
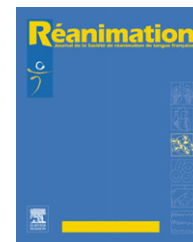




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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



RAPPORTS D'EXPERTS

Champ 10 - prise en charge d'un état de mal épileptique de l'enfant (nouveau-né exclu)[☆]

Management of convulsive status epilepticus in infant and children

P. Hubert^{a,*}, D. Parain^b, L. Vallée^c

^a *Unité de réanimation pédiatrique polyvalente et de néonatalogie, hôpital Necker–Enfants-Malades, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, université René-Descartes, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France*

^b *Service de neurophysiologie, hôpital Charles-Nicolle, 1, rue de Germont, 76031 Rouen, France*

^c *Service de neuropédiatrie, clinique de pédiatrie, hôpital Roger-Salengro, CHRU de Lille, 59037 Lille cedex, France*

Disponible sur Internet le 9 octobre 2008

MOTS CLÉS

État de mal épileptique ;
Recommandations d'experts ;
Anticonvulsivant ;
Enfant

Résumé Un état de mal convulsif comporte un risque de séquelles à long terme sur le cerveau immature et en développement. Aussi, en pratique, toute crise convulsive généralisée persistante plus de cinq minutes justifie un traitement rapide. Le pronostic est essentiellement déterminé par la cause sous-jacente, l'âge et la durée de l'état de mal. La mortalité d'un état de mal convulsif varie de 3 à 5 % et la morbidité est deux fois plus importante. Les taux les plus élevés sont observés dans les infections du système nerveux central, qui sont la première cause d'état de mal épileptique de l'enfant. Peu de données scientifiques permettent de définir la meilleure stratégie thérapeutique d'un état de mal convulsif. Les benzodiazépines restent les médicaments recommandés en première intention. Le lorazépam par voie intraveineuse n'étant pas disponible en France, le clonazépam peut être le meilleur choix initial. Le diazépam par voie rectale ou le midazolam par voie buccale restent des alternatives possibles. La phénytoïne intraveineuse et le phénobarbital sont les médicaments de deuxième ligne. La phénytoïne est de plus en plus remplacée par la fosphénytoïne, mais celle-ci ne possède pas d'autorisation de mise sur le marché français pour les enfants de moins de cinq ans. En pédiatrie, la préférence est souvent donnée à la phénytoïne, alors qu'aucune étude n'a démontré sa supériorité au phénobarbital. Lorsque l'état de mal épileptique est réfractaire à une benzodiazépine et à l'administration de phénytoïne et/ou de phénobarbital, de nombreux pédiatres préfèrent débiter par une perfusion de midazolam à forte dose plutôt que par le thiopental, en raison des effets secondaires de l'anesthésie barbiturique. Quant au propofol, le rapport bénéfice/risque n'est pas en faveur de son utilisation chez l'enfant en état de mal épileptique réfractaire.
© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

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

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : philippe.hubert@nck.aphp.fr (P. Hubert).

KEYWORDS

Status epilepticus;
Clinical practice
guideline;
Infant;
Child;
Anticonvulsant

Summary Convulsive status epilepticus in childhood is a life-threatening condition with serious risk of neurological sequelae, thus constituting a medical emergency. Clinical and experimental data suggest that prolonged seizures may have immediate and long-term adverse consequences on the immature and developing brain. So the child who presents with a continuous generalized convulsive seizure lasting greater than five minutes should be promptly treated. Outcome is mainly determined by the underlying aetiology, age, and duration of status epilepticus. In children, mortality resulting from status epilepticus ranges from 3 to 5% and morbidity is two times. Mortality and morbidity are highest with status epilepticus if associated with central nervous system infections, which is the most important cause of status epilepticus. There is only a few evidence-based data to guide management decisions regarding children with status epilepticus. Immediate goals are the stabilization of airways, breathing, and circulation as well as termination of seizures. Benzodiazepines remain the first-line drugs recommended for prompt termination of seizures. As intravenous lorazepam is not available in France, we suggest clonazepam as the best choice for initial therapy. Rectal diazepam or buccal midazolam remain important options. Intravenous phenytoin/fosphenytoin and phenobarbital are the second-line drugs. Phenytoin is being increasingly substituted by fosphenytoin, but paediatric data are scarce and fosphenytoin is not authorized for use in France below five years old. In children, phenytoin is often preferred to phenobarbital, even though no comparative studies have demonstrated a better efficacy. To manage status epilepticus refractory to benzodiazepine and administration of phenytoin and/or phenobarbital, many paediatricians prefer high-dose midazolam infusion rather than thiopental to minimize serious side effects from barbiturate anaesthesia. There is no benefit/risk ratio to support the use of propofol in children with refractory status epilepticus.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Définitions

Les définitions de l'état de mal épileptique (EME) et de l'état de mal réfractaire sont identiques tant chez l'enfant que chez l'adulte.

