



Année 2018/2019

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
par
Léa SAVARY

Née le 11 décembre 1989 à Paris 14^e (75)

Evaluation de l'efficacité de l'association de plusieurs anti-épileptiques de seconde ligne dans l'état de mal épileptique de l'enfant, en réanimation pédiatrique au CHU de Tours.

Présentée et soutenue publiquement le **lundi 30 septembre 2019** devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Pierre THOMAS-CASTELNAU, Pédiatrie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Alain CHANTEPIE, Pédiatrie, Professeur Émérite, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Julie CHANTREUIL, Pédiatrie, PH, CHU – Tours

Professeur François LABARTHE, Pédiatrie, Faculté de Médecine – Tours

Directeur de thèse : Docteur Claire LE REUN, Pédiatrique, PH, CHU – Tours

**UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

DOYEN
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr Henri MARRET

ASSESSEURS
Pr Denis ANGOULVANT, Pédagogie
Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, Moyens – relations avec l'Université
Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale
Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue
Pr Patrick VOUREC'H, Recherche

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr André GOUAZE - 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Philippe ARBEILLE
Pr Catherine BARTHELEMY
Pr Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Alain CHANTEPIE
Pr Pierre COSNAY
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Dominique GOGA
Pr Alain GOUDEAU
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ
Pr Gérard LORETTE
Pr Roland QUENTIN
Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique

MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique.....	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien

POTIER Alain

ROBERT Jean.....

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BARBIER Louise.....Chirurgie digestive

BERHOUE Julien

BRUNAUT Paul

CAILLE Agnès.....

CLEMENTY Nicolas

DENIS Frédéric.....

DOMELIER Anne-Sophie

DUFOUR Diane

ELKRIEF Laure.....

FAVRAIS Géraldine

FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....

GATAULT Philippe.....

GOUILLEUX Valérie.....

GUILLON Antoine.....

GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....

HOARAU Cyrille.....

IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BOREL Stéphanie.....	Orthophonie
MONJAUZE Cécile	Sciences du langage – orthophonie
NICOGLU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS - UMR INSERM 1100 DE
ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM - UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira
pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je
rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes
confrères
si j'y manque

REMERCIEMENTS

A l'ensemble de mon jury de thèse,

Au président du jury, Monsieur le Professeur Pierre Castelnau,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse, je vous remercie de partager votre expertise de neuropédiatre sur ce sujet.

Au directeur de thèse, Madame le Docteur Claire Le Reun,

Tu m'auras accompagnée avec bienveillance depuis mes tout premiers pas en réanimation pédiatrique jusqu'à la fin de mon internat avec ce travail de thèse. Merci pour ton encadrement, ta disponibilité et tes conseils avisés.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Alain Chantepie,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Merci pour votre enseignement au cours du semestre passé dans votre service.

Monsieur le Professeur François Labarthe,

Je vous remercie de votre participation à mon jury de thèse, et pour votre enseignement tout au long de mon internat.

Madame le Docteur Julie Chantreuil,

Merci d'avoir accepté de juger mon travail, et pour tes précieux conseils depuis mes débuts en réanimation pédiatrique. Je te remercie de la confiance que tu m'accordes depuis ces 4 dernières années, et pour celles qui arrivent.

A toutes les personnes qui ont participé activement à la réalisation de ce travail,

Nadine, secrétaire en or. Merci d'avoir patiemment sorti les quelques 150 dossiers nécessaires à mon recueil de données.

Marie A, merci pour ton aide précieuse dans la réalisation des analyses statistiques.

Aux équipes médicales et paramédicales qui m'ont accompagnée au cours de mon internat,

A l'équipe de réanimation pédiatrique du CHU de Tours : les médecins (Julie, Claire, Nadine, Nicolas, Charlotte), merci pour votre confiance, je suis très heureuse de venir poursuivre ma formation à vos côtés ; les infirmier(e)s et auxiliaires (trop nombreuses pour tou(te)s vous nommer), merci pour toutes les bourdes que vous rattrapez, votre bonne humeur, l'ambiance de travail exceptionnelle et votre aide au quotidien.

A l'équipe de néonatalogie et réanimation et SAMU néonatale du CHU de Tours, merci d'avoir accompagné mes premières gardes séniorisées.

Aux médecins de l'équipe de cardiologie pédiatrique du CHU de Tours (Nathalie, Bruno, Jacques, Marie-Catherine, Mr Chantepie), merci de m'avoir appris à bien manier une sonde d'échographie.

A l'équipe de l'unité de spécialités pédiatriques du CHU de Tours,

A l'équipe de réanimation chirurgicale du CHU de Tours (Anne-Charlotte, Martine, Thibault, Julien ; et toute l'équipe paramédicale), merci pour votre patience quand mon âme de pédiatre s'étonnait des gabarits adultes.

A l'équipe de réanimation pédiatrique de l'hôpital Robert Debré à Paris, merci pour l'enseignement de qualité, et vos précieux conseils qui me permettent de débiter (presque) sereinement mon post-internat.

A tous mes co-internes pédiatres (Mathilde, Jérôme, Julien, Caroline, Rime, Laetitia, Claire B, Claire H, Benjamin, Tristan, Olivier, Charlotte, Camille, Elise) et les autres (Cyril, PAD, Théo, Valentin, Laurent, Thomas, Simon, Charline) c'était un plaisir de travailler, et de faire la fête avec vous.

Clémence B, binôme de choc, heureusement que t'étais là !

Marine, pour ton soutien et pour les débriefings post-garde.

A mes amis,

A sisilafamille, toujours prêts à faire la fête, merci pour vos mots d'esprits quasi-quotidiens.

A Toto et Alice, merci pour votre soutien, vos weekends tourangeaux, le coaching, le shopping et le fromage.

A la bande de Rodin (Yasmine, Hélène, Elsa, Victor, Louis, Oliv), pour les fous rires, et vos reprises inégalées des inconnus.

Aux copains de Blois (Roxane, Damien, Laura, Pierre, Clémence, Maxence, Marco, Manue, Wajma), merci pour les barbec, les folles soirées, les week-ends au ski. Et merci aussi à Rose et Raphaël d'avoir augmenté le quota mignon et baissé la moyenne d'âge de ce groupe !

Aux amitiés tourangelles :

Les super-nanas : **Clémence E**, merci pour ton humour décapant, ton soutien et pour avoir toujours les mots qu'il faut ; **Laëtitia**, merci pour ton calme olympien et tes conseils avisés.

Amandine, Violette, Chacha, Titou, merci pour le remontage de moral avant et après les gardes et pour les heures passées à refaire le monde.

Aux Leaustic (Caroline, Gaëtan et Nathaël), merci pour les nombreuses soirées passées et à venir.

A ceux qui sont là depuis le début :

Julie, depuis le coin anatomie de la BU de Paris 6, soutien inconditionnel et amitié sans faille, merci.

Claire F, merci pour ta bonne humeur permanente, les pas de salsa, et tes conseils toujours justes.

PO, pour ta présence, même sans nos cafés quotidiens.

Marion Q, pour tes talents de Cupidon, et ta capacité à me changer les idées quand le travail prend trop de place.

Charlotte, 17 ans et 465km, nos mariages, ton bébé... merci pour tout

Clémence A, ma copine de bac à sable, de Jugon à Chambéry, en passant par Amiens, Tours et Bristol, pour le meilleur et pour le pire.

A ma famille,

Joël, Raul et Leah, Natalia et Nico, Lucia, Sophie, Myriam, Pascale et Mures, merci pour votre présence à mes côtés, de près ou de loin, depuis toutes ces années.

Aude, Jean-Paul, Gwendoline, Jeremy, Benjamin, Annaëlle, merci de m'avoir accueilli dans votre si belle et chaleureuse famille. Et merci à **Côme** d'avoir accompagné l'écriture de cette thèse.

Irène, merci pour la diversité que tu apportes à nos repas de famille, pour tes gâteaux, et pour nous faire rêver à chacun de tes spectacles.

Guillaume, merci de ne pas m'avoir dégoutée de la médecine, je suis fière de marcher (presque) dans tes pas, merci pour tes conseils, et pour cette merveilleuse famille que tu construis, avec **Clémence et Gaspard**.

Mes parents, pour votre confiance et votre soutien sans faille tout au long de ses dix années d'études, pour votre amour inconditionnel qui m'a permis de m'épanouir, et d'en arriver là aujourd'hui.

Sébastien, pour ton imagination, ton humour, ton soutien et ta patience à toute épreuve, même aux repos de garde !

RESUME

Évaluation de l'efficacité de l'association de plusieurs anti-épileptiques de seconde ligne dans l'état de mal épileptique de l'enfant en réanimation pédiatrique, au CHU de Tours.

Introduction. L'état de mal épileptique (EME) tonico-clonique généralisé est la plus fréquente des urgences neurologiques de l'enfant. L'EME est dit réfractaire (EMER) en cas de persistance des crises malgré deux lignes thérapeutiques différentes. Chez l'adulte, il est établi que l'EMER nécessite la mise en coma thérapeutique. Chez l'enfant, il est fréquent d'associer plusieurs antiépileptiques de deuxième ligne avant de recourir au coma thérapeutique bien qu'il n'existe aucune donnée dans la littérature.

Matériel et méthodes. Nous avons réalisé une étude rétrospective mono-centrique afin d'évaluer l'efficacité de l'association de plusieurs antiépileptiques de deuxième ligne dans le contrôle de l'EME de l'enfant. Tous les patients hospitalisés au CHU Clocheville (Tours) entre janvier 2013 et décembre 2017 et ayant présenté un EMER ont été inclus. Notre population d'étude était divisée en deux groupes, selon la nécessité de mise en coma thérapeutique (midazolam+) ou non (midazolam-).

Résultats. 55 patients ont été inclus dans l'étude (30 dans le groupe midazolam+, 25 dans le groupe midazolam-). 52% des 48 patients ayant reçu plusieurs molécules de deuxième ligne n'ont pas été mis en coma thérapeutique. Dans le groupe midazolam+, la durée de moyenne de l'EME était supérieure de 20% chez les patients qui avaient reçu plusieurs traitements de deuxième ligne (34,5 heures contre 27,8 heures).

Conclusion. La mise en coma thérapeutique peut être évitée chez environ 50% des enfants présentant un EMER ayant nécessité plusieurs molécules de deuxième ligne. Il serait intéressant de pouvoir établir des facteurs prédictifs de la mise en coma thérapeutique, afin d'optimiser la prise en charge de ces patients.

Mots-clés : État de mal épileptique, réfractaire, anti-épileptiques, midazolam, coma, enfant, réanimation pédiatrique

ABSTRACT

Efficacy of multiple second line agents in refractory status epilepticus in a pediatric intensive care unit.

Introduction. Convulsive status epilepticus (CSE) is the most common neurological emergency in children. Refractory status epilepticus (RSE) occurs when seizures are not controlled with first- and second-line agents. In adults, RSE requires pharmacological induced coma. In pediatric patients, association of second line treatment is often used to avoid general anesthesia although there is currently no data on the efficacy of this association.

Methods. We performed a monocentric retrospective study to assess the efficacy of multiple second line agents in pediatric RSE. All children admitted to Clocheville hospital (Tours) between January 2013 and December 2017 with a diagnosis of RSE were included. Our population was divided into two groups: need of general anesthesia (midazolam+) or not (midazolam-).

