



Etat de mal épileptique de l'enfant

**Actualités. Prise
en charge**

Rivera S. CHCB Bayonne

Une évolution dans la définition?

- Plusieurs définitions au cours des 50 dernières années : pas de définition consensuelle
- **1993 ILAE** : 1 crise focale ou généralisée > 30 min ou ≥ 2 convulsions en 30 min sans récupération d'un état de conscience N°
- 30 min : risque de lésions cérébrales
- **1999** « Définition opérationnelle » : *Lowenstein et al...It's time to revise the definition of status epilepticus Epilepsia 1999 . 40 : 120-122.*
 - Est ce que c'est 5 min , 10 min, plus.....?

Durée première crise ?

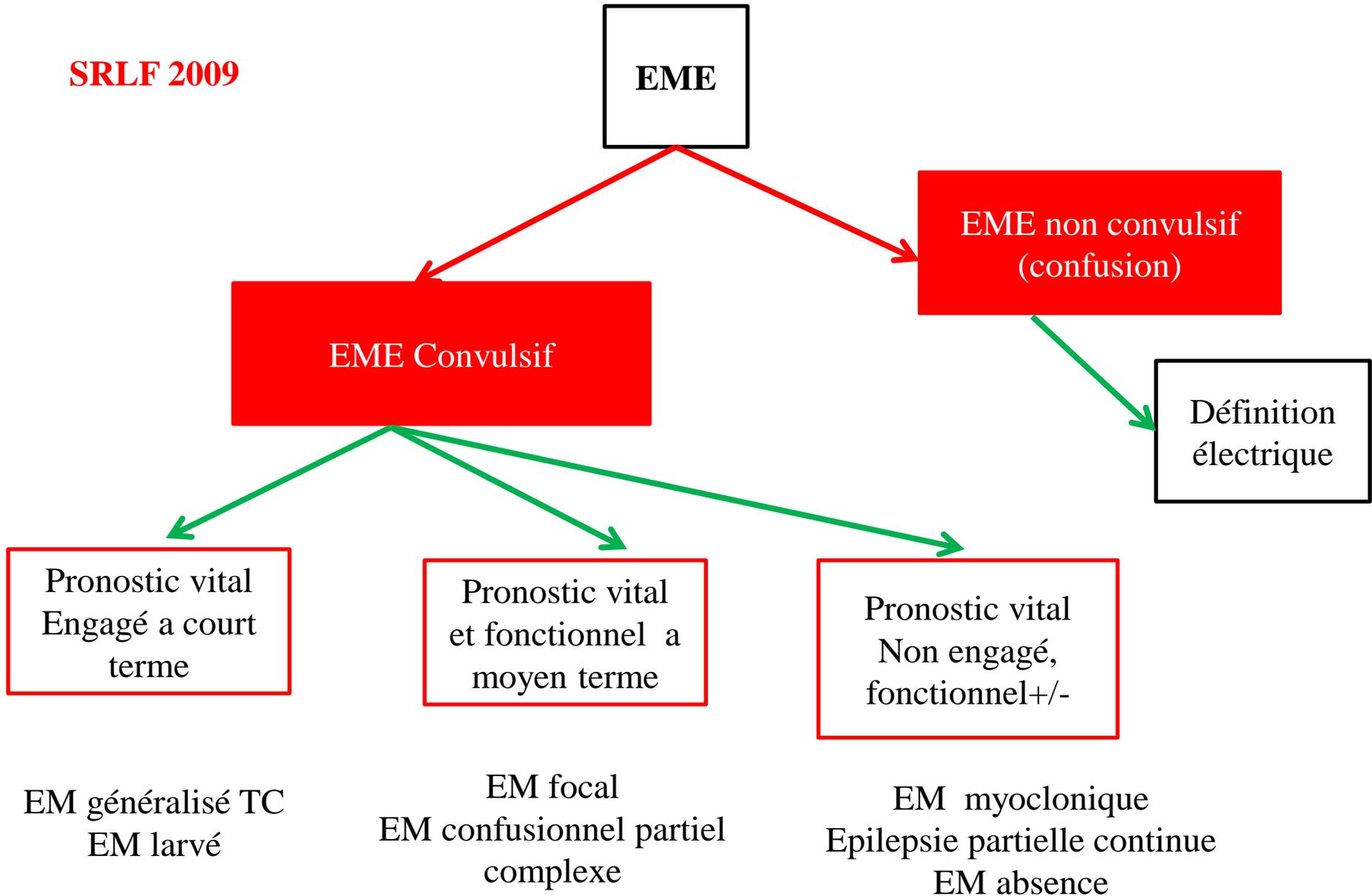
- Etude prospective : 407 enfants
- Durée moyenne = 12,2 minutes
- Majorité enfants (2/3) = **courte 3,6 min.**(moyenne)
- 12% = crise prolongée (moyenne > 30 min.): état de mal épileptique

Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. How long do new-onset seizures in children last ? Ann Neurol 2001; 49 (5): 659-64

Une évolution dans la définition?