Épidémiologie pédiatrique de l'état de mal

L'incidence des EME est élevée chez l'enfant et particulièrement chez le jeune enfant. En effet, plus de 50% de l'ensemble des EME qui surviennent dans la population tout venant concerne des enfants de moins de trois ans [1]. Le nombre d'épisodes d'état de mal pour 100 000 et par an suit une distribution bimodale avec un pic durant la première année de vie et un pic au-delà de 60 ans [2]. Cette plus grande incidence d'EME chez l'enfant de moins d'un an en fait donc un groupe particulier. L'EME en pédiatrie présente d'autres spécificités : 70% des enfants qui ont une épilepsie débutant avant l'âge d'un an présenteront un épisode d'EME qui, pour 20% d'entre eux, surviendra dans les cinq ans qui suivent le diagnostic initial [3]. Dans l'étude de la population du comté de Richemont, le taux de récurrence d'EME était de 10,8%, mais 38% des enfants de moins de quatre ans présentaient une répétition des crises [2]. Enfin, le risque relatif de présenter une épilepsie après EME est de 0,3% [4].

Physiopathologie de l'état de mal sur le cerveau en développement

Globalement, on peut considérer que les neurones des réseaux neuronaux sont immatures et tendent à avoir une activité oscillatoire, ce qui rend compte de la genèse et de la pathogénie de l'épilepsie chez l'enfant. Cette existence

de neurones immatures rend compte de la génération de potentiel d'action spontanée et donc de l'hyperexcitabilité. Durant la période postnatale précoce, le cerveau immature est donc plus susceptible aux crises d'épilepsie. L'action du GABA durant la période anténatale et postnatale précoce correspond à une activité excitatrice paradoxale. Cela est observé dans toutes les espèces animales, ce qui suggère que cette caractéristique a été préservée au cours de l'évolution [5]. En effet chez les primates, le GABA est dépolarisant en postnatal jusqu'au troisième trimestre de vie car l'activation des récepteurs GABA entraîne une sortie de chlore au lieu d'une entrée observée habituellement. La perte d'une efficacité inhibitrice GABAergique entraîne une excitabilité et pourrait faciliter ainsi la synchronisation. Il existe des données expérimentales croissantes pour penser que des crises prolongées sur un cerveau en développement produisent des séquelles à long terme en intervenant sur les programmes développementaux et en entraînant une architectonie inadéquate du cortex plutôt qu'une perte neuronale [6]; chez le jeune animal, l'hippocampe est moins vulnérable après un état de mal à la perte de neurones [7]. Les conséquences cognitives sont aussi moins marquées au niveau des apprentissages, de la mémoire et du comportement que chez l'adulte. Les effets délétères des crises sont âge-dépendant : les crises peuvent léser des neurones immatures ou en migration dotés de peu de synapses, ce qui les différencie des neurones plus développés qui expriment plusieurs milliers de synapses. Les modifications des récepteurs des différents neuromédiateurs (Glu, GABA,) sont démontrées après état de mal chez le raton. Après EME, il y a une augmentation des protéines transporteuses des acides aminés excitateurs au niveau du gyrus denté et une augmentation de l'expression de la sous unité $\alpha 1$ du récepteur GABA(A) [8].

Étiologies de l'état de mal

Il existe une différence claire dans les causes d'EME entre l'enfant et l'adulte. Les principales causes chez l'enfant sont associées à un syndrome fébrile secondaire et à une affection systémique (32% des EME sont fébriles et 17% postmningite). Les autres causes sont les troubles de l'organogénèse cérébrale responsables de malformations du système nerveux central (16%) ou les lésions anciennes compliquées par un processus aigu (16%). Les 20% restant correspondent aux épilepsies idiopathiques, cryptogéniques et aux causes inclassables [2,9]. Ces données justifient la réalisation d'une ponction lombaire systématique en cas d'état de mal fébrile et l'imagerie cérébrale systématique en cas d'état de mal de novo. Quant aux états de mal «secondaires», le bilan étiologique est fonction du contexte. Un avis spécialisé est indispensable avec recherche de causes plus rares, notamment métaboliques ou génétiques.

États de mal non convulsifs

Il y a peu d'études concernant les états de mal non convulsifs chez l'enfant et la plupart des données ont été rapportées en association avec des patients adultes, chez lesquels on estime qu'ils représentent 25% de tous les états de mal. La plus grande série concerne 19 enfants âgés d'un mois à 17 ans, dont cinq ont développé un état de mal non convulsif après un état de mal convulsif et douze après des convulsions de brève durée [10]. Pour deux d'entre eux, il s'agissait de manifestations inaugurales durant un état de coma suivant un accident hypoxique. L'hypoxie était la première cause d'état de mal non convulsif. La majorité des patients avec état de mal non convulsif avaient eu des crises d'épilepsie antérieurement, de durée brève. L'état de mal d'absence dans le cadre de l'épilepsie absence de l'enfant est exceptionnel.