Results. 55 children were included (30 in group midazolam+, 25 in group midazolam-) during the study period. Among the 48 patients with multiple second line agents, 52% did not need general anesthesia (n=25). In group midazolam+, CSE was 20% longer in patients treated with multiple second line agents (34,5 h vs 27,8 h).

Conclusion. Multiple second line agent's treatment is efficient to avoid general anesthesia in 50% of children. It would be interesting to identify predictors of general anesthesia.

Key words : Status epilepticus, refractory, anti-épileptic drugs, midazolam, children, pediatric intensive care unit.

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS.....	14
INTRODUCTION.....	15
1. EPIDEMIOLOGIE	15
2. DEFINITIONS.....	15
3. PHYSIOPATHOLOGIE	16
4. RECOMMANDATIONS ACTUELLES.....	17
MATERIEL ET METHODES	20
1. POPULATION.....	20
2. DONNEES RECUEILLIES	20
3. DEFINITIONS.....	21
4. ANALYSES STATISTIQUES	22
RÉSULTATS.....	23
1. ANALYSE DESCRIPTIVE : DEMOGRAPHIE ET PRESENTATION CLINIQUE.	23
2. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	26
3. COMPLICATIONS ET SURVEILLANCE.	29
DISCUSSION	30
1. POPULATION.....	30
2. TRAITEMENT DE 1ERE LIGNE	30
3. TRAITEMENT DE 2E LIGNE.....	31
4. ASSOCIATION DE PLUSIEURS TRAITEMENTS DE DEUXIEME LIGNE.....	33
5. FACTEURS PREDICTIFS DE MISE EN COMA THERAPEUTIQUE	34
6. LIMITES DE NOTRE ETUDE.....	35
CONCLUSION.....	35
ANNEXES	36
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	41

ABREVIATIONS

EME : Etat de mal épileptique

EMER : Etat de mal épileptique réfractaire

EMETCG : Etat de mal épileptique tonico-clonique généralisé

EEG : Electroencéphalogramme

GABA : acide γ -amino-butyrique

IC : Intervalle de confiance

OR : odds-ratio

PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

RFE : Recommandations formalisées d'experts

INTRODUCTION

1. Epidémiologie

L'état de mal épileptique (EME) est la plus fréquente des urgences neurologiques de l'enfant. L'incidence de l'EME est plus élevée chez l'enfant, elle est estimée, à environ 10 à 27 pour 100 000 enfants, par an, selon les études (1,2). Elle varie avec l'âge, et elle est plus élevée chez les enfants de moins de 5 ans ; des études épidémiologiques rapportent une incidence jusqu'à 130 à 150 pour 100 000 enfants (2–4). L'EME est associé à une mortalité à court terme d'environ de 2,5 à 5,2% chez l'enfant, et jusqu'à 5 à 8% chez les enfants hospitalisés en unité de soins intensifs (5). D'autre part, l'EME est grevé d'une importante morbidité, plus élevée que celle des adultes, et essentiellement neurologique : un sur-risque de développer une épilepsie, ou l'apparition d'autres complications neurologiques telles que des troubles neurosensoriels, des troubles du comportement, un déficit cognitif. Le risque de développer une épilepsie dans les suites d'un EME, est difficile à apprécier car il dépend de l'étiologie et du type de l'EME, une revue de la littérature retrouvait 13 à 74% des patients développant une épilepsie dans les suites d'un EME (5). La morbi-mortalité de l'EME de l'enfant, ainsi que le risque de récurrence est étroitement lié au facteur causal de l'EME, mais également à l'âge de l'enfant et à la durée de l'EME (5). Le traitement de l'EME est basé sur 3 lignes de traitements, il s'appuie sur des recommandations d'experts mais il existe peu de littérature d'un haut degré de preuves (6), notamment aucune donnée comparative concernant l'association ou non de plusieurs traitements antiépileptiques de 2^{ème} ligne dans le traitement de l'EME réfractaire chez l'enfant n'est disponible à ce jour. Nous avons décrit et évalué rétrospectivement l'utilisation des associations de plusieurs antiépileptiques de 2^{ème} ligne.

2. Définitions

Des études expérimentales avaient permis de fixer à 30 minutes la durée classiquement admise d'une crise pour définir un EME, il s'agit du délai au-delà duquel apparaissent des lésions neuronales irréversibles dans certains modèles animaux (7). Ce délai a été progressivement raccourci jusqu'à 5 minutes, car la majorité des crises simples cède spontanément en moins de 2 minutes (8), et à l'inverse, les crises se prolongeant au-delà de 5 à 10 minutes ne s'arrêteraient pas spontanément (9).

Ainsi, les recommandations formelles d'expert françaises les plus récentes définissent l'EME de façon opérationnelle pour favoriser une prise en charge précoce. En particulier, l'état de mal épileptique tonico-clonique généralisé (EMETCG) se définit par une crise généralisée dont les manifestations motrices se prolongent au-delà de 5 minutes, ou par une succession de crises sans retour à la conscience pendant plus de 5 minutes. L'EME larvé,

qui correspond à la présence d'un EME électrique avec manifestations motrices discrètes (coma, myoclonies des paupières, clonies des extrémités) et il est la résultante d'un EME non traité.

Enfin, l'EME réfractaire (EMER) est défini comme « la persistance d'un EME clinique ou électrique malgré l'administration d'au moins deux lignes thérapeutiques différentes et bien conduites de médicaments antiépileptiques recommandés » (10).

Par ailleurs, on peut distinguer 5 stades évolutifs d'EMETCG (11–13) selon le temps écoulé depuis le début de la crise et sur lequel se basent les protocoles de prise en charge : imminent (dans les 5 premières minutes), EME précoce (de 5 à 20 minutes d'évolution), EME établi (EME résistant aux benzodiazépines, évoluant depuis 20 à 40 minutes), EME réfractaire et super-réfractaire (résistant à l'anesthésie générale, au-delà de 24 heures d'évolution).

3. Physiopathologie

Le passage d'une crise à un EME est la conséquence d'anomalies des canaux ioniques qui favorisent le déséquilibre entre le système de neurotransmission excitateur et le système inhibiteur (acide γ -amino-butérique (GABA)), en faveur de l'excitation neuronale (13,14).

Plusieurs modèles expérimentaux ont montré chez l'animal, une baisse progressive du nombre de récepteurs GABA fonctionnels (par internalisation de ceux-ci), associée à une hausse progressive de récepteurs à NMDA fonctionnels en post-synaptique et de façon prolongée (jusqu'à 1 heure de convulsion) (15). Il est admis que plus l'EME dure, plus les perturbations cérébrales et systémiques seront importantes et moins les thérapeutiques anti-convulsivantes seront efficaces. Ceci semble lié à cette modification des neurotransmetteurs au cours de l'EME (16,17). En effet, les benzodiazépines et barbituriques stimulent les récepteurs GABA_A post-synaptique, et entraînent une hyperpolarisation neuronale post-synaptique, qui limite la transmission de l'influx nerveux et des bouffées excitatrices (18). Le déficit en récepteur GABA entraîné par l'EME explique la baisse d'efficacité de ces molécules lorsque l'EME se prolonge. La phénytoïne, le valproate de sodium et la lamotrigine sont eux des stabilisateurs de membrane par blocage des canaux sodiques (18). Ces données expérimentales sont le rationnel des choix des molécules de traitements des algorithmes de prise en charge de l'EMETCG.

L'EME entraîne des lésions cérébrales directement attribuables à l'activité épileptique par mort neuronale et par remaniements morphologiques responsables de l'épileptogenèse (19). La phase d'hyperadrénergisme systémique est associée à une élévation de la pression artérielle systémique et du rythme cardiaque, initialement nécessaires au maintien du débit sanguin cérébral et à l'apparition d'une hyperglycémie. La présence d'une acidose lactique liée à la majoration du métabolisme anaérobie est déclenchée par la majoration des besoins énergétiques (17).

L'inadéquation entre les besoins et les apports énergétiques, l'hypoxie, l'hypoglycémie, ainsi que la diminution de la pression de perfusion cérébrale (augmentation de la pression intracrânienne par l'œdème cérébral et dégradation hémodynamique systémique) favorisent l'ischémie neuronale (20). L'intensité des lésions semble corrélée à la durée de l'EME et au degré d'hyperthermie, et est probablement aggravée dans les contextes d'inflammation (21). Si l'hyperglycémie et l'acidose sont le plus souvent transitoires et régressent sans traitement spécifique, le contrôle d'une éventuelle hyperthermie par des mesures simples (refroidissement externe, paracétamol) semble nécessaire car elle entraîne un relargage cytokinique intracérébral, ce qui augmente l'excitabilité neuronale, et favorise la convulsion. (22)

Les données physiopathologiques donnent lieu malgré l'absence de haut niveau de preuve à des recommandations de prise en charge de l'EME avec des traitements spécifiques antiépileptiques visant à renforcer l'inhibition de la dépolarisation neuronale et des traitements non spécifiques dont l'objectif est de contrôler l'hémodynamique systémique et cérébrale, l'oxygénation et la température.

4. Recommandations actuelles

A partir de ces données physiopathologiques et de nombreuses études internationales, les sociétés savantes françaises ont émis des recommandations formalisées d'experts (RFE) pour guider la prise en charge de l'EME, et en particulier de l'EMETCG (10). Il est rappelé l'importance de la prise en charge des facteurs d'agression cérébrale secondaire d'origine systémique (tension artérielle, température, glycémie, capnie, oxygénation, natrémie) ; ainsi que la prise en charge étiologique éventuelle (infection, trouble métabolique, toxiques).

L'électroencéphalogramme (EEG) a sa place dans le diagnostic positif et également étiologique de l'EME. Il doit être réalisé après la phase convulsive chez tout patient présentant un EMETCG afin de s'assurer de l'absence d'EME larvé ou d'un EME non convulsif. La durée de l'enregistrement doit être de 20 minutes au minimum en cas de récupération d'un état de conscience normal, il sera prolongé et au mieux mis en continu en cas d'EME sur le tracé initial, de troubles de la vigilance persistants ou d'EME réfractaire.

Concernant la prise en charge thérapeutique de l'EME, l'algorithme présenté dans les RFE est reporté en annexe 1. L'algorithme de prise en charge utilisé en réanimation pédiatrique au CHU de Tours, depuis janvier 2018, est résumé dans la figure 1. Il est préconisé l'usage d'une benzodiazépine en première ligne, à administrer le plus précocement possible, dans les 5 minutes du début de la crise ; et de la reconduire à 5 minutes en cas de persistance de la crise. Plusieurs benzodiazépines sont disponibles, en France la molécule de choix semble être le clonazépam par voie intra-veineuse en raison de sa disponibilité, de sa rapidité d'action et de sa demi-vie plus longue de 6 à 8

heures (10,11). Cependant, du fait des difficultés d'abord veineux en pédiatrie, des alternatives telles que le diazépam intra-rectal, le midazolam par voie intra-buccale ou intra-nasale sont couramment utilisées.

La deuxième ligne de traitement doit être administrée en cas de persistance de la crise 5 minutes après la deuxième injection de benzodiazépine, les molécules proposées sont : le phénobarbital, la (fos)phénytoïne, ou le lévétiracétam (le valproate de sodium n'étant pas utilisé dans l'EME chez l'enfant). Le contrôle de l'EME est évalué 30 minutes après le début de la perfusion du traitement antiépileptique.

