cas de prescription au long cours.

Rôle de la voie d'administration

Des alternatives à la voie IV peuvent être utiles comme premier traitement d'urgence, notamment en pré-hospitalier. Deux études (niveau II) ont rapporté l'efficacité du diazépam intrarectal comparativement à un placebo chez des patients adultes présentant des crises sérielles [12,13]. Un essai (niveau II) a comparé le midazolam en intramusculaire au diazépam IV en pédiatrie sur des EME dont la typologie n'était pas indiquée et n'a retrouvé aucune différence significative [14].

Rôle de la dose administrée

Une proportionnalité entre la dose de diazépam ou phénobarbital administrés et l'effet antiépileptique obtenu a été observée sur des modèles animaux d'EME [15]. Pour le phénobarbital, le phénomène paraît également exister en clinique humaine [16], mais aucune comparaison directe de doses n'a été effectuée. En pratique, les posologies utilisées dans les études contrôlées varient pour le lorazépam de 0,03 et 0,1 mg/kg ; de 0,15 à 0,30 mg/kg pour le diazépam ; de 10 à 15 mg/kg pour le phénobarbital ; bolus de 6 à 25 mg/kg puis perfusion de 0,5 à 6 mg/kg par heure pour le valproate de sodium. La posologie de la phénytoïne est de 18 mg/kg.

Données de tolérance

Les principaux effets indésirables observés avec les antiépileptiques les plus couramment utilisés dans l'EME sont les troubles cardiovasculaires, la dépression respiratoire et l'altération de la conscience.

Troubles cardiovasculaires

L'étude de Treiman et al. [3] n'a retrouvé aucune différence de trouble du rythme cardiaque entre les quatre groupes de patients traités par lorazépam, phénytoïne + diazépam, phénytoïne seule et phénobarbital (de 3 à 7%). L'hypotension est la manifestation la plus fréquente, équivalente dans l'étude de Treiman et al. dans les quatre bras de traitement, et concerne moins d'un tiers des patients en EME non larvé. Lors de l'utilisation de phénytoïne, cette hypotension est dose et débit dépendante, parfaitement réversible, et ne justifie aucune autre intervention qu'une éventuelle adaptation du débit de perfusion [17].

Les modifications du rythme cardiaque (bradycardie, troubles du rythme auriculaires et ventriculaires), potentiellement létales, ont été principalement rapportées au cours d'utilisation de la phénytoïne. Les cas rapportés de décès datent des années 1960, où la phénytoïne était utilisée à visée antiarythmique dans les intoxications digitaliques ou tricycliques et les troubles du rythme supraventriculaires [18] ; les doses et débits de perfusion élevés ont été incriminés dans la survenue de ces effets secondaires, ainsi que l'existence d'une cardiopathie rythmique sous-jacente. L'emploi de la phénytoïne dans les EME s'accompagne de modalités d'administration précise et de contre-indications (CI) [17]. Les principales recommandations d'usage concernent la dose (pas plus de 20 mg/kg

en une administration) et le débit de perfusion (maximum : 50 mg/min). Les CI varient en fonction des études ; les bradycardies importantes, les blocs auriculoventriculaires (BAV) II et III, les cardiopathies sévères sont les plus fréquemment retrouvées ; l'âge élevé et l'insuffisance coronaire sans cardiopathie identifiée ne sont pas une contre-indication, même si des précautions d'emploi (adaptation des posologies et diminution du débit) sont parfois recommandées chez les patients âgés. Le respect des CI et des précautions d'emploi limitent le nombre d'effets indésirables cardiaques, qui sont pour la grande majorité réversibles au ralentissement ou à l'arrêt de la perfusion [19].

Dépression respiratoire

L'étude de Treiman et al. [3] ne montre pas de différence de survenue d'une hypoventilation secondaire aux traitements administrés en monothérapie (autour de 10%) ; l'association phénytoïne et diazépam semble être plus souvent dépressur respiratoire (16%), de manière statistiquement non significative.

Dans plusieurs études, le risque de dépression respiratoire nécessitant le recours à la ventilation mécanique est paradoxalement moindre avec le traitement par benzodiazépines que par placebo [2,4]. On peut en conclure que cet effet secondaire est moins lié à l'injection de benzodiazépines qu'au risque de convulsions prolongées et, qu'aux doses préconisées, sous couvert d'une oxygénation préalable du patient, le risque de dépression respiratoire lié aux benzodiazépines est faible. Il doit, en revanche, être parfaitement intégré dans la prise en charge du patient, et imposer un monitoring continu des constantes hémodynamiques et de la saturation percutanée en O₂ (SpO₂).