Pronostic

La mortalité globale de l'état de mal convulsif de l'enfant varie de 2,7 à 5,2% dans une revue récente de 63 publications sélectionnées [11], taux sensiblement identique aux 3% retrouvés dans une étude épidémiologique de la population du nord de Londres [9]. Ces chiffres sont nettement inférieurs à ceux rapportés dans les études plus anciennes (11% dans les années 1970). Ils sont également très inférieurs à la mortalité observée chez l'adulte, qui varie de 13% chez l'adulte jeune à 38% chez le sujet âgé. Lorsque ne sont pris en compte que les enfants admis en soins intensifs, le taux de mortalité varie entre zéro et 8% [12] mais ce chiffre peut dépasser 30% dans les états de mal les plus réfractaires [13]. Les patients les plus jeunes ont le pronostic le plus grave, la mortalité chez les enfants de moins de deux ans variant de 3 à 22,5% [11], ce qui est expliqué par la plus grande fréquence des encéphalopathies progressives dans cette tranche d'âge. La morbidité est difficile à évaluer du fait de la confusion entre les séquelles de l'état de mal convulsif et celles dues aux lésions induites par la cause de l'état de mal convulsif. Les séquelles sont

l'apparition ou l'aggravation d'un déficit neurologique ou d'une épilepsie, voire d'une détérioration mentale. Tous les auteurs semblent d'accord pour affirmer que les principaux déterminants des séquelles neurologiques d'un état de mal convulsif de l'enfant sont l'âge au moment de la survenue de l'état de mal, la cause de l'état de mal et sa durée. Le pronostic de l'EME chez l'enfant est plus sévère lorsqu'il est fébrile, compte tenu du risque de lésions hippocampiques.

Diagnostic différentiel

Chez l'enfant et surtout chez le nourrisson, des situations d'activités épileptiques prolongées doivent être distinguées des états de mal stricto sensu, car leur présentation clinique et leur prise en charge sont différentes. Les états de mal toniques, myocloniques ou cloniques surviennent préférentiellement chez l'enfant et presque toujours dans le cadre d'encéphalopathies. Les encéphalopathies les plus fréquemment en cause sont, soit des encéphalopathies épileptiques comme le syndrome de Lennox-Gastaut, l'épilepsie myoclonico-astatique, soit des encéphalopathies non progressives d'origine génétique, comme le syndrome d'Angelman, de Rett ou de Wolf-Hirschhorn, soit différents types de malformations cérébrales, soit enfin des séquelles anoxo-ischémiques périnatales graves. Durant ces épisodes qui peuvent durer plusieurs semaines, la conscience reste normale ou est un peu diminuée, même s'il existe souvent une dégradation des fonctions cognitives. L'EEG montre le plus souvent des décharges pointes ondes ou polypointes ondes diffuses, régulières ou irrégulières, synchrones ou non avec les myoclonies [4,14]. Ces états de mal au cours d'encéphalopathies ne nécessitent le plus souvent qu'un ajustement du traitement de fond. Le diagnostic différentiel entre crise d'épilepsie occipitale prolongée et migraine avec aura est relativement spécifique à l'enfant. L'association de céphalées, troubles de conscience et vomissements est commune à ces deux types d'accès. L'EEG est déterminant pour distinguer ces deux situations. Les crises psychogènes chez l'enfant sont moins fréquentes que chez l'adulte et les états psychogènes, sous forme de crises itératives ou prolongées, pourraient être confondues avec un état de mal mais n'ont été rapportées que très rarement [15].

Place de l'électroencéphalogramme (EEG)

L'EEG est très utile pour le diagnostic et la classification des états de mal. Il permet de différencier un état de mal myoclonique au cours d'une encéphalopathie ou un état de mal psychogène. L'EEG continu (> 12 heures), permet le diagnostic d'état non convulsif chez plus de 10% des enfants comateux hospitalisés dans les services de réanimation pédiatrique [16]. L'EEG est un outil important pour le diagnostic différentiel entre crises occipitales ou pariétales et migraines avec aura prolongée. Dans l'épilepsie occipitale, les tracés intercritiques montrent souvent des pointes occipitales. L'évolution des altérations lors des épisodes aigus est très différente dans la migraine avec aura et l'épilepsie avec des altérations immédiates en cas de crises et des altérations retardées en cas de migraine [17].

L'EEG continu est important pour le suivi. Il aide à confirmer la fin de l'EME. Il permet de documenter les récurrences

de crises surtout s'il existe une transformation de crises cliniques en crises infracliniques, en cas de médication anti-convulsivante à haute dose par exemple. L'obtention d'un tracé de fond avec *suppression–bursts* est un marqueur d'imprégnation cérébrale des antiépileptiques. Il n'est probablement pas utile d'atteindre ce niveau, même en cas de d'état de mal réfractaire [18]. Il s'agit probablement d'une limite à ne pas dépasser.