La présence d'un EMER nécessite le recours à un coma thérapeutique qui correspond à l'instauration d'une anesthésie générale avec intubation trachéale et ventilation mécanique. Différents agents anesthésiques peuvent être utilisés en continu par voie intra-veineuse, chez l'enfant la molécule de choix est le midazolam à fortes doses (le propofol n'étant pas recommandé au long cours en pédiatrie). La surveillance par monitoring EEG continu est alors nécessaire, l'objectif est d'obtenir l'arrêt des crises pendant au moins 24 heures avant la diminution progressive des agents anesthésiques généraux. L'utilisation d'un deuxième traitement antiépileptique de deuxième ligne a sa place chez l'adulte, en cas d'EMETCG évoluant depuis moins de 60 minutes, et chez les patients épileptiques connus, en l'absence d'autre facteur d'agression cérébrale évident. En pédiatrie, la pratique la plus courante devant un EMETCG réfractaire est de différer l'anesthésie générale, par l'ajout d'une deuxième molécule de deuxième ligne.

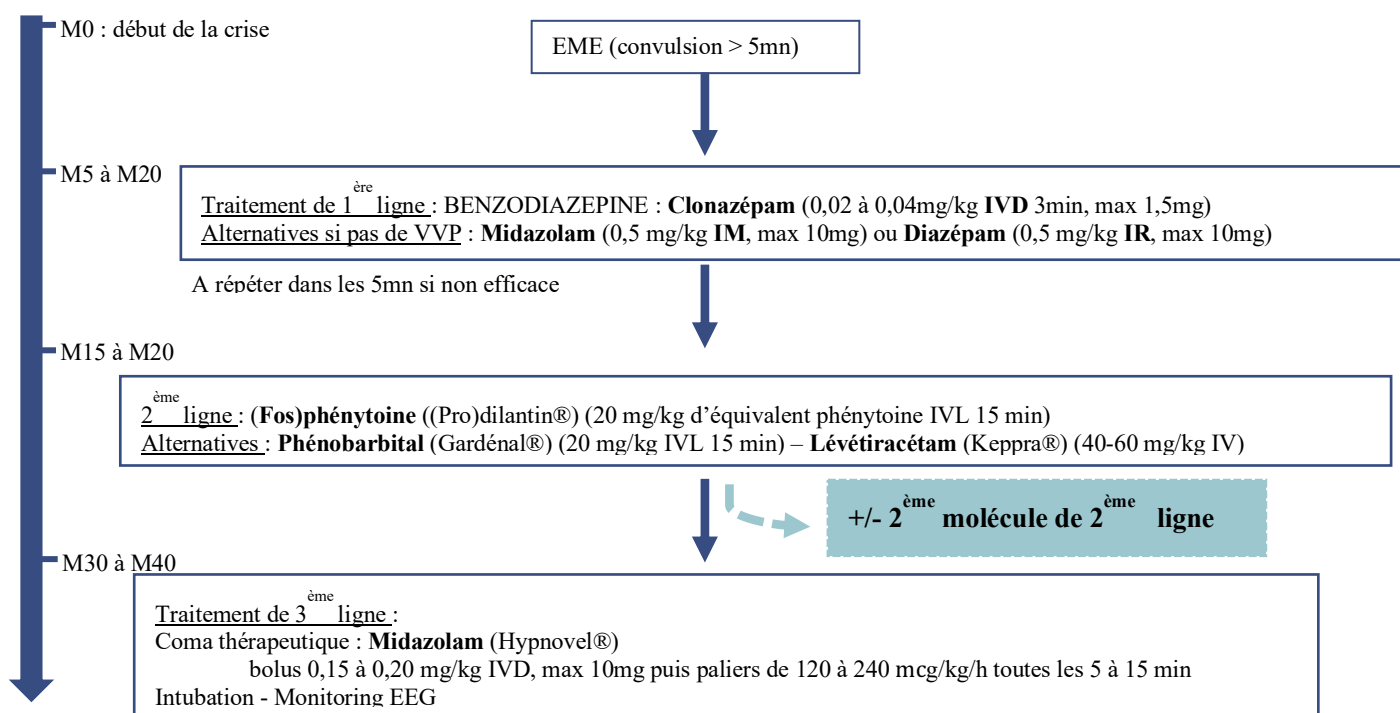


Figure 1. **Algorithme de prise en charge de l'EME, utilisé en réanimation pédiatrique au CHU de Tours, depuis 2018**

Adapté des recommandations formalisées d'experts, 2018 (10)

Du fait de l'existence de plusieurs molécules d'efficacité similaire à tous les niveaux de l'algorithme de prise en charge, on retrouve de nombreuses disparités de prise en charge selon les centres et les équipes (les protocoles de prise en charge en place à l'hôpital Necker à Paris, et à l'hôpital Robert Debré à Paris sont présentés en annexes 2 et 3). Il n'existe donc pas de données pédiatriques permettant d'évaluer l'efficacité de l'association de plusieurs molécules de deuxième ligne dans le contrôle de l'EME réfractaire.

Nous avons réalisé une étude descriptive afin d'étudier l'efficacité de cette association dans l'état de mal épileptique réfractaire de l'enfant, à l'hôpital Clocheville au CHU de Tours. Notre objectif principal était l'évaluation de la nécessité de mise en coma thérapeutique selon le nombre de traitements de deuxième ligne dont le patient avait bénéficié. Nos objectifs secondaires étaient de comparer la durée de l'état de mal épileptique, la durée d'hospitalisation en réanimation et la durée de ventilation invasive entre les deux groupes de patients (mise en coma thérapeutique, ou non). Par ailleurs, nous avons recherché les facteurs prédictifs de la mise en coma thérapeutique.

MATERIEL ET METHODES

1. Population

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective mono-centrique, incluant les enfants âgés de 1 mois à 18 ans, hospitalisés à l'hôpital Clocheville à Tours pour EME ou ayant présenté un épisode d'EME au cours de l'hospitalisation. Le CHU de Tours accueille des pathologies médicales et chirurgicales, et dispose d'un service de spécialité de neuropédiatrie, d'un service de neurochirurgie pédiatrique et d'un service de réanimation de spécialité. Les patients ont été identifiés à partir de la base du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Les séjours hospitaliers sélectionnés pour notre étude sont ceux survenus entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2017 avec un diagnostic principal ou associé correspondant à l'état de mal épileptique : « état de grand mal épileptique » (G41.0) et « état de mal épileptique, sans précision » (G41.9). Un protocole de prise en charge, inchangé sur toute la durée de l'étude, était à la disposition des équipes médicales (présenté en annexe 4).

Nous avons exclu : les patients âgés de moins de 1 mois, les enfants épileptiques connus avec protocole de prise en charge personnalisé établi préalablement, les patients présentant un EME cédant après l'administration d'une seule molécule de seconde ligne, les patients ayant présenté un EME pris en charge hors du CHU, ou un EME non confirmé après relecture du dossier et les décès liés à la maladie causale, avant le contrôle de l'EME.

2. Données recueillies

Les données ont été recueillies rétrospectivement à partir des dossiers médicaux, paramédicaux et feuilles de surveillance (informatisés et manuscrits) des patients. Le recueil des variables a été anonymisé avant l'étude statistique. Nous avons évalué :

- les principales données socio-démographiques (âge, sexe),
- les antécédents d'épilepsie et d'EME
- la présence d'un facteur favorisant l'épisode d'EME (fièvre, trouble métabolique, traumatisme crânien)
- la prise en charge initiale de l'épisode : délai et lieu (domicile par les parents, par le SAMU, en hôpital périphérique ou en intra-hospitalier au CHU)
- l'algorithme thérapeutique dont le patient a bénéficié : nom des molécules, délai d'administration par rapport au début de la prise en charge, et posologies.
- la survenue de complications liées au traitement : nécessité d'un soutien hémodynamique ou respiratoire ; ou à l'EME : nécessité d'une ventilation invasive et durée, survenue d'une pneumopathie.

- la sévérité de l'EME: durée de l'EME, durée de l'hospitalisation en réanimation
- la surveillance et les examens complémentaires : imagerie cérébrale avant l'arrivée en réanimation, monitoring par EEG continu et durée.
- en cas de nécessité d'instauration d'un coma thérapeutique : lieu d'instauration du midazolam, doses initiales et maximales du midazolam, durée totale du coma thérapeutique, survenue de troubles hémodynamiques liés au traitement par midazolam.

3. Définitions

L'EME était confirmé lorsque l'épisode convulsif durait plus de 5 minutes, selon les nouvelles définitions ; de même, l'EME réfractaire était défini comme un EME ne cédant pas après l'administration d'une molécule de deuxième ligne. (10)

La mise en coma thérapeutique était considérée comme effective en cas de traitement par midazolam à des posologies supérieures à 120 mcg/kg/h (11).

Nous avons classé les patients a posteriori, selon le diagnostic étiologique final retenu :

- infectieux : EME secondaire à une infection du système nerveux central (encéphalite, méningo-encéphalite)
- épilepsie : EME révélant l'entrée dans une maladie épileptique, ou compliquant une maladie épileptique connue (sans protocole de prise en charge pré-établi)
- anoxie cérébrale : EME compliquant un épisode d'anoxie cérébrale (noyade, arrêt cardio-respiratoire)
- lésionnel : EME survenant dans le cadre d'une tumeur cérébrale ou d'une hémorragie intracrânienne, secondaire ou non à un traumatisme crânien.

Le diagnostic de pneumopathie était défini selon les critères du Center for Disease Control and Prevention (23), chez des patients présentant de la fièvre, une dégradation respiratoire (hypoxie, hypercapnie), ainsi qu'un syndrome inflammatoire biologique associé à une image radiologique évocatrice. Nous avons considéré en particulier, la pneumopathie d'inhalation, survenant après intubation, et la pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) qui impliquait la survenue d'une pneumopathie chez un patient sous ventilation mécanique depuis plus de 2 jours.

4. Analyses statistiques

Les comparaisons de variables qualitatives en analyse univariée ont été effectuées par le test du Chi-2, lorsque l'effectif théorique était supérieur ou égal à 5 ; ou le test exact de Fisher, en cas d'effectif théorique inférieur à 3. Les comparaisons de variables quantitatives ont été effectuées à l'aide d'un modèle de régression logistique. L'analyse multivariée a été réalisée à l'aide d'un modèle de régression logistique en ne retenant que les variables explicatives qui ressortaient significatives en analyse univariée. Les différences entre les groupes étaient considérées significatives lorsque $p < 0,05$.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide l'application web biostaTGV© (<https://biostatgv.sentiweb.fr/>), pour le test du Chi-2 ou de Fisher ; et du logiciel libre R pour la réalisation des modèles de régression logistique.

Notre étude a fait l'objet d'une demande d'avis au comité d'éthique du CHRU de Tours, dont les conclusions sont en attente. Les données étant anonymisées, la déclaration CNIL n'était pas nécessaire.