- Plusieurs définitions au cours des 50 dernières années : pas de définition consensuelle
- 1993 ILAE : 1 crise généralisée > 30 min ou ≥ 2 convulsions en 30 min sans récupération d'un état de conscience N°
- 30 min : risque de lésions cérébrales
- 1999 « Définition opérationnelle » : *Lowenstein et al...It's time to revise the definition of status epilepticus Epilepsia 1999 . 40 : 120-122.*
 - 75% des crises s'arrêtent avant 5 min
 - **Toute crise convulsive généralisée > 5 min ou focale > 15 min est considérée comme une menace d'EME : il faut agir!!!!**

SRLF 2009



Des définitions.... dans l'évolution!

- 5 à 30 min : Etat de mal épileptique précoce
- 30 à 60 voire 120 min : Etat de mal épileptique installé
- > 60 voire >120 min : Etat de mal épileptique réfractaire
- > 24h : EME super réfractaire

The treatment of super-refractory status epilepticus : a clinical review of available therapies and a clinical treatment protocol : Shorvon S et al: Brain 2011.

Particularités de l'enfant

- 1^{ère} cause d'urgences neurologiques : 17 -23/100 000 enfants/an
- 50 % chez les enfants < 3 ans (récepteurs GABA)
- 70 % NRS < 1 an qui débutent une épilepsie auront un EME dans les 5 ans
- Mortalité : 2,7 à 5,2 globalement et entre 3 et 22.5% si EEP
- Convulsions fébriles : 25 % crises > 15 min (♂, *déjà une crise avant 12 mois, à basse température*, ATCD familiaux de CCH , température de moins de 24h avant la crise, anomalies temporeles irm) *Hesdorffer DC et al. The Journal of Pediatrics 2013.*
- Pronostic : cause sous jacente (infection SNC+++), âge et durée EME

Particularités de l'enfant épileptique

- Etiologies ou Sd épileptiques prédisposants
 - *Sd Angelman*
 - *Sd de West* (spasmes, hypsarythmie, RPM)
 - *Sd de Dravet* (épilepsie myoclonique sévère du nourrisson, mutation SCN1A)
 - *Sturge Weber* (angiome trigéminé , et piale)
 - *Sd d'Otahara* (malformation, métaboliques, gènes ARX, STXBP1)
 - *Encéphalopathies épileptiques précoces* (Gènes STXBP1, KCNQ2, FOXP1, CDKL5...KCTD7)
 - *Sd Lennox Gastaud* et d'autres encore.....

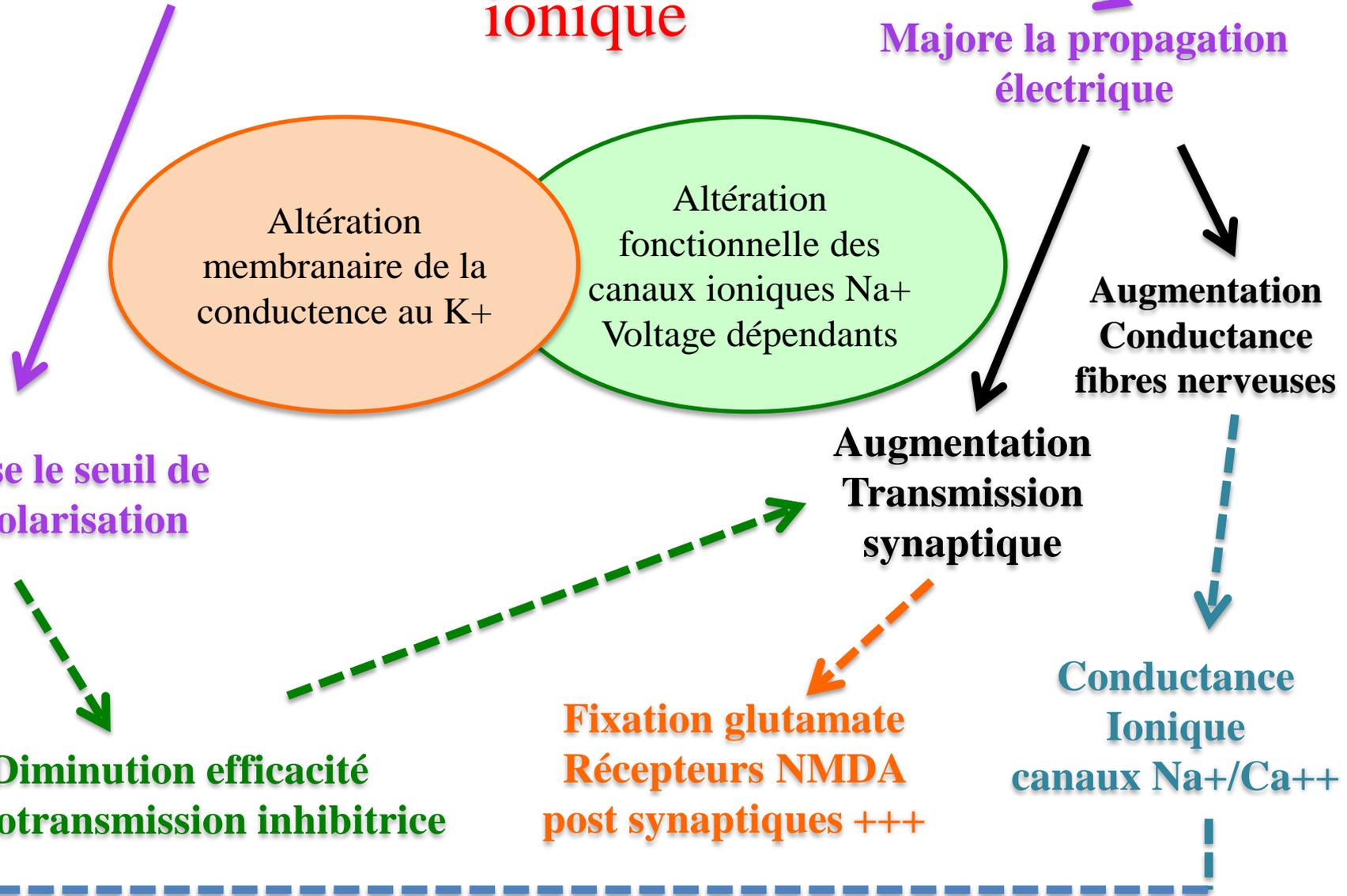
Syndrome at risk of status epilepticus in children : genetic and pathophysiological issues. Neubauer BA et al. Epileptic Disord 2014.