Stratégies thérapeutiques dans l'état de mal

Les benzodiazépines

Chez l'enfant comme chez l'adulte, les benzodiazépines sont considérées comme des antiépileptiques de première intention dans le traitement des états de mal convulsif en raison de leur efficacité et de leur rapidité d'action. Depuis 1995, il n'a été publié aucune étude de niveau I ou II comparant le diazépam et le lorazépam intraveineux dans les états de mal convulsif de l'enfant; une méta-analyse de 2005 [19] qui regroupe 264 malades provenant de deux études adultes [20,21] et d'une étude pédiatrique [22] conclut à la supériorité du lorazépam, plus efficace pour stopper les crises convulsives et pour diminuer leurs récurrences, diminuant ainsi le recours à un autre anticonvulsivant. On ne dispose d'aucune évaluation rigoureuse du clonazépam intraveineux dans l'état de mal convulsif de l'enfant, malgré des résultats très encourageants rapportés en 1980 chez 17 enfants en état de mal [23].

Si la voie veineuse reste la modalité d'administration de référence pour traiter un état de mal convulsif, les difficultés d'abord intraveineux, bien réelles chez le jeune enfant, ont conduit à évaluer de nombreuses autres voies d'administration: intramusculaire, rectale, nasale ou buccale.

La grande hydrosolubilité du midazolam en fait la seule benzodiazépine qui puisse être administrée par voie intramusculaire avec un délai d'action très court et une efficacité équivalente à celle du diazépam intraveineux [24]. Le diazépam intrarectal est très largement utilisé en pédiatrie. Son efficacité est globalement comparable à la voie intraveineuse. Un gel de diazépam (diastatTM), disponible depuis 1995 aux États-Unis, mais non commercialisé en France a été beaucoup mieux étudié et apparaît intéressant, mais son efficacité n'a pas été vraiment évaluée dans les états de mal convulsif [25]. Les travaux des dix dernières années se sont surtout intéressés à l'administration par voie nasale ou buccale des benzodiazépines et tout particulièrement du midazolam. L'efficacité et la rapidité d'action du midazolam administré par voie nasale ont été solidement établies grâce à des enregistrements EEG qui démontrent que le cortex cérébral est atteint en deux à cinq minutes [26]. Chez l'enfant, l'efficacité du midazolam intranasal ou intrabuccal semble au moins aussi bonne que celle du diazépam intraveineux ou intrarectal [26–29].

La posologie de diazépam intraveineux administrée dans différentes études prospectives randomisées varie de 0,2 à 0,4 mg/kg [22,24,28], avec une dose maxima généralement limitée à 5 mg si l'âge est inférieur à cinq ans et à 10 mg si l'âge est égal ou supérieur à cinq ans. La posologie du clonazépam est de 0,02 à 0,04 mg/kg intraveineux, avec

une dose maxima recommandée de 1 mg [23]; la posologie du midazolam intramusculaire varie de 0,2 à 0,5 mg/kg [24]. Dans différentes études récentes, les posologies de diazépam intrarectal varient de 0,3 à 0,5 mg/kg [25,29,30]. La posologie de midazolam administrée par voie nasale est généralement de 0,2 mg/kg [27–29] et par voie buccale de 0,5 mg/kg [26,31].

Pour ces différentes voies transmuqueuses (intrarectale, nasale ou buccale) plusieurs questions restent encore sans réponse :

- les études méthodologiquement rigoureuses aujourd'hui disponibles concernent presque exclusivement les urgences hospitalières, alors que leur indication principale trouve sa place en médecine préhospitalière et au domicile. Les évaluations en préhospitalier devront non seulement analyser leur efficacité immédiate et leur sécurité d'emploi, mais aussi les éventuelles récurrences, qui ne sont que très rarement relevées;
- la place de ces modes d'administration dans les états de mal restera marginale car la prise en charge optimale des malades en EME nécessite l'administration intraveineuse des médicaments, la surveillance continue des paramètres vitaux et la recherche approfondie de la cause de ces convulsions.

Les principaux effets secondaires des benzodiazépines sont la sédation, la dépression respiratoire et l'hypotension artérielle. L'imputabilité des complications respiratoires ou circulatoires aux seules benzodiazépines reste discutée, une étude suggérant que c'est avant tout la prolongation de l'état de mal qui est responsable des complications respiratoires ou cardiovasculaires observées [21]. Quelle que soit la benzodiazépine utilisée, il est classiquement recommandé de l'injecter lentement, à un débit ne dépassant pas 4 mg par minute pour le diazépam, 2 mg par minute pour le lorazépam et 0,2 mg par minute pour le clonazépam, afin de diminuer le risque d'apnée, bien que la justification de ces précautions d'emploi ne soit pas formellement démontrée.