RÉSULTATS

1. Analyse descriptive : démographie et présentation clinique.

Entre janvier 2013 et décembre 2017, 296 dossiers ont été codés « état de grand mal épileptique » ou « état de de mal épileptique, sans précision ». 55 enfants ont été inclus dans notre étude, 25 patients n'ont pas reçu de midazolam (groupe midazolam-), et 30 patients ont nécessité la mise en coma thérapeutique (groupe midazolam+). Dans le groupe midazolam+, 7 patients avaient eu un seul traitement de deuxième ligne, 23 patients en avaient reçu deux ou plus (diagramme de flux en figure 2). Parmi les 241 patients exclus, 108 n'avaient pas évolué vers un EMER, 44 n'avaient pas présenté un EME, 72 étaient épileptiques connus avec protocole de prise en charge personnalisée dont 10 avaient été hospitalisés en réanimation, 9 étaient âgés de moins d'un mois, 5 avaient été pris en charge en réanimation hors CHU de Tours, et 3 étaient décédés de la maladie causale avant le contrôle de l'EME. Pour les 44 patients dont le diagnostic d'EME n'était pas confirmé après relecture du dossier, l'erreur de codage de diagnostic associé correspondait à un antécédent d'EME et non à un diagnostic d'EME ayant conduit à un traitement au cours de l'hospitalisation.

Les données démographiques et cliniques des deux groupes sont décrites dans le tableau 1. Dans la population globale de l'étude, l'âge moyen des patients était de 39 mois. L'âge des enfants était en moyenne plus élevé dans le groupe midazolam- (48 mois).

15 patients avaient un antécédent d'épilepsie (27%), 9 patients avaient déjà fait un EME, parmi eux 3 n'étaient pas épileptiques connus. La proportion de patients avec un antécédent d'épilepsie était significativement plus importante dans le groupe midazolam- que dans le groupe midazolam+ (respectivement, 48% contre 10%, $p<0,01$). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant la répartition des facteurs favorisant l'épisode actuel d'état de mal convulsif entre les deux groupes. Le diagnostic final le plus fréquent est l'épilepsie ($n=21$) dont la majorité appartient au groupe midazolam- (16 patients contre 5 patients dans le groupe midazolam+). Il s'agissait de l'entrée dans une maladie épileptique pour 8 enfants parmi les 21 dont le diagnostic final était l'épilepsie ; parmi eux, 3 développeront une épilepsie pharmaco-résistante.

Concernant le lieu de prise en charge initiale, les enfants étaient le plus souvent pris en charge en intra-hospitalier à l'hôpital Clocheville ($n=21$) ; dont 14 dans le groupe midazolam+. La prise en charge initiale au domicile concernait 9 enfants, dont 8 dans le groupe midazolam-.

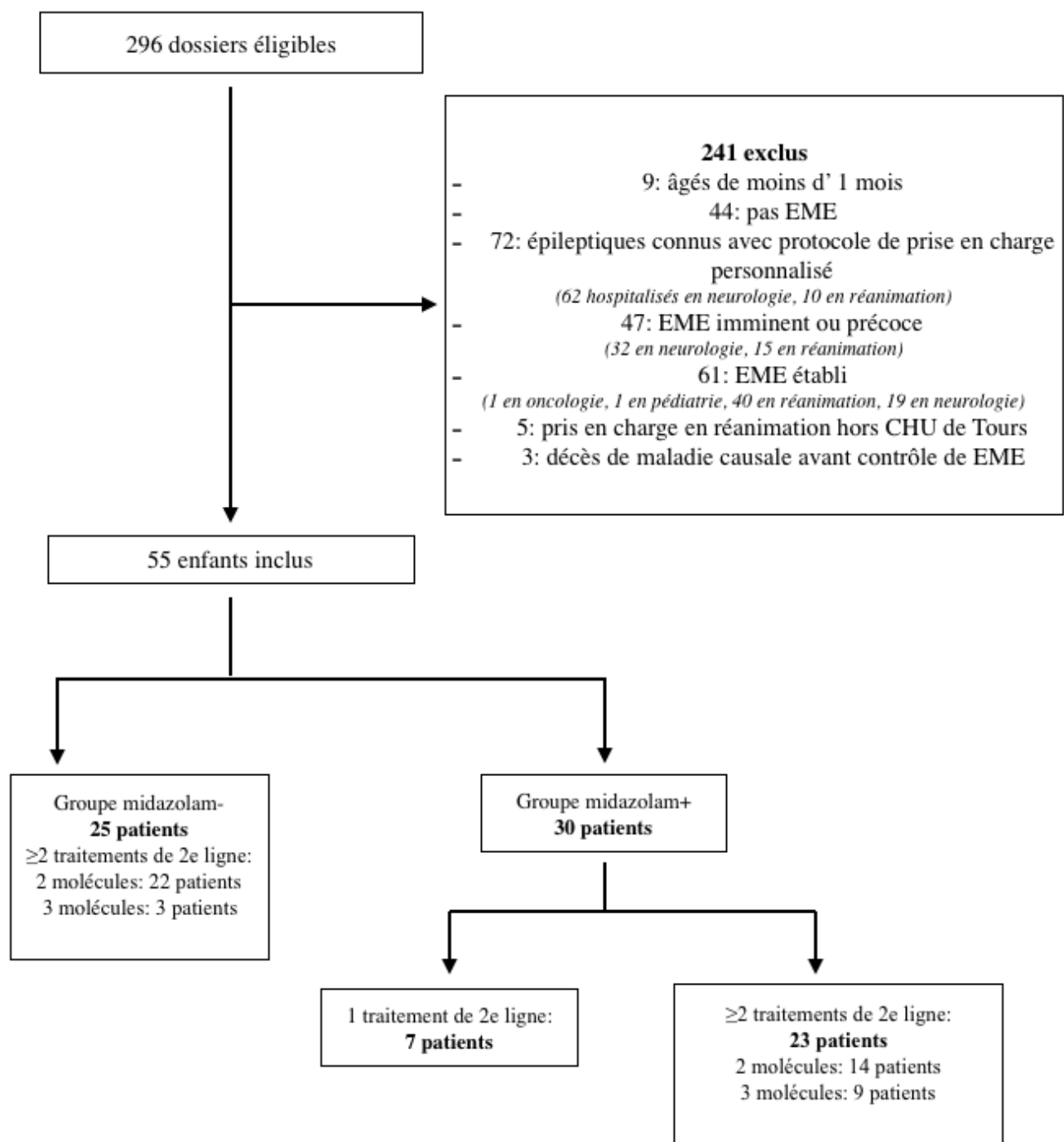


Figure 2. **Diagramme de flux**

296 dossiers identifiés ; 55 patients ont été inclus dans l'étude : 25 dans le groupe midazolam- (pas de mise en coma thérapeutique), 30 dans le groupe midazolam+ (coma thérapeutique).

EME : État de mal épileptique

		midazolam- n=25	midazolam+ n=30	p
Sexe n (%)	féminin	13 (52,0)	14 (46,7)	0,04
	masculin	12 (48,0)	16 (53,3)	
Age, moy, (mois)		50,9	27,2	0,03
Antécédents d'épilepsie n (%)		12 (48,0)	3 (10,0)	<0,01
Antécédents d'EME n (%)		5 (20,0)	4 (13,3)	0,76
Facteur favorisant n (%)	Aucun	14 (56,0)	10 (33,3)	0,3
	Fièvre	5 (20,0)	8 (26,7)	
	Trouble métabolique	0	2 (6,7)	
	Processus expansif	0	1 (3,3)	
	Traumatisme	5 (20,0)	9 (30,0)	
	Modification traitement de fond	1 (4,0)		
Diagnostic final n (%)	Infectieux	3 (10,0)	5 (16,7)	0,01
	Épilepsie	16 (64,0)	5 (16,7)	
	Lésionnel	5 (20,0)	10 (33,3)	
	Anoxie cérébrale	0	7 (23,3)	
	Autre	1 (4,0)	3 (10,0)	
Lieu de prise en charge initiale n (%)	Domicile	8 (32,0)	1 (3,3)	0,03
	SAMU	3 (12,0)	6 (20,0)	
	Clocheville	7 (28,0)	14 (46,7)	
	Hôpital périphérique	7 (28,0)	9 (30,0)	
Benzodiazépine de 1^{ère} ligne n (%)	Aucune	7 (28,0)	9 (30,0)	
	Diazépam	17 (68,0)	20 (66,7)	
	Midazolam	1 (4,0)	1 (3,3)	
Réalisation 2^e dose de 1^{ère} ligne n (%)		12 (48,0)	12 (40,0)	
1^{ère} Molécule de 2^{ème} ligne n (%)	Fosphénytoïne	16 (64,0)	7 (23,3)	<0,01
	Phénobarbital	7 (28,0)	20 (66,7)	
	Autre	2 (8,0)	3 (9,9)	
Nécessité ventilation invasive n (%)		14 (56,0)	30 (100,0)	<0,01
Durée ventilation invasive moy, (jours)		2,3	8,9	<0,01
Imagerie avant l'arrivée en réanimation n (%)		7 (28,0)	16 (53,5)	0,10
Monitoring EEG continu n (%)		17 (68,0)	27 (90,0)	0,09
Durée monitoring EEG moy, (heures)		43,2	107,1	<0,01
Durée EME médiane (heures) (valeurs extrêmes) (heures) (18 données manquantes)		3 (1 – 24)	28,5 (1 – 96)	
Durée hospitalisation en réanimation moy, (jours)		3,1	11,9	<0,01
Pneumopathie n (%)	Inhalation	1 (4,0)	4 (13,3)	0,06
	PAVM	0	5 (16,7)	
Décès n (%)		2 (8)	4 (13,3)	0,68

Tableau 1. **Descriptif de la population**

midazolam- : pas de coma thérapeutique ; midazolam+ : mise en coma thérapeutique.

EEG : Électroencéphalogramme ; EME : état de mal épileptique ; PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique.

Test de Chi2 ou test exact de Fisher pour les variables qualitatives ; modèle de régression logistique pour les variables quantitatives.

2. Prise en charge thérapeutique

La benzodiazépine de 1^{ère} ligne la plus fréquemment administrée aux enfants dans notre échantillon était le diazépam (67%) sans qu'il ne soit retrouvé de différence statistiquement significative entre les deux groupes (tableau 1). Dans la totalité de notre échantillon, 24 patients n'avaient pas reçu de deuxième dose de benzodiazépine, la répartition était équitable entre les groupes.

Concernant la deuxième ligne de traitement, la majorité des enfants ont reçu plusieurs molécules (n=48), 25 d'entre eux n'ont pas nécessité la mise en coma thérapeutique (soit 52%). Les enfants du groupe midazolam+, ont été plus souvent traités par phénobarbital que par fosphénytoïne en première intention (respectivement 20 enfants, soit 66,7% contre 7 enfants soit 23,3%), tandis que dans le groupe midazolam- la majorité ont reçu de la fosphénytoïne (respectivement 7 enfants, soit 28% contre 16 enfants soit 64% ; $p<0,01$). La médiane de durée de l'EME était plus longue chez les enfants du groupe midazolam+ comparée au groupe midazolam- (28,5h contre 3h), 18 données (soit 33%) n'étaient pas renseignées.

La répartition des patients ayant présenté un EMER est résumée en figure 3.