Nouvelles approches physiopathologiques?

- Décharge électrique = coexistence
 - d'une hyperexcitabilité (acquise ou constitutionnelle)
 - D'une hypersynchronie d'un groupe de neurones
- Déséquilibre de la neurotransmission
 - Ac Gama aminobutyrique (GABA) (défaut d'inhibition qui est à l'origine de l'EME (internalisation))
 - Glutamate en excès
 - Augmentation des récepteurs NMDA post synaptiques permettant maintien de l'EME (externalisation)

*Trafficking of NMDA receptors during status epilepticus : Thérapeutic implications
Wasterlain CG. Epilepsia 2013.*

Déséquilibre membranaire ionique



Déséquilibre membranaire ionique

Majore la propagation
électrique

Altération
membranaire de la
conductance au K^+

Altération
fonctionnelle des
canaux ioniques Na^+
Voltage dépendants

Baisse le seuil de
dépolariation

SCN1A mutation sur un canal
sodique : Sd de Dravet

KCNQ2 mutation sur un canal
Potassique : EEPrécoce

**Système activateur
de la dépolarisation
neuronale**

**Système inhibiteur
de la dépolarisation
neuronale**



AA excitateurs

**récepteurs NMDA post
synaptiques**

**Diffusion dépolarisation
vers des circuits aberrants**

Synapses GABA



Autoimmunity and inflammation in status epilepticus: from concepts to therapies

Franz Josef Holzer*¹,
Margitta Seeck¹ and
Christian M Korff²

Expert Rev. Neurother. 14(10), 1181–1202 (2014)

Switzerland

Autoimmunity, Seizures, and Status Epilepticus

Rebecca Davis, BS¹ and Josep Dalmau, MD, PhD^{1,2,3}

Epilepsia. 2013 September ; 54(0 6): 46–49.

Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABA_A receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies *Lancet Neurol.* 2014 Mar;13(3):276-86.

Petit-Pedrol M¹, Armangue T², Peng X³, Bataller L⁴, Cellucci T⁵, Davis R⁶, McCracken L⁶, Martinez-Hernandez E⁷, Mason WP⁸, Kruer MC⁹, Ritacco DG¹⁰, Grisold W¹¹, Meaney BF¹², Alcalá C⁴, Sillevs-Smitt P¹³, Titulaer MJ¹³, Balice-Gordon R³, Graus F¹, Dalmau J¹⁴.