Pour la phénytoïne seule, la dépression respiratoire est rapportée comme étant exceptionnelle et de courte durée [19] ; dans une seule étude, où elle est en association avec le diazépam en continu, six malades sur 18 sont intubés pour raisons respiratoires [5].

Pour le phénobarbital, aucune étude n'a à ce jour démontré un effet dépressur respiratoire supérieur à celui des autres MAE, sauf aux posologies élevées (supérieures à 20 mg/kg) utilisées dans le traitement de l'EME réfractaire [16]. Néanmoins, l'utilisation pragmatique du phénobarbital, surtout associé à une benzodiazépine, requiert la possibilité d'un recours à une assistance ventilatoire.

Altération de la conscience

Les effets neurologiques des benzodiazépines sur la vigilance sont bien connus. Toutefois incriminer spécifiquement l'effet de ces produits devant une altération de la conscience chez un patient victime d'un EME traité n'est pas chose aisée.

Les effets neurologiques de la phénytoïne comprennent une ataxie, un nystagmus, parfois des sensations vertigineuses, des nausées et vomissements, plus rarement des céphalées et une confusion, mais pas d'altération de la vigilance ; ces effets sont dose dépendants, parfaitement réversibles, et sans conséquences vitales [17].

Le phénobarbital provoque une altération de la conscience dose dépendante et variable selon le terrain (posologies à diminuer chez le sujet âgé) ; là encore, il est difficile de faire la part entre l'effet iatrogène et les conséquences de l'EME [20].

Autres effets secondaires

La phénytoïne est associée à des effets indésirables locaux et systémiques [17]. L'intolérance locale se limite souvent à des douleurs ou lymphangites mais peut être responsable de nécrose irréversible [21]. La fosphénytoïne, prodrogue de la phénytoïne, n'entraîne aucune intolérance locale [22]. Certains auteurs insistent avec le valproate de sodium, très bien toléré dans toutes les études au demeurant, sur le risque d'encéphalopathie avec hyperammoniémie secondaire, notamment en cas d'utilisation de doses élevées [23].

Stratégies thérapeutiques

Première ligne

Le traitement de référence de l'état de mal tonico-clonique généralisé jusqu'à l'étude de Treiman et al. de 1998 [3] reposait en première intention sur l'association d'une benzodiazépine (historiquement le diazépam dans la majorité des pays) à un MAE de plus longue durée d'action, classiquement la phénytoïne.

En montrant l'absence d'infériorité du lorazépam en monothérapie, par rapport aux autres MAE comparés, l'étude de Treiman et al. a amorcé une modification des pratiques en justifiant l'emploi du lorazépam seul en première intention. En France, le lorazépam n'est pas disponible. Malgré l'absence d'études cliniques ayant comparé le clonazépam au lorazépam ou aux autres MAE de référence de l'EME, le clonazépam possède sur un plan pharmacocinétique des caractéristiques très proches de celles du lorazépam, notamment en termes de demi-vie [24].

Par ailleurs, des modèles animaux d'EME montrent que les modifications des récepteurs neuronaux induits par la répétition des crises sont impliquées dans la résistance aux traitements antiépileptiques ; la durée de l'EME serait ainsi un facteur de risque d'EME réfractaire (cf champ 1).

Pour prendre en compte ces deux données, le schéma thérapeutique proposé est fonction de la durée des convulsions au moment de la prise en charge (Fig. 1) :

- début des convulsions entre 5 et 30 min : clonazépam IV en monothérapie ;
- début des convulsions depuis plus de 30 min : association d'emblée du clonazépam et d'un autre MAE, (fos) phénytoïne ou phénobarbital.

Schéma thérapeutique recommandé

État de mal pris en charge précocement (5 à 30 min de convulsions). Injection de clonazépam 0,015 mg/kg (ou à défaut de diazépam 0,15 mg/kg) en intraveineuse lente. Le risque accru d'effets indésirables chez le sujet très âgé (de plus de 80 ans) implique une posologie de moitié. En l'absence d'accès veineux immédiatement disponible, le

midazolam à la dose de 0,2 mg/kg [25] peut être injecté en intramusculaire.