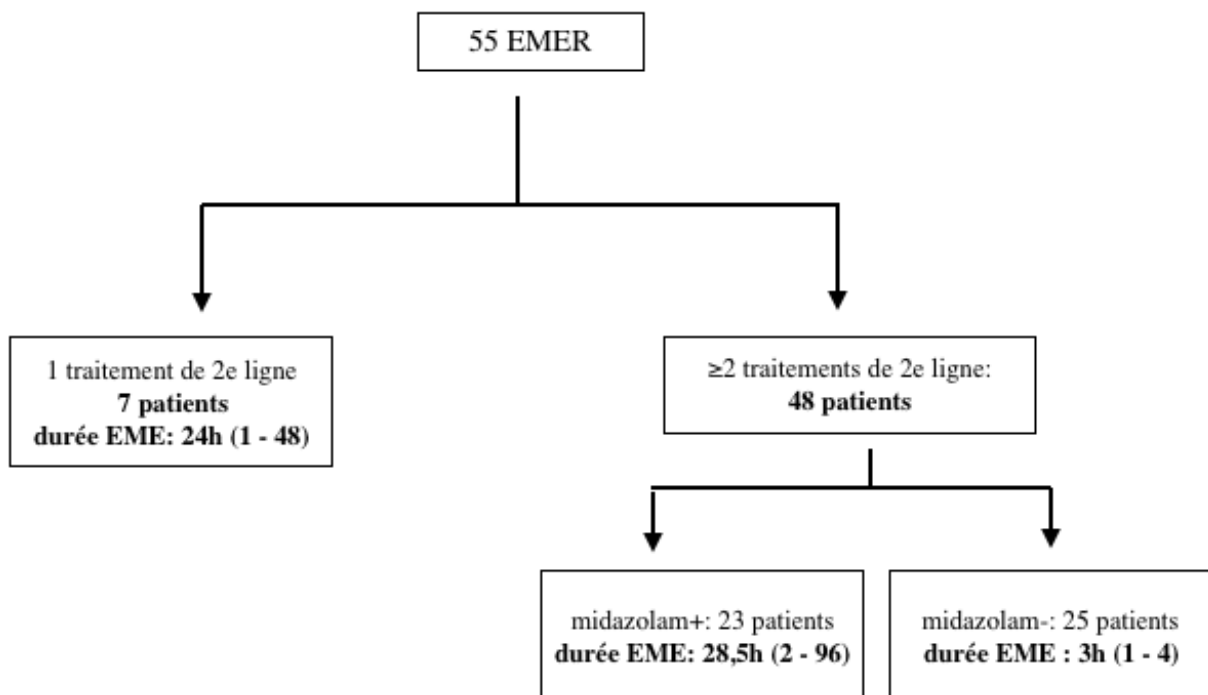


Figure 3. Répartition des patients inclus dans notre étude, selon le nombre de traitements de 2^{ème} ligne administrés.

Durée EME : médiane, (valeurs extrêmes) (heures)

EME : état de mal épileptique ; EMER : état de mal épileptique réfractaire

midazolam+ : nécessité de mise en coma thérapeutique ; midazolam- : pas de mise en coma thérapeutique.

Une analyse en sous-groupes a été réalisée (tableau 2) et ne concernait que les patients du groupe midazolam+ (n=30), les durées moyennes de l'EME et de l'hospitalisation en réanimation ainsi que la dose maximale moyenne de midazolam utilisée n'étaient pas statistiquement différentes selon que les patients avaient reçu un ou plusieurs traitements de deuxième ligne (respectivement : 27,8h vs 34,5h, p=0,66 ; 8,4 jours vs 13 jours, p = 0,19 ; 540 mcg/kg/h vs 674,3 mcg/kg/h, p=0,48). La durée moyenne de l'EME chez les enfants ayant reçu plusieurs traitements a été calculé pour 12 enfants, il y avait 11 données manquantes correspondant à des EME super-réfractaires (durant plusieurs jours).

	Nombre de traitement de 2 ^e ligne		p
	Un (n=7)	Plusieurs (n=23)	
Dose maximale midazolam moy ± écart type, (mcg/kg/h)	540 ± 267	674 ± 470	0,48
Durée EME moy ± écart type (heures)	28 ± 26	34 ± 34**	0,66
Durée hospitalisation en réanimation moy ± écart type (jours)	8 ± 5	13 ± 9	0,19

Tableau 2. Comparaison de la gravité de l'EME chez les patients mis en coma thérapeutique, selon le nombre de traitements de 2^{ème} ligne administrés.

EME : état de mal épileptique

Test de comparaison des moyennes de Student ; ** dans le groupe « plusieurs traitements », la durée moyenne de l'EME n'a pu être calculée que pour 12 enfants (11 données manquantes, correspondant à des EME super-réfractaires)

Par ailleurs, nous avons réalisé une analyse multivariée à la recherche de facteurs associés à la mise en coma thérapeutique (tableau 3). Les enfants ayant un diagnostic final d'épilepsie étaient majoritaires dans le groupe midazolam- (64%, contre 17% dans le groupe midazolam+) à l'inverse, on retrouvait plus d'EMER lié à une cause lésionnelle dans le groupe midazolam+ (33% contre 20% dans le groupe midazolam-). Ces différences n'étaient pas significatives après l'analyse multivariée : pour le diagnostic final d'épilepsie on retrouvait un odds-ratio (OR) à 0,2 (IC à 95% :0,02 – 1,59), p=0,1 ; et pour le diagnostic final d'EME lésionnel: OR : 1,32 (IC à 95% 0,15 – 10,41), p=0,7. De même, concernant le lieu de prise en charge initiale, les enfants du groupe midazolam+ étaient plus souvent pris en charge à l'hôpital Clocheville que les enfants du groupes midazolam- (47% contre 28%), cependant, cette différence n'était pas significative après analyse multivariée (OR : 5,98 IC à 95% : 0,35-281,1, p=0,2).

Tableau 2. Recherche de facteurs associés à la mise en coma thérapeutique.

	midazolam - n = 25		midazolam + n = 30		analyse univariée		analyse multivariée			
					OR	IC à 95%	p	OR	IC à 95%	p
Age, moyenne (mois) ± écart type		50,9 ± 42,1		27,2 ± 35,6	-	-	0,04	1	0,98 – 1,04	0,6
Diagnostic final, n (%)					-	-	<0,01			
	Infection	3 (12)		5 (17)				réf	-	-
	Épilepsie	16 (64)		5 (17)				0,20	0,02-1,59	0,1
	Lésionnel	5 (20)		10 (33)				1,32	0,15-10,41	0,7
	Anoxie cérébrale	0		7 (23)				-	-	0,9
	Autres	1 (4)		3 (10)				1,78	0,11-54,36	0,7
Lieu de prise en charge initiale, n (%)					-	-	0,02			
	Domicile	8 (32)		1 (3)				réf	-	-
	Samu	3 (12)		6 (20)				7,25	0,55-219,4	0,1
	Clocheville	7 (28)		14 (47)				5,98	0,35-281,1	0,2
	Hôpital périphérique	7 (28)		9 (30)				6,58	0,60-198,8	0,1
Nombre de traitement de 2e ligne, n (%)							<0,01			
	1 seul	0		7 (23)				réf	-	-
	2 ou plus	25 (100)		23 (77)				-	-	0,9

midazolam- : pas de coma thérapeutique ; midazolam+ : mise en coma thérapeutique.
OR : Odds-ratio ; IC à 95% : intervalle de confiance comprenant 95% des valeurs

3. Complications et surveillance.

La durée moyenne d'hospitalisation en réanimation était significativement plus longue dans le groupe midazolam+ que dans le groupe midazolam- (11,9 jours contre 3,1 jours, $p < 0,01$).

8 patients ont présenté des troubles respiratoires modérés à sévères liés à l'administration des traitements de deuxième ligne, dont 3 après administration de la deuxième molécule (4 après phénobarbital, 3 après fosphénytoïne et 1 après clonazépam). 9 patients du groupe midazolam+ ont présenté des troubles hémodynamiques avec nécessité de recours à un support par noradrénaline.

Le risque de survenue d'une pneumopathie était associé à la mise en coma thérapeutique (OR [IC 95%] = 9 [1-468] ; $p = 0.01$). Dans le groupe midazolam+, sur les 9 patients avec pneumopathie, il s'agissait majoritairement de PAVM (56%).

Sur la totalité de l'échantillon, il y avait deux fois plus de décès dans le groupe midazolam+ ($n=4$) que dans le groupe midazolam- ($n=2$). Le risque de survenue de décès était statistiquement associé à la mise en coma thérapeutique (OR [IC à 95%] = 1.75 [0.02-21.1]). Tous les décès étaient liés à la maladie causale, et non à l'EME : 4 décisions d'arrêt des thérapeutiques de réanimation (2 pour défaillance cardiaque en post-opératoire de chirurgie cardiaque, 1 pour anoxie cérébrale après noyade, 1 pour anoxie cérébrale après arrêt cardiaque) et 2 échecs de réanimation (1 choc septique, 1 syndrome de défaillance multi-viscérale après arrêt cardiaque) 1 en post-opératoire de neurochirurgie).

Par ailleurs, les patients ayant nécessité la mise en coma thérapeutique ont été surveillés par EEG continu pendant plus longtemps (107 h en moyenne, contre 43 h, $p < 0,01$).

DISCUSSION

L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité de l'association de plusieurs antiépileptiques de deuxième ligne dans l'état de mal épileptique réfractaire de l'enfant. Cette association peut être efficace dans le contrôle d'un EME réfractaire puisque nous avons décrit l'absence de nécessité du recours au coma thérapeutique pour 52 % des enfants ayant reçu plusieurs molécules de seconde ligne. Cependant, chez les 48 % d'enfants ayant nécessité la mise en coma thérapeutique malgré l'association de plusieurs traitements de deuxième ligne, l'état de mal semblait plus prolongé.

1. Population

Notre étude retrouvait 235 enfants de plus d'un mois ayant présenté un EME pris en charge au CHU de Clocheville sur les 5 ans d'étude parmi eux uniquement 55 patients (soit 23%) ont évolué vers un EMER ; 47 avaient arrêté de convulser après l'administration d'une benzodiazépine, et 61 avaient été contrôlés après une seule molécule de deuxième ligne. Les données descriptives de notre population d'EMER sont comparables avec des études antérieures (24,25): âge moyen d'environ 3-4 ans, proportion d'épileptiques connus d'environ 30%, environ 30% évoluant vers un EMER, malgré l'absence d'étude comparable à la nôtre : l'EME n'est pas toujours défini de la même façon, le stade étudié de l'EME diffère, ainsi que le lieu de l'hospitalisation (24,26).

2. Traitement de 1ère ligne

Par ailleurs, nous nous sommes intéressés à l'algorithme thérapeutique dont avaient bénéficié les patients présentant un EMER. La benzodiazépine utilisée en première ligne était le diazépam chez 37 patients (soit 66%), administrée par voie intra-rectale dans 83,8% des cas (31 patients), il n'y avait pas de différence entre nos deux groupes d'étude. Environ 50% des patients de notre étude n'avaient pas reçu de 2^e dose de benzodiazépine. Notre recueil ne nous permettait pas d'apporter une explication à ce résultat, il serait probablement en partie lié à des dossiers mal renseignés sur la prise en charge précoce des patients, ou à une 2^e dose jugée inutile par le médecin car l'EME évoluait depuis plus de 30 minutes lors de la prise en charge. Il est possible que l'absence de 2^e dose de benzodiazépine, pourtant recommandée, ait entraîné une augmentation du nombre d'EMER et ait été délétère sur l'efficacité du traitement de deuxième ligne. Une étude chez l'adulte retrouvait 4 fois plus de risque de nécessiter un traitement de deuxième ligne en cas de mauvaise administration de la 1^{ère} ligne de traitement (sous-dosage, dose fractionnée) (27). Cependant, la proportion de patients n'ayant pas reçu la 2^e dose de benzodiazépine étant similaire dans les deux groupes, nos deux groupes restaient comparables.