**Système activateur
de la dépolarisation
neuronale**



**Système inhibiteur
de la dépolarisation
neuronale**

**récepteurs NMDA/AMPA
post synaptiques**

NMDApathies



Auto-immunité

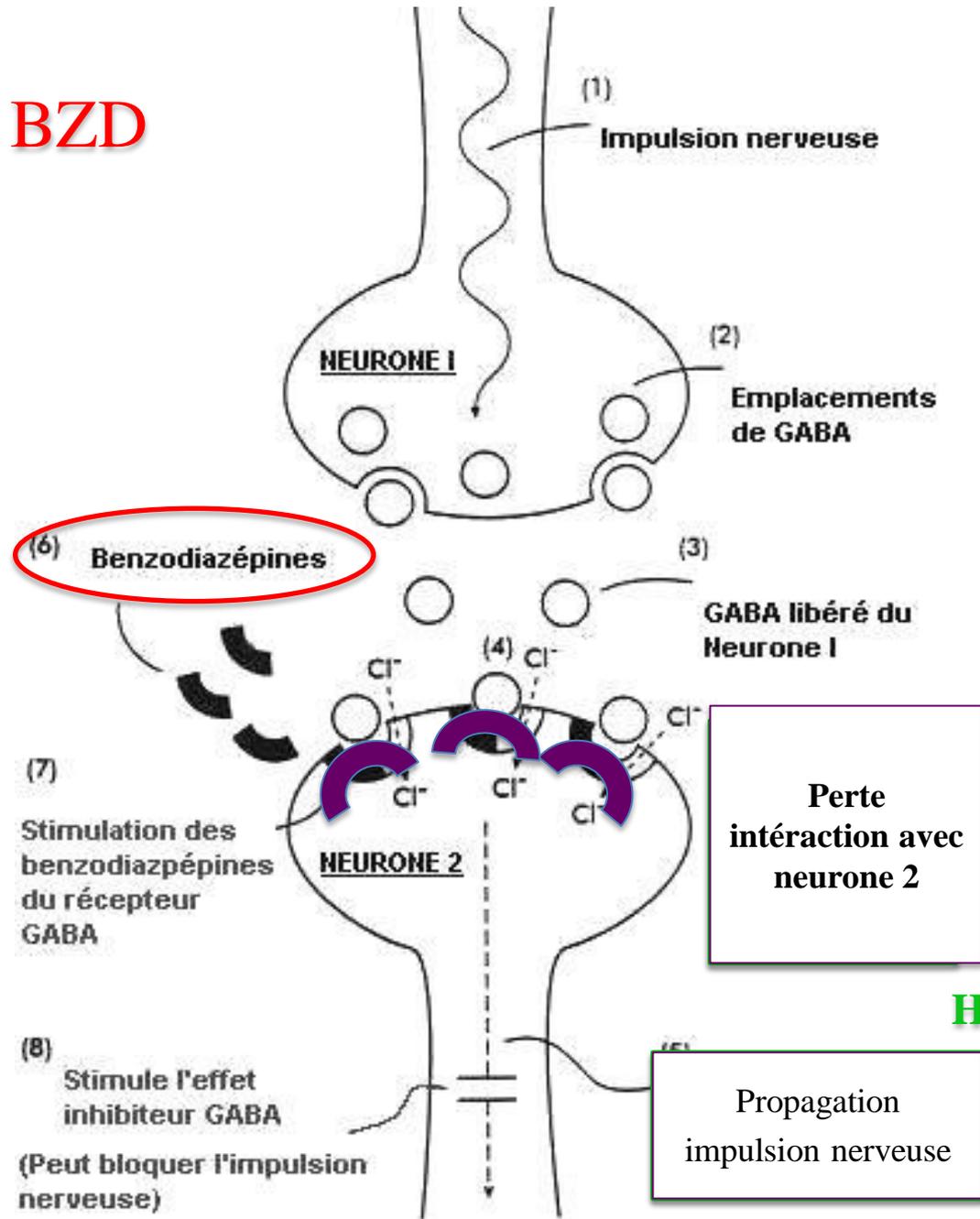
**Ac contre le système
GABA**

Petit-Pedrol M. Lancet Neurol 2014 ; 13 : 276-86.

Systeme GABA

- Avancée dans la physiopathologie++++
- Baisse de la sensibilité du système GABA
- **Internalisation** : récepteurs post synaptique GABA sur lesquels agissent les BZD sont internalisés dans le cytoplasme et deviennent inopérants dès 30 min d'EME (IV précoce)

Action des BZD

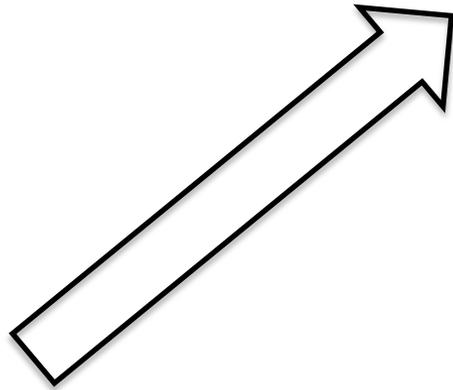


Internalisation

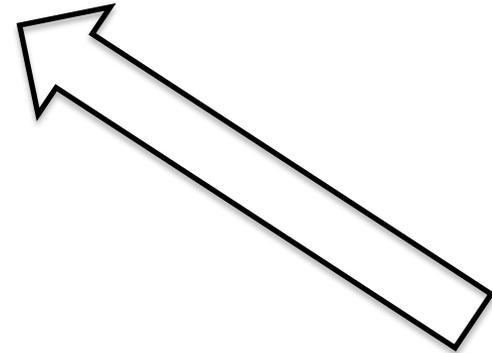
**Système activateur
de la dépolarisation
neuronale**