Une récurrence des convulsions après administration de diazépam a été rapportée dans 31 à 68 % des cas [32]. Cela est en accord avec la durée d'efficacité du diazépam intraveineux (15 à 30 minutes), beaucoup plus courte que celle du lorazépam intraveineux (12 à 24 heures). Avec le midazolam, une des rares études qui mentionne le taux de récurrences retrouve une incidence de 31 % durant la première heure suivant l'administration du midazolam intramusculaire [24]. Bien qu'on ne dispose pas de preuve clinique et qu'il n'existe pas de corrélation étroite entre concentration et efficacité, les caractéristiques pharmacocinétiques du clonazépam, qui sont proches de celles du lorazépam, suggèrent une efficacité prolongée de cette benzodiazépine.

La phénytoïne et la fosphénytoïne

Lorsque les benzodiazépines ne parviennent pas à contrôler l'état de mal tonico-clonique généralisé, il est recommandé d'administrer un anticonvulsivant à action prolongée. Les deux médicaments les plus utilisés dans ces circonstances sont la phénytoïne (ou son précurseur, la fosphénytoïne) et le phénobarbital. La phénytoïne est souvent privilégiée comme anticonvulsivant d'action prolongée, en raison

de son absence d'effet dépresseur central. Il n'existe pas d'étude pédiatrique évaluant l'efficacité de la phénytoïne ni en première intention dans les états de mal convulsifs généralisés, ni après échec des benzodiazépines.

Les posologies et les précautions d'emploi sont les mêmes chez l'adulte et chez l'enfant (20 mg/kg en intraveineuse lente de 20 minutes). Les risques d'extravasation, responsable de nécroses cutanées ou cutanéomusculaires sévères, sont probablement plus élevés chez l'enfant et ont conduit un groupe d'experts à recommander son administration dans un cathéter court de calibre 20 G minimum, en évitant les veines du scalp ou des extrémités [33]. Les données concernant l'utilisation de la fosphénytoïne dans l'état de mal convulsif de l'enfant sont très limitées et ce produit ne possède l'autorisation de mise sur le marché que chez l'enfant âgé de plus de cinq ans.

Le phénobarbital

C'est un anticonvulsivant majeur d'effet prolongé, utilisé depuis longtemps, particulièrement intéressant par sa rapidité d'action, car lorsqu'il est administré par voie veineuse, il agit en quelques minutes. Il n'existe pas chez l'enfant d'étude comparant l'efficacité du phénobarbital et de la phénytoïne ou de la fosphénytoïne. La dose de charge de phénobarbital généralement recommandée est de 20 mg/kg chez le nourrisson et de 15 mg/kg chez l'enfant, en perfusion de dix minutes. Son utilisation n'a pas de spécificité pédiatrique; des effets dépresseurs du phénobarbital ne sont généralement observés que pour des doses importantes (> 50 mg/L) et sont majorés par l'association avec les benzodiazépines.

Le valproate de sodium (acide valproïque)

Chez l'enfant, l'efficacité du valproate de sodium comme anticonvulsivant de première intention associé aux benzodiazépines n'a pas été comparée aux traitements reconnus que sont la phénytoïne et le phénobarbital.

Schéma thérapeutique proposé

À ce jour, la forme intraveineuse du lorazépam n'est disponible en France que sous forme d'autorisation temporaire. Le clonazépam, qui possède des propriétés pharmacologiques proches, peut être proposé comme traitement de première intention. À défaut, le diazépam peut être utilisé; son efficacité immédiate est identique mais sa durée d'action est plus courte (15 à 30 minutes versus 12 à 24 heures pour le lorazépam). Lorsque la crise persiste dix minutes après la première administration de benzodiazépines, le traitement généralement proposé est une seconde dose de benzodiazépines, de posologie identique à la première, bien que le bénéfice de cette seconde administration ait été peu documenté. Plusieurs travaux attirent l'attention sur le risque de dépression respiratoire, au moins en partie attribuable à l'accumulation des doses de benzodiazépines, et insistent sur la prise en compte des doses éventuellement reçues en préhospitalier [34]. L'administration systématique d'un anticonvulsivant d'action prolongée (phénytoïne ou phénobarbital), en complément de la benzodiazépine utilisée à la phase initiale

et alors même que l'état de mal convulsif est contrôlé, a longtemps été recommandée et est très largement utilisée, surtout chez l'adulte. L'utilisation préférentielle du lorazépam (ou du clonazépam) dont l'efficacité prolongée est reconnue, ne justifie pas de maintenir ce schéma thérapeutique, en particulier chez l'enfant lorsque l'état de mal est causé par un processus rapidement réversible (hyperthermie, désordre métabolique, sous dosage des traitements antiépileptiques par exemple). Si les benzodiazépines ne parviennent pas à contrôler l'état de mal tonico-clonique généralisé, il est recommandé d'administrer un anticonvulsivant d'action prolongée. La phénytoïne (ou son précurseur, la fosphénytoïne) est souvent préférée au phénobarbital, alors que son efficacité n'est pas meilleure et que son maniement est plus délicat. Ce choix est motivé par la crainte d'une dépression respiratoire ou d'altérations hémodynamiques, dont le risque serait majoré par l'association aux benzodiazépines. Cet argument, régulièrement avancé, ne repose sur aucune donnée objective publiée et mérite d'être nuancé, surtout si le malade est en réanimation.