De nombreuses études menées sur le sujet (notamment aux États-Unis) suggèrent que le lorazépam semble être la benzodiazépine de choix : elle a une action rapide et une durée de vie plus longue (12,28). Les recommandations américaines préconisent d'ailleurs l'utilisation en première intention, de lorazépam ou diazépam par voie intra-veineuse, ou du midazolam par voie intra-musculaire (29). Une étude randomisée contrôlée a montré une efficacité au moins équivalente du midazolam intra-buccal par rapport au diazépam intra-rectal (30). D'autre part le lorazépam n'étant pas disponible en France, les recommandations formalisées d'expert de 2018, proposent en première intention l'utilisation de clonazépam par voie intra-veineuse et en l'absence de voie veineuse disponible, l'administration de diazépam par voie intra-rectale ou de midazolam par voie intra-buccale (10). Dans notre étude, les enfants provenaient majoritairement de milieu extra-hospitalier ou intra-hospitalier non spécialisé en pédiatrie (34 enfants au total, soit 61,8%), ce qui peut expliquer en partie l'utilisation préférentielle de diazépam intra-rectal. De plus, la date de début de notre étude correspond au début de la commercialisation du midazolam intra-buccal en France, ce qui peut expliquer également en partie ce résultat. Nous n'avons pas rapporté dans notre étude l'administration de midazolam par voie nasale malgré une utilisation qui semble être de plus en plus fréquente dans les équipes de SAMU pédiatrique. De nombreuses études ont montré son efficacité dans la prise en charge initiale d'un EME. Lahat et al. ont réalisé une étude prospective mono-centrique chez des enfants âgés de moins de 5 ans, admis aux urgences pour convulsion fébrile, les patients étaient randomisés selon le traitement reçu (midazolam intranasal ou diazépam intraveineux) ils retrouvaient un délai d'action plus prolongé avec le midazolam intranasal (3,1 minutes contre 5,5 minutes, $p < 0,001$) mais le contrôle des crises était plus précoce dans le groupe traité par midazolam intra-nasal que dans le groupe ayant reçu du diazépam intraveineux (6,1 minutes contre 8,0 minutes, $p < 0,001$) (31). Une revue systématique de la littérature sur les benzodiazépines utilisées en première ligne de l'EME retrouvait un délai d'administration comparable entre le diazépam intra-rectal et le midazolam intra-nasal, avec une efficacité du midazolam intranasal proche de celle du diazépam intra-veineux (32).

3. Traitement de 2e ligne.

Concernant la deuxième ligne de traitement, la fosphénytoïne et le phénobarbital étaient utilisés en première intention de façon équivalente dans toute notre population (23 enfants avaient reçu de la fosphénytoïne, 27 du phénobarbital). Les enfants n'ayant pas nécessité de coma thérapeutique avaient reçu préférentiellement de la fosphénytoïne, tandis que les enfants ayant été mis en coma thérapeutique avaient été traités majoritairement par phénobarbital.

4 molécules sont disponibles pour le traitement de 2^e ligne. Les recommandations françaises récentes (10) n'en privilégient pas une car il n'existe pas de données avec un haut degré de preuve (33,34). Une méta-analyse menée par Yasiry et al. compilait les études d'efficacité des différents anti-épileptiques dans l'EMETCG résistant aux benzodiazépines, les auteurs ont trouvé une efficacité moyenne de la phénytoïne de 50,2% (IC à 95% :43,2% - 66,1%) et du phénobarbital de 73,6% (IC à 95% : 58,3% - 84,8%) (35). Les recommandations américaines préconisent l'utilisation de la phénytoïne plutôt que du phénobarbital en deuxième ligne de traitement (29). De fait, et parce qu'elle est peu dépresseur central et respiratoire, elle est préférentiellement administrée dans les différentes études (36). Ainsi, au vu de nos résultats et de ces données, il nous semble licite de proposer l'administration en première intention de (fos)phénytoïne.

Par ailleurs, d'autres molécules telles que le valproate de sodium ont montré une efficacité au moins égale à la phénytoïne (37) et la méta-analyse de Yasiry et al. retrouvait une efficacité moyenne de 75,7% du valproate (35). Cependant, l'utilisation de cette molécule n'est pas recommandée en première intention chez l'enfant, notamment en l'absence d'étiologie connue à l'EME du fait du risque d'aggravation d'une maladie innée du métabolisme (10). Le lévétiracétam semble également efficace (68,5% dans la méta-analyse (35)), mais les différentes études ne montrent pas de supériorité face à la phénytoïne ou au valproate (34), ainsi malgré le bon niveau de tolérance (38) et l'efficacité retrouvée chez l'adulte, dans l'EME résistant aux benzodiazépines (39), on ne dispose actuellement pas d'un niveau de preuve suffisant pour le recommander en priorité en deuxième ligne de traitement de l'EME (10). Du fait de l'absence de recommandation établie chez l'enfant, l'utilisation de ces deux molécules reste anecdotique en première intention, et n'a pas pu être évaluée dans notre étude.

Enfin, il faut noter dans notre étude, l'utilisation de fosphénytoïne et non de la phénytoïne. La fosphénytoïne est un précurseur hydrosoluble de la phénytoïne, son délai d'action et son efficacité semblent identiques à ceux de la phénytoïne (40), avec un profil de tolérance amélioré, notamment une réduction des effets indésirables locaux liés à une administration trop rapide du traitement (20,41). Cependant, la pharmacocinétique de la fosphénytoïne avant l'âge de 5 ans n'étant pas connue, les recommandations formalisées d'experts françaises préconisent l'utilisation de la phénytoïne (10). Notre protocole préconisait l'utilisation de fosphénytoïne quel que soit l'âge alors qu'il est recommandé d'utiliser de la phénytoïne chez l'enfant de moins de 5 ans. Les difficultés rencontrées par les équipes de SAMU et le risque d'erreur médicamenteuse rapporté par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (42) nous incitera à modifier notre protocole en faveur de la phénytoïne, quel que soit l'âge.

4. Association de plusieurs traitements de deuxième ligne

Chez l'enfant, l'efficacité de l'association de plusieurs traitements de deuxième ligne n'est pas prouvée mais est proposée dans les recommandations pour éviter la mise en coma thérapeutique et les complications induites par le midazolam (10).

Le midazolam est une benzodiazépine de faible durée d'action, ayant fait ses preuves dans le traitement de l'EMETCG, de plus son administration intraveineuse continue à fortes doses est efficace dans le traitement de l'EMETCG réfractaire (43). Cependant, elle est pourvoyeuse de complications connues, notamment hémodynamiques et respiratoires (44) : dans une étude rétrospective chez l'adulte, comparant différents traitements de l'EMETCG réfractaire (pentobarbital, propofol et midazolam) les auteurs retrouvaient la nécessité de soutien hémodynamique par vasopresseurs chez 50% des patients traités par midazolam, et la nécessité d'une ventilation mécanique invasive chez la totalité des patients traités par midazolam (45) ; d'autre part l'étude de Fernandez, a mis en évidence l'efficacité du traitement par midazolam à fortes doses dans le traitement de l'EMETCG réfractaire, au prix d'une augmentation de la survenue d'hypotension artérielle avec nécessité de soutien par vasopresseurs (53% contre 32% dans le groupe faibles doses, OR : 2,40 IC à 95% : 0,95 – 6,06)(43). Nos résultats sont en accord avec ces considérations, parmi les 30 patients traités par midazolam, 9 ont présenté des complications hémodynamiques (dont 7 (soit 23%) ont nécessité l'introduction d'amines vasopressives). Parmi ces 9 patients, 8 avaient été traités par plusieurs traitements de deuxième ligne. Il est possible que cette complication hémodynamique soit secondaire à l'accumulation des molécules vasoplégiques.

Ainsi, nous avons trouvé que l'association de plusieurs traitements de deuxième ligne était efficace pour éviter le coma thérapeutique chez 50% des enfants de notre étude, mais pour les patients non améliorés, cette association pourrait même aggraver les effets indésirables hémodynamiques, et peut induire un délai à la prise en charge avec le risque d'entraîner de difficultés au contrôle de l'EME et de majorer la gravité du coma.

Les différentes sociétés savantes internationales insistent sur la nécessité d'un contrôle précoce de l'EME (10,29). En effet, des études expérimentales ont montré chez l'animal, l'apparition d'un défaut des mécanismes compensateurs cérébraux dès 20 à 40 minutes après le début de l'EME (17). Dans notre étude, les délais d'administration des molécules et l'heure de début et d'arrêt des crises étaient des données approximatives ou manquantes. Nous n'avons pas pu évaluer l'impact du délai de prise en charge initiale sur la nécessité d'un coma thérapeutique. Cependant, il faut rappeler que l'évaluation du contrôle ou non de l'EME se fait 30 minutes après le début de l'injection du traitement de deuxième ligne (10). La majorité des traitements antiépileptiques de

deuxième ligne nécessitent une durée d'administration prolongée (10 à 20 minutes minimum) (18), il est alors important de maîtriser les durées de perfusion des différentes molécules. La complexité de manipulation de ces traitements (concentration, débit de perfusion) justifie l'instauration de protocoles détaillés de l'algorithme thérapeutique, incluant la préparation et l'administration des médicaments partagés entre les différents services amenés à prendre en charge ce type de patients afin de maîtriser les délais de traitement, et d'optimiser le timing de prise en charge globale des patients en EME.

Nous avons voulu évaluer la gravité de l'EME chez les patients ayant été mis dans le coma, selon le nombre de traitements de deuxième ligne administrés (1 ou plusieurs). Nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative, mais la dose maximale de midazolam était de 20% supérieure dans le groupe ayant reçu plusieurs traitements de deuxième ligne (674 mcg/kg/h contre 540 mcg/kg/h), la durée de moyenne de l'EME était supérieure de 20% dans ce groupe également (34,5 heures contre 27,8 heures) et la durée d'hospitalisation en réanimation jusqu'à 60% plus longue (13 jours contre 8,4 jours). Cependant, l'estimation de chacune de ces moyennes était accompagnée d'une variance très importante du fait du faible effectif dans les groupes, ce qui nuit à la validité des tests ainsi qu'à leur puissance. Il semble ainsi ressortir que les patients ayant nécessité un coma thérapeutique après plusieurs molécules de seconde ligne, présentaient un EME plus difficile à contrôler et un coma plus prolongé avec des doses plus élevées de midazolam.

Par ailleurs, 7 patients avaient été mis en coma thérapeutique après administration de 3 ou plus molécules de deuxième ligne. Il s'agissait au final, de patients présentant un EME super-réfractaire, ne cédant pas malgré des doses maximales de midazolam et ayant nécessité par la suite de multiples traitements exceptionnels (kétamine IVSE, thiopental...). La durée exacte de l'EME chez ces patients n'était pas recueillie car très prolongée (plusieurs jours), les diagnostics étiologiques retrouvés chez ces patients étaient un syndrome FIRES, des encéphalites, ou des hémorragies intra-crâniennes.