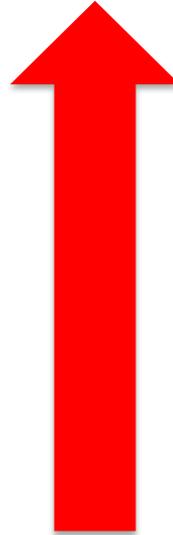
**Système inhibiteur
de la dépolarisation
neuronale**



génétique



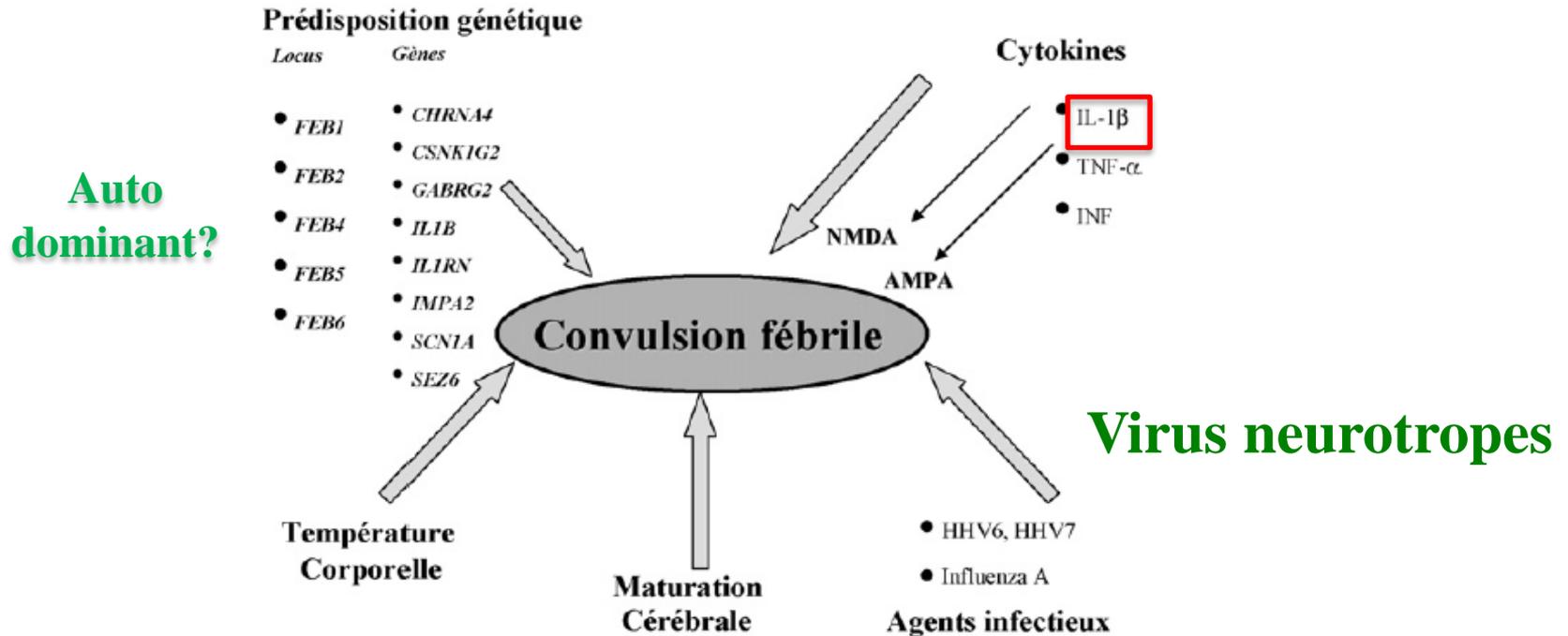
Auto-immunité



Température et inflammation

CF : « un cocktail de nombreux ingrédients »

S.Auvin, L.Vallée : Archives de Pédiatrie 2009.



2 à 5% des enfants < 6 ans

Convulsion fébriles : 25% >15 min

– ***FIRES/DESC*** = encéphalopathie épileptique réfractaire induite par la fièvre chez l'enfant d'âge scolaire

- Facteur déclenchant = fièvre quelques jours avant

AEIMSE

acute encephalopathy with inflammation mediated
Status epilepticus.

Nabbout R. Lancet Neurol 2011

- Deterioration cognitive severe.....KIM severe
- Ig, Régime cétogène précoce
- *Hypothèse d'un processus inflammatoire*

Nabbout R. Epilepsia 2013

Nabbout R. Lancet Neurol 2011

Mikaeloff Y. Epilepsy Res 2006

Kramer U. Epilepsia 2011

Prise en charge : lutter contre souffrance cérébrale

- Urgente.... parfois complexe!!!
- S'assurer de la réalité du diagnostic...essayer de préciser les territoires concernés grâce à l'eegpour éviter escalade thérapeutique
- Parfois s'abstenir!!! (Sd de Panayiotopoulos)
- Rôle aggravant de certains antiépileptiques dans certains syndromes épileptiques
 - *Benzodiazépines* : EM tonique du Sd de Lennox Gastaud
 - *Phénytoïne et barbiturique* : EM des Epi.myocloniques

PEC spécifique : Des traitements nouveaux?