Stratégies thérapeutiques dans l'état de mal réfractaire

Lorsque l'EME résiste aux anticonvulsivants de première et seconde intentions, les mesures symptomatiques recommandées n'ont pas de particularité pédiatrique.

Les benzodiazépines en perfusion continue

Une seule étude contrôlée et randomisée a comparé l'efficacité d'une perfusion continue de diazépam et de midazolam [35]. Elle n'a pas montré de différence, ni en termes d'efficacité, ni dans le délai d'arrêt des crises, conclusion partagée par d'autres études rétrospectives. Les posologies moyennes de diazépam utilisées varient de 17 et 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute [35,36]. Les posologies de midazolam ont été fortement majorées au fil du temps devant leur bonne tolérance globale, moins pour augmenter l'efficacité que pour raccourcir la durée de l'EME. Les posologies étaient initialement de 1 à 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute, précédées d'un bolus de 0,15 mg/kg et augmentées toutes les 15 minutes; elles atteignaient en 2006, 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute, précédées d'un bolus de 0,5 mg/kg et augmentées toutes les cinq minutes, avec adjonction de bolus complémentaires de 0,1 mg/kg [37]. Les posologies moyennes de midazolam utilisées dans les différentes études varient de 2 à 24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute et même 32 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute [35,37].

La durée du traitement n'est pas bien codifiée; la majorité des études proposent de diminuer les doses par paliers, après un laps de temps de 12 à 24 heures sans convulsions. Le délai du réveil, rarement précisé, était de l'ordre de quatre heures après l'arrêt de la perfusion de midazolam.

En termes d'effets secondaires, il n'est pas retrouvé de différence entre diazépam et midazolam [36]. Au cours des EME réfractaires, des épisodes d'hypotension sont rarement rapportés mais ont nécessité dans environ la moitié des cas une expansion volémique, complétée ou non par un médicament vasoactif [35,37].

La facilité d'emploi du midazolam, notamment lorsqu'il est comparé au diazépam (hydrosolubilité et demi-vie < 1 heure) est souvent mise en avant, mais ces avantages doivent être pondérés par la fréquence des récurrences de convulsions. Bien que rarement détaillées, elles semblent fréquentes au cours des 24 premières de traitement (37% à 47%) [35,37] et sont retrouvées significativement plus souvent avec le midazolam (57%) qu'avec le diazépam (16%) [35]. Il est possible que cette fréquence soit sous-estimée, car rares sont les études qui utilisent une surveillance continue de l'EEG.

Les barbituriques

Les barbituriques à courte durée d'action, visant à induire une anesthésie générale, ont longtemps été le seul recours pour contrôler un EME réfractaire. Ils diminuent très rapidement le métabolisme cérébral et permettent d'obtenir un EEG presque isoélectrique. L'efficacité du thiopental pour stopper la majorité des états de mal convulsif réfractaires est proche de 100% dans de petites séries rétrospectives. Dans la majorité des travaux, une dose de charge totale de 5 à 10 mg/kg de thiopental est utilisée, obtenue au mieux par injections itératives de bolus de 1 à 2 mg/kg, jusqu'à obtention de *suppression-burst*. Une perfusion continue de 2 à 5 mg/kg par heure est ensuite ajustée pour maintenir un EEG presque isoélectrique durant 12 à 24 heures, avant d'être progressivement diminuée. La durée de la perfusion continue de barbituriques n'est pas bien codifiée ; certains auteurs ont suggéré de la diminuer rapidement, 12 heures après l'obtention de l'aplatissement du tracé, de façon à limiter la durée du coma et l'incidence des complications [38]. En effet, les complications cardiovasculaires sont fréquentes [39,40] et justifient une surveillance hémodynamique rapprochée, des expansions volémiques et assez souvent le recours à un vasopresseur (par exemple, la dopamine ou la noradrénaline). L'accumulation tissulaire de ces barbituriques est généralement responsable d'un coma prolongé qui nécessite de maintenir plusieurs jours la ventilation mécanique ; elle peut aussi entraîner d'autres complications, telles une hypothermie, des troubles trophiques (œdèmes cutanés, escarres), un iléus paralytique ou une pneumopathie nosocomiale.