5. Facteurs prédictifs de mise en coma thérapeutique

Notre étude manque de données prédictives de la mise en coma des patients (défaillances d'organes à la prise en charge, facteurs d'agressions cérébrales secondaires d'origine systémique), il semblerait intéressant de pouvoir établir un « profil-type » d'enfants présentant un EMER à fort risque de nécessiter la mise en coma thérapeutique et dont on pourrait éviter une escalade thérapeutique semblant délétère. Cela nous permettrait à l'inverse d'identifier les enfants à faible risque de mise en coma thérapeutique, comme les 50% d'enfants de notre étude ayant évité le coma thérapeutique grâce à l'association de plusieurs molécules de deuxième ligne. En s'appuyant

sur les RFE de 2009 (6) et de 2018 (10), et les données de notre étude, il nous semble licite de proposer de différer le coma thérapeutique pour administrer une autre molécule de deuxième ligne, sous certaines conditions (EME évoluant depuis moins de 30 minutes avant le premier traitement ou moins de 60 minutes après le début de la prise en charge, absence d'autre facteur d'agression cérébrale identifié (acidose, hypercapnie, pathologie causale telle qu'un traumatisme crânien ou pathologie inflammatoire (encéphalite, méningite)). Une proposition d'amélioration de notre protocole thérapeutique est présentée en annexe 5.

6. Limites de notre étude.

Notre étude est rétrospective, avec inclusion sur dossiers manuscrits et informatisés, ce qui implique de nombreuses données manquantes ou imprécises. Cependant, les données manquantes portaient sur les objectifs secondaires de notre étude, et non sur l'algorithme thérapeutique dont avaient bénéficié les patients. De plus, le diagnostic d'EMETCG généralisé et réfractaire, a été confirmé après étude du dossier, permettant de limiter le biais de sélection induit par l'identification des patients éligibles à partir d'une base PMSI. Ce biais était également réduit par la présence d'un protocole de prise en charge de l'EME, uniformisant au mieux les pratiques sur la période d'étude. D'autre part, l'évaluation de la durée de l'EME était imprécise car les données étaient approximatives dans les dossiers, et le diagnostic de l'arrêt de l'EME non uniformisé (relecture EEG a posteriori, absence de formation des praticiens réanimateurs).

Enfin, l'absence de différence significative retrouvée par nos tests peut être expliquée par un manque de puissance de notre étude, lié à l'effectif faible des groupes étudiés.

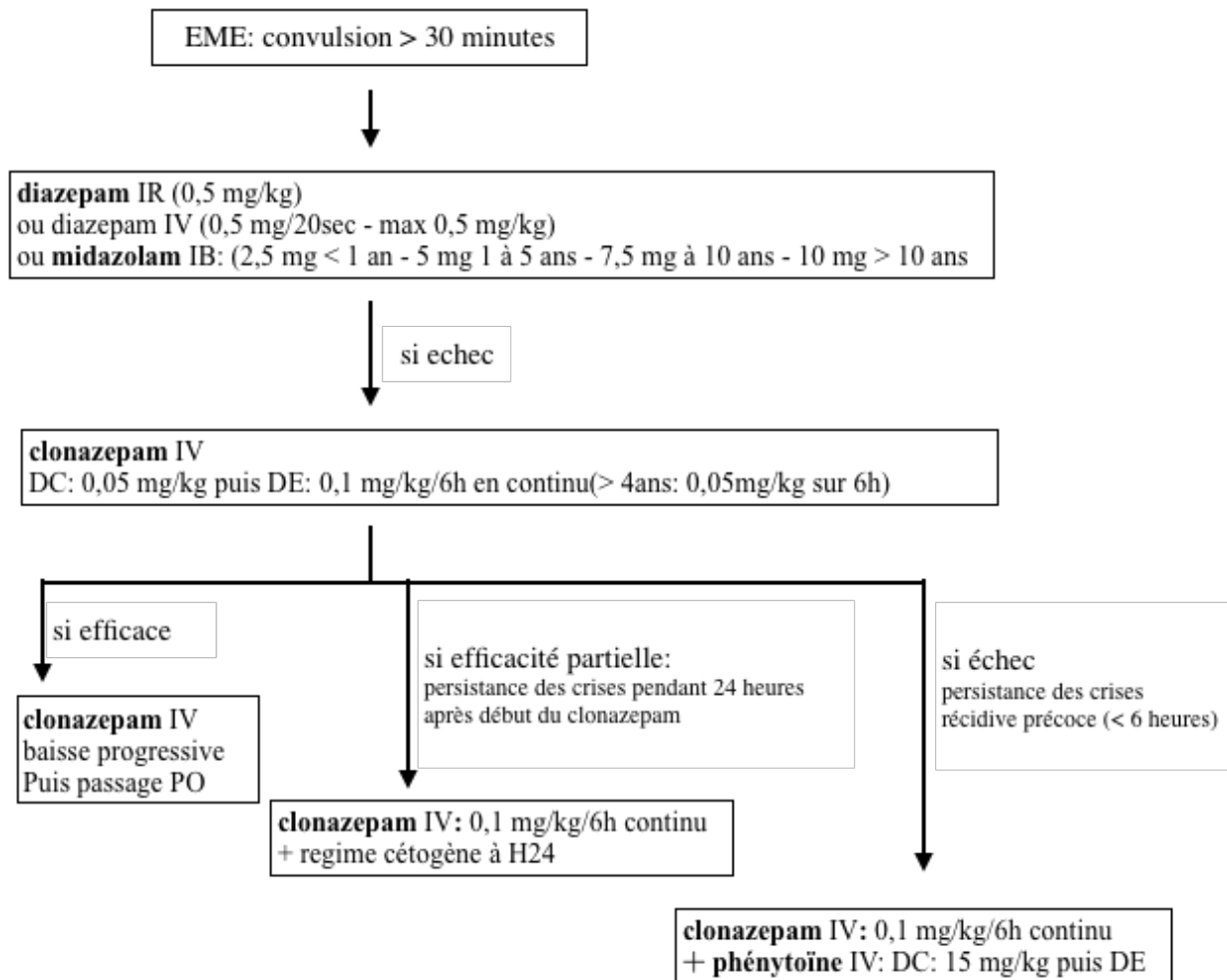
CONCLUSION

Notre étude montre que l'association de plusieurs antiépileptiques de deuxième ligne permet d'éviter la mise en coma thérapeutique chez environ 50% des patients présentant un état de mal épileptique réfractaire. Le risque pour les enfants non améliorés par cette association d'antiépileptiques est de retarder le traitement de troisième ligne par midazolam. Une étude prospective de grande envergure permettrait d'identifier les facteurs prédictifs de mise en coma thérapeutique pour établir un « profil type » : les patients susceptibles de bénéficier d'un deuxième antiépileptique de deuxième ligne ou à l'inverse ceux qui nécessitent le midazolam d'emblée.

Annexe 1. Algorithme de prise en charge de l'EMETCG de l'adulte non obèse



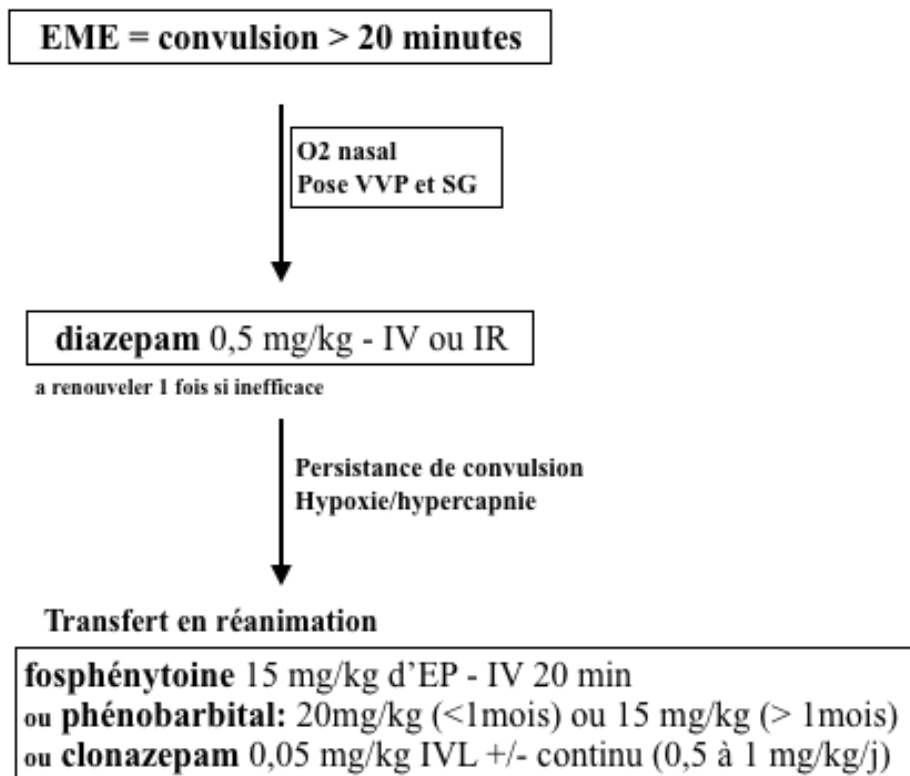
Annexe 2. **Algorithme de prise en charge de l'EME, utilisé à l'hôpital Necker à Paris**
Adapté d'après protocole écrit



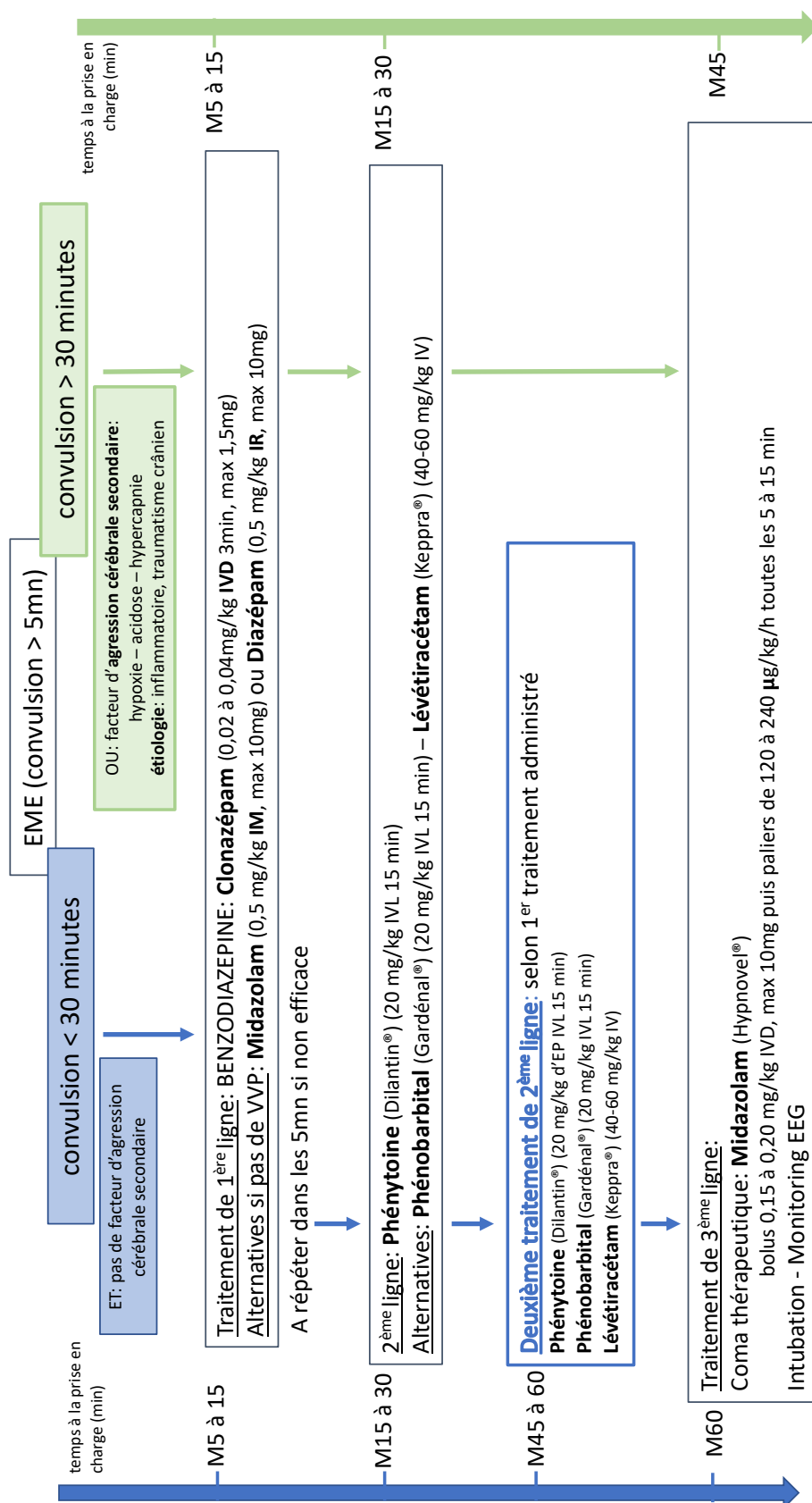
Annexe 3. Algorithme de prise en charge utilisé à l'hôpital Robert Debré à Paris.