- Pas de nouvelles classes médicamenteuses
- **BZD** : 1^{ère} intention, quelque soit le type de crises

Délai	Diazepam (Valium®)	Clonazepam (Rivotril®)	Phénytoïne (Dilantin®)	Phénobarbital (Gardenal®)	Midazolam (Hypnovel®)
Délai de Pénétration cérébrale	10 sec	10-60 sec	1 min	4 - 5 min	< 5 min
Délai moyen D'action	1-3 min	1-3 min	(10-30min)	< 20 min	1-2 min
Durée d'action du TTT initial	12-20 min	6-8h (jusque 24h)	12-24h	6-12h (jusque 48h)	1-2H

Valium IR / Midazolam buccal

% d'arrêt de la crise < 10 min

	Midazolam Buccal	Valium IR	Significativité
McIntyre 2005	61/109 (56%)	30/110 (27%)	P<0,001
Mpimbaza 2008	115/165(70%)	94/165(57%)	non
Baysun 2005	18/23 (78%)	17/20 (85%)	non

Délai médian d'arrêt de la crise

	Midazolam Buccal	Valium IR	Significativité
McIntyre 2005	8 min	15 min	P=0,01
Mpimbaza 2008	4,75 min	4,35 min	non
Baysun 2005	Non clairement précise	Non clairement précise	non

tx de récurrence dans l'heure significativement plus bas pour midazolam pour les 2 premières études

Valium IV/ Midazolam Buccal

Efficacy of buccal midazolam compared to intravenous diazepam in controlling convulsions in children: a randomized controlled trial.

Talukdar B¹, Chakrabarty B.

Brain Dev 2009

- % d'arrêt de la crise < 5 min : pas de différence significative
- Significativité dans le temps d'administration pour le midazolam
- Significativité dans le délai moyen entre l'administration et fin de la crise pour (valium 1,1, le midazolam 1,7 min)

Buccolam : une alternative!!!!

5'



BZD sous différentes formes

30'

5'

EM épileptique précoce : Benzodiazépines

< 20 kg et/ou voie d'accès facile

Valium® 0,5 mg/kg IR (Max 10mg)

Valium® 0,2 à 0,5 mg/kg IV (Max 10mg)

2ème dose possible 10 min plus tard

> 20 kg/ Handicap/VV difficile : au choix

Buccolam® avec posologie selon âge

Hypnovel® 0,2 à 0,5 mg/kg IM (max 10 mg)

Rivotril IM (max 1mg)

Rivotril® : si échec du Valium® ou Buccolam®/Hypnovel®

DC 0,05 mg/kg IVDL 2 min dans sérum physiologique (maximum 1mg)

Dose relais : 0,025 à 0,1mg/kg/6H (preciser poso max)

30'

2ème dose discutée..... passer rapidement au Rivotril® IV



BZD sous différentes formes

Phénytoïne/ Phenobarbital
Valproate de Sodium/ leviracetam

Malamiri RA. Efficacy and safety of intravenous sodium valproate versus phénobarbital in controlling convulsive status epilepticus and acute prolonged convulsive seizures in children : a randomised trial. European Journal of Paediatric Neurology (2012)

Ti YU K. Safety and efficacy of intravenous valproate in pediatric status epilepticus and acute repetitive seizures. Epilepsia. (2003)

120'

Etat de mal installé

Dilantin® (phénytoïne):

DC : 20 mg/kg (max.1g) en 20 min dans ϕ

Peut se faire en IO

Prodilantin® enfant > 5 ans: prescription en EP

DC : 20 mg/kg (max. 1g) en 10 min dans ϕ

Peut se faire en IM

Gardenal® : Chez les enfants déjà traités par phénytoïne per os ou en cas d'aggravation connue avec la phénytoïne ou en cas d'échec de la phénytoïne et /ou valproate

DC: 15 à 20 mg/kg IV sur 20 mn (max.1g),

débit de perfusion max de 100mg/min dans ϕ

DE: 5 mg/kg une fois par jour ou 2,5 mg toutes

les 12h, à adapter aux taux sériques (taux

souhaité : 15-30 mg/l) :

Dépakine® : enfant à partir de 2 ans et sans CI (cf.)