L'utilisation de doses massives de phénobarbital (administration répétée toutes les 30 à 60 minutes de bolus de 5 à 20 mg/kg de phénobarbital, sans limite de dose cumulée ni de taux plasmatique) semble très peu utilisée, malgré des résultats intéressants [41].

Le propofol

Quelques petites séries et des observations ont rapporté l'efficacité du Propofol dans le traitement des états de mal réfractaires de l'enfant, mais dans l'état actuel des connaissances, il n'apparaît pas possible de recommander son emploi, alors que son usage au long cours est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans en raison de plusieurs cas mortels rapportés.

Valproate de sodium (acide valproïque)

L'efficacité du valproate de sodium n'ayant pas été évaluée dans des études randomisées et contrôlées, son usage ne peut être actuellement recommandé dans le traitement de l'état de mal convulsif réfractaire de l'enfant. Toutefois, des résultats encourageants ont été rapportés avec une efficacité de 78 à 100%, sans effet secondaire systémique ou local observé [42]. La dose de charge administrée était de 25 à 40 mg/kg en une à cinq minutes, suivie ou non d'une perfusion de 5 mg/kg par heure pendant 12 heures.

Autres traitements proposés

Les rares données concernant la lidocaïne intraveineuse dont on dispose dans l'état de mal convulsif de l'enfant ou du nouveau-né ne sont pas en faveur de son emploi du fait de sa faible efficacité et du risque de coma ou d'arrêt cardiorespiratoire. Le topiramate, qui a de multiples modes d'action, semble intéressant. Dans les quelques cas rapportés d'états de mal réfractaires aux barbituriques intraveineux, le topiramate, administré par sonde gastrique, a permis de contrôler l'état de mal en six à 24 heures ; la posologie proposée chez l'enfant était une dose de charge de 10 mg/kg répétée deux jours de suite puis une dose d'entretien de 5 mg/kg par jour [43].

Schéma thérapeutique proposé

On ne dispose pas chez l'enfant d'étude méthodologiquement rigoureuse qui compare l'efficacité et la sécurité de différentes stratégies thérapeutiques. Les seuls travaux proviennent d'une revue de la littérature et d'une méta-analyse, qui suggèrent toutes deux de privilégier les benzodiazépines en perfusion veineuse continue, en raison de leur meilleure tolérance [39,40] et de réserver le thiopental aux états de mal les plus réfractaires.

Conflit d'intérêt

Aucun pour les trois auteurs.

Références

- [1] Shinnar S, Maytal J, Krasnoff L, Moshe S. Recurrent status epilepticus in children. *Ann Neurol* 1992;31:598–604.
- [2] Delorenzo R, Hauser W, Towne A, Boggs J, Pellock J, Penberthy L, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996;46:1029–35.
- [3] Hauser W. Status epilepticus: epidemiologic considerations. *Neurology* 1990;40:9–13.
- [4] Maytal J, Shinnar S, Moshe S, Alvarez L. Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics* 1989;83:323–31.
- [5] Khazipov R, Esclapez M, Caillard O, Bernard C, Khalilov I, Tyzio R, et al. Early development of neuronal activity in the primate hippocampus in utero. *J Neurosci* 2001;21: 9770–81.
- [6] Ben Ari Y, Holmes G. Effects of seizures on developmental processes in the immature brain. *Lancet Neurol* 2006;12: 1055–63.