En cas de succès, le patient devra être transporté en milieu hospitalier, pour surveillance, bilan et prise en charge étiologiques, en réanimation uniquement en cas de trouble de la vigilance marqué ou de défaillance vitale associée. Le traitement par benzodiazépines sera maintenu en couverture quelques jours, par voie orale ou intraveineuse discontinuée. L'instauration ou l'adaptation d'un traitement antiépileptique de fond dépendra de l'étiologie des crises. En cas de persistance ou de réapparition des crises 5 min après l'injection de clonazépam, la poursuite du traitement se fera selon le protocole qui suit.

État de mal pris en charge plus tardivement (plus de 30 mn de convulsions) ou durée inconnue. Injection de clonazépam 0,015 mg/kg (ou à défaut de diazépam 0,15 mg/kg) en intraveineuse lente, associé d'emblée à un autre antiépileptique intraveineux. Les adaptations de posologies des benzodiazépines sont les mêmes que décrites précédemment (mi-dose si sujet âgé de plus de 80 ans). En l'absence d'accès veineux immédiatement disponible, le midazolam à la dose de 0,2 mg/kg [25] pourra être injecté en intramusculaire.

L'antiépileptique injecté en intraveineuse pourra être soit la phénytoïne ou la fosphénytoïne à la dose de 20 mg/kg en équivalent phénytoïne, sans dépasser respectivement 50 et 150 mg/min, soit du phénobarbital à la dose de 15 mg/kg, sans dépasser 100 mg/min. Chacune de ses molécules a des avantages, des effets secondaires et des CI propres, qui permettront de choisir :

- phénytoïne ou (fos) phénytoïne : pas d'altération de la vigilance ; peu d'effets secondaires en dehors de la bradycardie et l'hypotension ; contre-indications en cas de bradycardie < 60 /min, de bloc auriculoventriculaires connus de 2° ou 3° degré (interrogatoire de l'entourage) ; le traitement pourra être administré même si l'ECG n'est pas fiable en raison des convulsions ;
- phénobarbital : rapidité d'action possiblement plus grande que la phénytoïne/fosphénytoïne ; responsable de troubles de la vigilance qui peuvent gêner la surveillance neurologique ; à éviter en cas d'insuffisance respiratoire sévère.

Les indications du valproate de sodium, à 15 mg/kg en bolus avec un relais de 1 à 4 mg/kg par heure, en association à la première (ou deuxième, si prise en charge avant la trentième minute) injection de benzodiazépines sont : CI à la (fos) phénytoïne et au phénobarbital, contexte de sevrage en valproate de sodium ou état de mal myoclonique.

L'efficacité du phénobarbital peut s'apprécier dès la fin de la perfusion, alors que celle de la phénytoïne ou (fos) phénytoïne ne peut être évaluée que 20 à 30 min après sa mise en œuvre.

En cas de succès (arrêt des convulsions), le patient sera transporté en réanimation ou unité de soins continus pour surveillance, avec couverture par benzodiazépines en intraveineuses discontinuées quelques jours, instauration