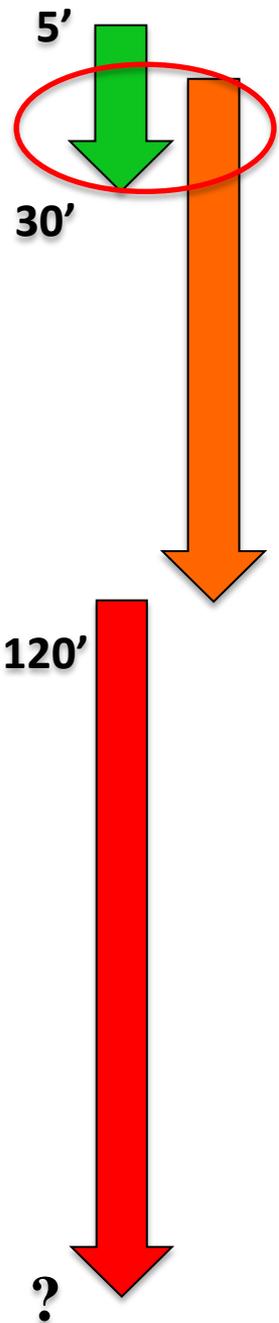
DC : 15 à 20mg/kg (max 2g) en 10 min dans 20 à 30 ml ϕ

DE : 1 à 2mg/kg/h à débiter 1H après DC

H6 : BHE + dépakinémie

1/2 dose pour patient déjà sous valproate

Pyridoxine : 100 mg IVL 1 min



BZD sous différentes formes

Phénytoïne/ Phenobarbital
Valproate de Sodium/leviracetam

Midazolam IV.....Kétamine....Penthotal...

Ozdemir D. Efficacy of continuous midazolam infusion and mortality in childhood refractory generalized convulsive status epilepticus. Seizure 2005.

Fernandez A. High dose midazolam infusion for refractory status epilepticus. Neurology 2014.

Rosati A. Efficacy and safety of ketamine in refractory status epilepticus in children. Neurology 2012

Ilvento L. Ketamine in refractory convulsive status epilepticus in children avoids endotracheal intubation. Epilepsy Behavior 2015.

120'

Hypnovel® : **intubation non systématique**

Rivotril 0,1 mg/kg/j

DC : 0,2 à 0,5 mg/kg (max 10mg)
en 10 min

et DE : 2 µg/kg/mn puis
augmenter de 2 µg/kg/mn toutes
les 15 mn jusqu'à l'arrêt des
convulsions (moyenne 6
µg/kg/mn) Avant chaque ↑ de
débit faire bolus de 0,2mg/kg
(max.10mg)
↓ de 1 µg/kg/mn toutes les 2
heures après 24H d'efficacité

Etat de mal épileptique réfractaire

Nesdonal®

Intubation et Dopamine®
Sur KTC

Dose de charge 3 à 6 mg/kg
en 10 min

Dose d'entretien : 1 à 3
mg/kg/h

Diminuer débit après 12h
de suppression burst pour
éviter les complications.

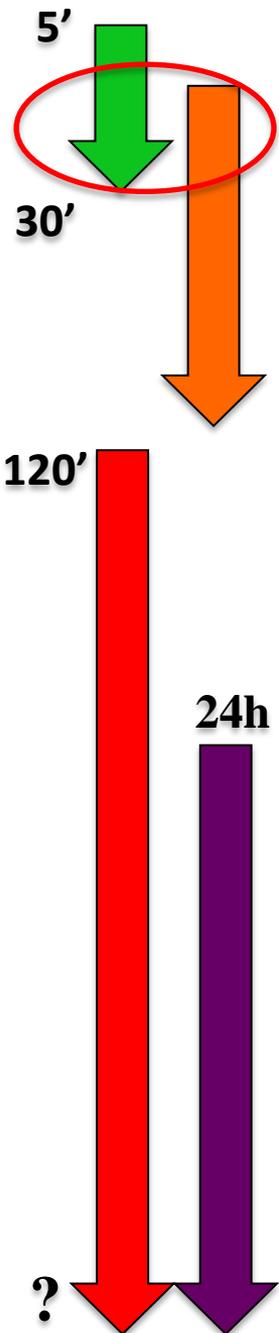
Ketamine ® (avec perfusion de Midazolam : moyenne 1-3µg/kg/mn)

Intubation non systématique, drogues vasopressives non systématique

2 bolus de 2-3µg/kg à 5 min d'intervalle puis relai par 5-10µg/kg/mn

Sous monitoring EEG ↑ toutes les 10 min de 2 -10µg/kg/mn (max 60µg/kg/mn)

?



BZD sous différentes formes

Phénytoïne/ Phenobarbital
Valproate de Sodium

Midazolam IV Kétamine . . . Pentotal . . .

Régime cétogène . . Corticoïde . . . Immunothérapie

Shormon S. The treatment of super-refractory status epilepticus : a critical review of available therapies and clinical treatment protocol. Brain 2015.

O'Connor SE. The ketogenic diet for the treatment of pediatric status epilepticus. Pediatric Neurology 2014

Nabbout R. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induces refractory epileptic encephalopathy in school age children (Fires) . Epilepsia 2010

Etat de mal épileptique super réfractaire

Mesures associées....