- [7] Sankar R, Shin D, Liu H, Mazarati A, Pereira De Vasconcelos A, et al. Patterns of status epilepticus-induced neuronal injury during development and long-term consequences. *J Neurosci* 1998;20:8382–93.
- [8] Raol Y, Zhang G, Lund I, Porter B, Maronski M, Brooks-Kayal A. Increased GABA(A)-receptor alpha1-subunit expression in hippocampal dentate gyrus after early-life status epilepticus. *Epilepsia* 2006;47:1665–73.
- [9] Chin R, Neville B, Peckham C, Bedford, Wade A, Scott R. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study, for the NLSTEPSS collaborative group. *Lancet* 2006;368:222–9.
- [10] Tay S, Hirsch L, Leary L, Jette N, Wittman J, Akman C. Nonconvulsive status epilepticus in children: clinical and EEG characteristics. *Epilepsia* 2006;47:1504–9.
- [11] Raspall-Chaure M, Chin R, Neville B, Scott R. Outcome of paediatric convulsive status epilepticus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006;5:769–79.
- [12] Parsons S, Tomas K, Cox P. Outcome of pediatric status epilepticus admitted to intensive care. *J Intensive Care Med* 2002;17:174–9.
- [13] Sahin M, Menache C, Holmes G, Riviello J. Prolonged treatment for acute symptomatic refractory status epilepticus: outcome in children. *Neurology* 2003;61:398–401.
- [14] Dalla Bernardina B, Fontana E, Darra F. État de mal myoclonique dans les encéphalopathies non progressives. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*. 4^e éd. John Libbey Eurotext; 2005. p. 149–58.
- [15] Papavasiliou A, Vassilaki N, Paraskevoulakos E, Kotsalis C, Bazigou H, Bardani I. Psychogenic status epilepticus in children. *Epilepsy Behav* 2004;5:539–46.
- [16] Jette N, Claassen J, Emerson RG, Hirsch LJ. Frequency and predictors of nonconvulsive seizures during continuous electroencephalographic monitoring in critically ill children. *Arch Neurol* 2006;63:1750–5.
- [17] Parain D, Hitzel A, Guegan-Massardier E, Lebas A, Blondeau C, Féding I, et al. Migraine aura lasting 1-24 hour in children: a sequence of EEG slow-wave abnormalities versus vascular events. *Cephalalgia* 2007;27:1043–9.
- [18] Hussain N, Appleton R, Thorburn K. Aetiology, course and outcome of children admitted to paediatric intensive care with convulsive status epilepticus: a retrospective 5-year review. *Seizure* 2007;16:305–12.
- [19] Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR, Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003723.
- [20] Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, Walker J, Ramsay RE, Patrick B. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. *JAMA* 1983;249:1452–4.
- [21] 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;345:631–7.
- [22] Appleton R, Sweeney A, Choonara I, Robson J, Molyneux E. Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus. *Dev Med Child Neurol* 1995;37:682–8.
- [23] Congdon PJ, Forsythe WI. Intravenous clonazepam in the treatment of status epilepticus in children. *Epilepsia* 1980;21:97–102.
- [24] Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C, Young GM, Ochenschlager 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.
- [25] Cereghino JJ, Mitchell WG, Murphy J, Kriel RL, Rosenfeld WE, Trevathan E. Treating repetitive seizures with a rectal diazepam formulation: a randomized study. *Neurology* 1998;51:1274–82.
- [26] Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:623–6.
- [27] Lahat E, Goldman M, Barr J, Bistrizter T, Berkovitch M. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomised study. *BMJ* 2000;321:83–6.
- [28] Mahmoudian T, Zadeh MM. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. *Epilepsy Behav* 2004;5:253–5.
- [29] Fisgin T, Gurer Y, Tezic T, Senbil N, Zorlu P, Okuyaz C, et al. Effects of intranasal midazolam and rectal diazepam on acute convulsions in children: prospective randomized study. *J Child Neurol* 2002;17:123–6.
- [30] Baysun S, Aydin OF, Atmaca E, Gurer YK. A comparison of buccal midazolam and rectal diazepam for the acute treatment of seizures. *Clin Pediatr (Phila)* 2005;44:771–6.
- [31] McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:205–10.
- [32] 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;339:792–8.
- [33] Meek PD, Davis SN, Collins DM, Gidal BE, Rutecki PA, Burstein AH, et al. Guidelines for non emergency use of parenteral phenytoin products: proceedings of an expert panel consensus process. *Arch Intern Med* 1999;159:2639–44.
- [34] Chin RF, Verhulst L, Neville BG, Peters MJ, Scott RC. Inappropriate emergency management of status epilepticus in children contributes to need for intensive care. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1584–8.
- [35] Singhi S, Murthy A, Singhi P, Jayashree M. Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. *J Child Neurol* 2002;17:106–10.
- [36] Singhi S, Banerjee S, Singhi P. Refractory status epilepticus in children: role of continuous diazepam infusion. *J Child Neurol* 1998;13:23–6.
- [37] Morrison G, Gibbons E, Whitehouse WP. High-dose midazolam therapy for refractory status epilepticus in children. *Intensive Care Med* 2006;32:2070–6.
- [38] Kinoshita H, Nakagawa E, Iwasaki Y. Pentobarbital therapy for status epilepticus in children: timing of tapering. *Pediatr Neurol* 1995;13:164–8.
- [39] Holmes GL, Riviello JJ. Midazolam and pentobarbital for refractory status epilepticus. *Pediatr Neurol* 1999;20:259–64.
- [40] Gilbert DL, Gartside PS, Glauser TA. Efficacy and mortality in treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children: a meta-analysis. *J Child Neurol* 1999;14:602–9.
- [41] Crawford TO, Mitchell WG, Fishman LS, Snodgrass SR. Very high dose phenobarbital for refractory status epilepticus in children. *Neurology* 1988;38:1035–40.
- [42] Yu KT, Mills S, Thompson N, Cunanan C. Safety and efficacy of intravenous valproate in pediatric status epilepticus and acute repetitive seizures. *Epilepsia* 2003;44:724–6.
- [43] Perry MS, Holt PJ, Sladky JT. Topiramate loading for refractory status epilepticus in children. *Epilepsia* 2006;47:1070–1.