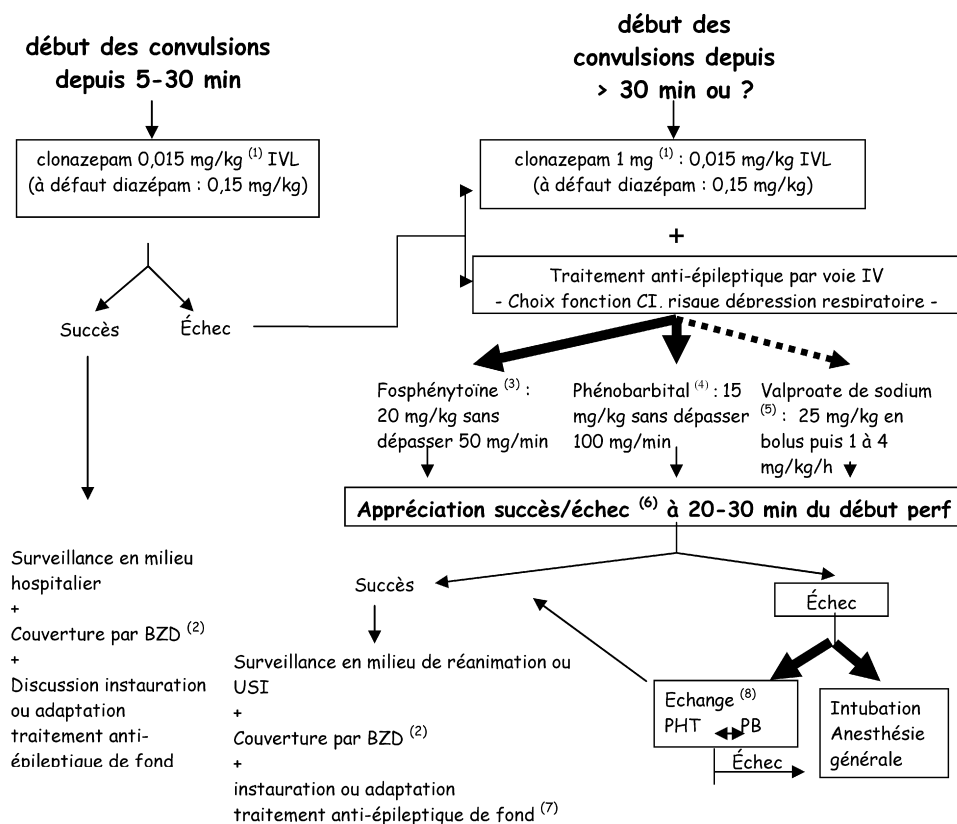


Figure 1 Arbre décisionnel pour la prise en charge d'un état de mal tonico-clonique généralisé.

- (1) 1/2 dose si sujet âgé > 80 ans ;
- (2) voie orale ou parentérale, proscrire la délivrance de benzodiazépines à la seringue électrique ;
- (3) CI si bradycardie < 60/min ou antécédent de BAV2 ou 3 connu ;
- (4) à éviter en cas d'insuffisance respiratoire sévère ;
- (5) indiqué si :
 - CI à (fos) phénytoïne ou phénobarbital en intraveineuse ;
 - contexte de sevrage en valproate de sodium.
- (6) arrêt des manifestations cliniques et vérification EEG ;
- (7) le traitement antiépileptique de fond ne devra pas être forcément le relais per os du traitement antiépileptique en intraveineuse de l'EME ;
- (8) l'échange entre les deux médicaments antiépileptiques de première intention est destiné à prévenir l'intubation du patient et ne sera indiqué que dans les situations suivantes :
 - état de mal évoluant depuis moins d'une heure ;
 - absence de suspicion de lésion cérébrale aiguë ;
 - stabilité hémodynamique et respiratoire, pas d'hyperthermie majeure.

ou adaptation d'un traitement antiépileptique de fond en fonction de l'étiologie, qui ne sera pas forcément le traitement antiépileptique choisi initialement, bilan et prise en charge étiologiques. Si, au contraire, l'EME persiste, le traitement de deuxième intention doit être immédiatement envisagé.

Deuxième ligne

En l'absence de données convaincantes sur l'intérêt d'une deuxième injection d'antiépileptique à ce stade, et compte tenu des arguments concernant la pharmacorésistance des EME prolongés, les recommandations émises par la Confé-

rence de Consensus de 1995 paraissent devoir être modifiées (Fig. 1) :

- certaines situations peuvent permettre l'essai du MAE non utilisé en première intention ([fos] phénytoïne ou phénobarbital) : EME évoluant depuis moins d'une heure, ne paraissant pas lié à une lésion cérébrale aiguë, sans facteur d'agression cérébrale surajouté telles une altération hémodynamique, une hypoxie ou une hyperthermie majeure. Cela peut concerner des épileptiques connus mais aussi des EME inauguraux ;
- mais si l'ensemble des conditions précédentes n'est pas réuni, la mise en route d'un traitement par thiopental,

midazolam ou propofol associée à la ventilation mécanique (cf EME réfractaire champ 8) constitue le traitement de deuxième ligne. Le recours à ce palier thérapeutique fait toujours suite à l'échec d'un traitement associant benzodiazépines et un ou deux MAE d'action prolongée.

Modalités thérapeutiques spécifiques à certaines étiologies

Grossesse. La survenue d'un EME en cours de grossesse relève quel que soit le terme de la grossesse, du schéma thérapeutique général. Le risque fœtal et maternel de l'EME l'emporte sur les effets indésirables, notamment tératogènes, des MAE (à prendre en compte pour un traitement au long cours). Dans le cas particulier de l'éclampsie, les benzodiazépines demeurent le traitement de référence, mais il est recommandé d'associer du sulfate de magnésium (4g de MgSO₄ en 20 min, suivie d'une perfusion intraveineuse continue de 1g/h), qui a une efficacité prouvée dans la prévention des récurrences comitiales [26]. Ce traitement ne s'envisage qu'en milieu de soins intensifs, du fait du risque de dépression respiratoire et cardiaque, ainsi que de l'altération de la transmission neuromusculaire.