- TTT de la cause (infection, métabolique...)
- Sérum physio....début d'une cétose
- Rechercher une modification thérapeutique/effets aggravants
 - Sd de Dravet (Tegretol® , Lamictal®, Sabril®, Gardenal®)
 - Epilepsie idiopathique (Tegretol®, Sabril®, Gardenal®)
- TTT antiépileptique de fond à passer par SNG
- oxygénation : masque haute concentration, lunettes haut débit
- Assurer un bon état circulatoire
- Monitoring EEG

Conclusion

- Urgence.....Action précoce.....à partir de 5 min
- BZD : molécule de 1^{ère} intention (action GABA)
- Besoin de développer de nouvelles molécules action sur récepteurs au glutamate NMDA/AMPA

Déséquilibre membranaire ionique

Majore la propagation électrique

Blocage Na^+
PHE
PB
BZD

Altération membranaire de la conductance au K^+

Altération fonctionnelle des canaux ioniques Na^+ Voltage dépendants

Augmentation Conductance fibres nerveuses

Baisse le seuil de dépolarisation

GABA
BZD, PB

Blocage glutamate +/- PHE/VPA

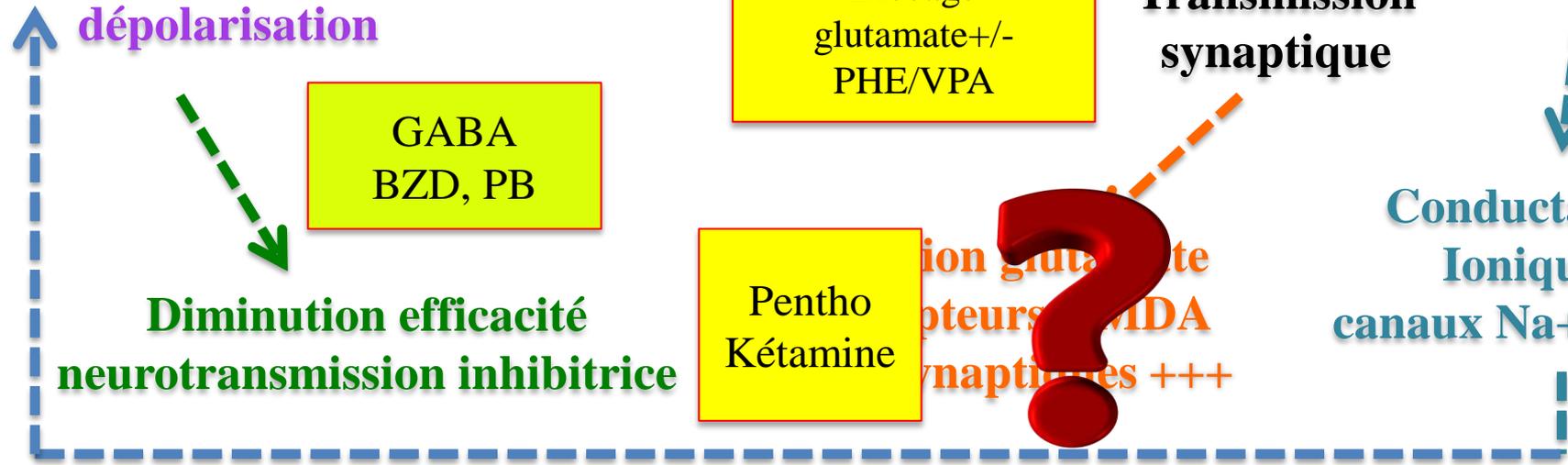
Augmentation Transmission synaptique

Pentho
Kétamine

ion glutamate
cepteurs NMDA
synaptiques +++

Conductance Ionique canaux Na^+/Ca^{++}

Diminution efficacité neurotransmission inhibitrice



Conclusion

- Urgence.....Action précoce.....à partir de 5 min
- BZD : molécule de 1^{ère} intention (action GABA)
- Besoin de développer de nouvelles molécules action sur récepteurs au glutamate NMDA/AMPA (ex: perampanel)

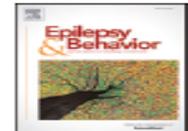
Epilepsy & Behavior 49 (2015) 354–358



Contents lists available at ScienceDirect

Epilepsy & Behavior

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yebeh



Perampanel in patients with refractory and super-refractory status epilepticus in a neurological intensive care unit



A. Rohrer, J. Höfler, G. Kalss, M. Leitinger, G. Kuchukhidze, I. Deak, J. Dobesberger, H. Novak, G. Pilz, A. Zerbs, E. Trinka *

Department of Neurology, Christian Doppler Klinik, Paracelsus Medical University Salzburg, Ignaz Harrer Straße 79, A-5020 Salzburg, Austria
Centre for Cognitive Neuroscience Salzburg, Ignaz Harrer Straße 79, A-5020 Salzburg, Austria

Conclusion

- Action précoce.....à partir de 5 min
- BZD : molécule de 1^{ère} intention (action GABA)
- Besoin de développer de nouvelles molécules action sur récepteurs au glutamate NMDA/AMPA (ex: perampanel)
- Codifier la prise en charge : études contrôlées randomisées
- Connaître cause, syndrome
- Besoin de collaboration réanimateur/neuropédiatre