Crise de porphyrie aiguë. Elle peut se compliquer d'EME. Le traitement repose sur le lorazépam, le clonazépam, le midazolam ou le propofol en cas d'EME réfractaire, en association aux perfusions d'hème-arginate; le diazépam, la phénytoïne et (fos) phénytoïne, les barbituriques, l'éthomidate et la kétamine sont contre-indiqués.

Références

- [1] 14^e Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence : « prise en charge de l'état de mal épileptique ». *Rean Urg.* 1995;4:387–396.
- [2] Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001;345(9):631–7.
- [3] Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Engl J Med* 1998;338:792–8.
- [4] Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR, Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003723.
- [5] Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO, Gabor AJ. Treatment of status epilepticus: a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology* 1988;38:202–7.
- [6] Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: A pilot study. *Neurology* 2006;67:340–2.
- [7] Rossetti A. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: A pilot study. *Neurology* 2007;68:709.
- [8] Treiman DM. The role of benzodiazepines in the management of status epilepticus. *Neurology* 1990;40:32–42.
- [9] Chen J, Wasterlain C. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol* 2006;5:246–56.
- [10] Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol* 2002;59:205–10.
- [11] Bleck TP. Refractory status epilepticus in 2001. *Arch Neurol* 2002;59:188–9.
- [12] Pellock JM, Mitchell WG, Cloyd JC. Diastat (diazepam rectal gel) in the treatment of acute repetitive seizures in adults. *Epilepsia* 1998;39:126.
- [13] Cereghino JJ, Cloyd JC, Kuzniecky RI, North American Diastat Study Group. Rectal diazepam gel for treatment of acute repetitive seizures in adults. *Arch Neurol* 2002;59:1915–20.
- [14] Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C, Young GM, Ochsenchlager DW, Waisman Y. A prospective, randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. *Pediatr Emerg Care* 1997;13:92–4.
- [15] Walton NY, Treiman DM. Phenobarbital treatment of status epilepticus in a rodent model. *Epilepsy Res* 1989;4:216–21.
- [16] Crawford TO, Mitchell WG, Fishman LS, Snodgrass SR. Very-high-dose phenobarbital for refractory status epilepticus in children. *Neurology* 1988;38:1035–40.
- [17] Earnest MP, Marx JA, Drury LR. Complications of intravenous phenytoin for acute treatment of seizures. *J Am Med Assoc* 1983;249:762–5.
- [18] York RC, Coleridge ST. Cardiopulmonary arrest following intravenous phenytoin loading. *Am J Emerg Med* 1988;6:255–9.
- [19] Cranford RE, Leppik IE, Patrick B, Anderson CB, Kostick B. Intravenous phenytoin: Clinical and pharmacokinetics aspects. *Neurology* 1978;28:874–80.
- [20] Faught E. Phenobarbital in the treatment of status epilepticus. In: Wasterlain CG, Treiman DM, editors. *Status epilepticus: mechanisms and management*. The MIT Press; 2006. p. 553–60.
- [21] Kilarski DJ, Buchanan C, Von Behren L. Soft-tissue damage associated with intravenous phenytoin. *N Engl J Med* 1984;311:1186–7.
- [22] Luer MS. Fosphenytoin. *Neurol Res* 1998;20:178–82.
- [23] Rossetti A, Bromfield E. Efficacy of rapid IV administration of valproic acid for status epilepticus. *Neurology* 2005;65:500–1.
- [24] Crevoisier C, Delisle MC, Joseph I, Foletti G. Comparative single-dose pharmacokinetics of clonazepam following intravenous, intramuscular and oral administration to healthy volunteers. *Eur Neurol* 2003;49:173–7.
- [25] Fountain NB, Adams RE. Midazolam treatment of acute and refractory status epilepticus. *Clin Neuropharmacol* 1999;22:261–7.
- [26] Pottecher T. Société française d'anesthésie et de réanimation, Société française de médecine périnatale, Société française de pédiatrie. Collège national des gynécologues-obstétriciens français. Réanimation des formes graves de prééclampsie. Conférence d'experts. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2001;30:121–32.