PRINCIPES DE L'ESCALADE THERAPEUTIQUE DANS UN ETAT DE MAL CONVULSIF PEDIATRIQUE	
Pré État de mal Traitement de première ligne	VVP : Clonazépam (RIVOTRIL®) IV 0.02 à 0.04 mg/kg IVDL (max 1 mg) Pas de VVP: Diazépam (VALIUM®) IR 0.5 mg/kg OU Midazolam (HYPNOVEL®) nasal, sublingual ou IM 0.2 à 0.3 mg/kg SI CRISE PERSISTE A 5 MINUTES: IV ou IO Clonazépam (RIVOTRIL®) : 0.02 à 0.04 mg/kg (maximum 1 mg). OU Diazépam (VALIUM®) 0.2 à 0.4 mg/kg (dose max : 5 mg si < 5 ans, 10 mg si > 5 ans) OU Midazolam (HYPNOVEL®) 0.2 à 0.5 mg/kg
État de mal installé Traitement de seconde ligne	Phénytoïne (DILANTIN®) Dose de Charge: 20 mg/kg (< 1 mg/kg/min) Si efficace, entretien 5mg/kg (/8h si < 2ans, /12h si > 2 ans), Dilantinémies (28-60 mcml/l) PUIS Phénobarbital (GARDENAL®) A éviter si patient traité par antiépileptique Dose de charge 20 mg/kg (max 600 mg, < 2 mg/kg/min ou 100 mg/min) IVL 20 min Si efficace, entretien 5mg/kg (/24 h ou /48h) Barbitémies (65-108 mcml/l)
État de mal réfractaire REANIMATION Traitement de troisième ligne	Clonazépam (RIVOTRIL®) si n'a pas été essayé Dose de charge 0.05 à 0.1 mg/kg IVDL (max 1 mg) Entretien idem toutes les 4 à 6 heures si efficace PUIS Levacétirame (KEPPRA®) Si non utilisé en traitement de fond, à discuter 25 mg/kg X2/ IVL 15 min (max 1500mg par prise). PUIS Midazolam (HYPNOVEL®) Dose de Charge 200 à 500 mcg/kg IVD Entretien 2 mcg/kg/min, Doubler dose /15 min +150 mcg/kg toutes les 30 min QSP stop crises Max 20 mcg/kg/min
EEG continu Prévention et traitement rapide ACSOS Troubles vitaux Respiratoires Hémodynamiques Métaboliques Neurologiques Entretien Dilantin ou Gardénal (le dernier) Et une benzodiazépine Traitement de fond Le plus souvent Topiramate (Epitomax ®)	Avant 3 ans Pyridoxine 100 mg IVL Propofol continu contre indiqué A discuter avec neurologues Lorazépam (ATIVAN®), Xylocaine (XYLOCARD®), Valproate (DEPAKINE®), Kétamine (KETALAR®), PHENOBARBITAL hautes doses... Gaz Anesthésiques, Régime Cétogène, Hypothermie Thérapeutique, Chirurgie Immunomodulation (Corticoides, Immunoglobulines, Échanges Plasmatiques)...
	Thiopenthal (PENTHOTAL® ou TRAPANAL®) Charge 2 mg/kg IVDL à répéter jusqu'à arrêt des crises Entretien 3 à 5 mg/kg/h

Annexe 4. Ancien algorithme de prise en charge de l'EME au CHU de Tours
Adapté d'après le protocole écrit



Annexe 5. Proposition de nouveau protocole de prise en charge de l'EME proposé pour le CHU de Tours



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *The Lancet*. 2006;368:222–229.
2. Smith D, McGinnis E, Walleigh D, Abend N. Management of status epilepticus in children. *Journal of Clinical Medicine*. 2016;5:47.
3. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology*. 1998;50:735-41.
4. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology*. 1996;46:1029-35.
5. Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, Scott RC. Outcome of paediatric convulsive status epilepticus : a systematic review. *The Lancet Neurology*. 2006;5:769–779.
6. Outin H, Blanc T, Vinatier I. Prise en charge en situation d'urgence et en réanimation des états de mal épileptiques de l'adulte et de l'enfant (nouveau-né exclu). Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française. *Revue Neurologique*. 2009;165:297-305.
7. Kreisman NR, Magee JC, Brizzee BL. Relative hypoperfusion in rat cerebral cortex during recurrent seizures. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1991;11:77-87.
8. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. How long do new-onset seizures in children last? *Annals of Neurology*. 2001;49:659-64.
9. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia*. 1999;40:120-2.
10. Recommandations formalisées d'experts. Prise en charge des états mal épileptiques en préhospitalier, en structure d'urgence et en réanimation dans les 48 premières heures (à l'exclusion du nouveau-né et du nourrisson). Disponible sur: https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2018/06/22062018_RFE-Etat-de-mal-%C3%A9pileptique-SRLF-SFMU.pdf
11. Engrand N. États de mal épileptiques de l'adulte et de l'enfant. *Anesthésie & Réanimation*. 2017;3:48-69.
12. Prasad M, Krishnan PR, Sequeira R, Al-Roomi K. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;9.
13. Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *The Lancet Neurology*. 2006;5:246-56.
14. Jones-Davis, D D, Macdonald R. GABA receptor function and pharmacology in epilepsy

- and status epilepticus. *Current Opinion in Pharmacology*. 2003;3:12-8.
15. Naylor DE, Liu H, Niquet J, Wasterlain CG. Rapid surface accumulation of NMDA receptors increases glutamatergic excitation during status epilepticus. *Neurobiology of Disease*. 2013;54:225-38.
 16. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *New England Journal of Medicine*. 1998;338:970-6.
 17. Sánchez Fernández I, Goodkin HP, Scott RC. Pathophysiology of convulsive status epilepticus. *Seizure*. 2019;68:16-21.
 18. Navarro V, Mazoit J-X. Pharmacologie des agents utilisés dans l'état de mal épileptique. *Revue Neurologique*. 2009;165:355-65.
 19. Meldrum B. Status epilepticus: the past and the future. *Epilepsia*. 2007;48:33-4.
 20. Engrand N, Crespel A. Bases physiopathologiques des états de mal épileptiques. *Revue Neurologique*. 2009;165:315-9.
 21. Sankar R, Auvin S, Shin D, Mazarati A. Inflammation modifies status epilepticus-induced hippocampal injury during development. *Epilepsia*. 2007;48:16-8.
 22. Hocker S. Systemic complications of status epilepticus — An update. *Epilepsy & Behavior*. 2015;49:83-7.
 23. Center of Disease Control and Prevention: Pneumonia Event [Internet]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/6pscvapcurrent.pdf>
 24. 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.
 25. Eriksson KJ, Koivikko MJ. Status epilepticus in children: aetiology, treatment, and outcome. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1997;39:652-8.
 26. Lampin M-E, Dorkenoo A, Lamblin M-D, Botte A, Leclerc F, Auvin S. Utilisation du midazolam dans l'état de mal épileptique réfractaire de l'enfant. *Revue Neurologique*. 2010;166:648-52.
 27. Aranda A, Foucart G, Ducassé JL, Grolleau S, McGonigal A, Valton L. Generalized convulsive status epilepticus management in adults: A cohort study with evaluation of professional practice. *Epilepsia*. 2010;51:2159-67.
 28. Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, Mahajan P, Brown KM, Vance C, et al. Lorazepam vs Diazepam for Pediatric Status Epilepticus: A Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*. 2014;311:1652-60.
 29. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of

- the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents*. 2016;16:48-61.
30. 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. *The Lancet*. 2005;366:205-10.
 31. Lahat E, Goldman M, Barr J, Bistritzer T, Berkovitch M. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomised study. *British Medical Journal*. 2000;321:83-6.
 32. Haut SR, Seinfeld S, Pellock J. Benzodiazepine use in seizure emergencies: A systematic review. *Epilepsy & Behavior*. 2016;63:109-17.
 33. Treiman DM, Colling C, Ph R, Calabrese VP. A Comparison of Four Treatments for Generalized Convulsive Status Epilepticus. *The New England Journal of Medicine*. 1998;7.
 34. Trinka E. What is the relative value of the standard anticonvulsants: Phenytoin and fosphenytoin, phenobarbital, valproate, and levetiracetam? *Epilepsia*. 2009;50:40-3.
 35. Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: A meta-analysis of published studies. *Seizure*. 2014;23:167-74.
 36. Tully I, Draper ES, Lamming CR, Mattison D, Thomas C, Martland T, et al. Admissions to paediatric intensive care units (PICU) with refractory convulsive status epilepticus (RCSE): A two-year multi-centre study. *Seizure*. 2015;29:153-61.
 37. Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: a pilot study. *Neurology*. 2006;67:340-2.
 38. Michaelides C, Thibert RL, Shapiro MJ, Kinirons P, John T, Manchharam D, et al. Tolerability and dosing experience of intravenous levetiracetam in children and infants. *Epilepsy Research*. 2008;81:143-7.
 39. Wheless JW, Treiman DM. The role of the newer antiepileptic drugs in the treatment of generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2008;49:74-8.
 40. DeToledo JC, Ramsay RE. Fosphenytoin and Phenytoin in Patients with Status Epilepticus. *Drug-Safety*. 2000;22:459-66.
 41. Trinka E, Höfler J, Leitinger M, Brigo F. Pharmacotherapy for Status Epilepticus. *Drugs*. 2015;75:1499-521.
 42. Lettre aux professionnels de santé - ANSM [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Prodilantin-75-mg-ml-fosphenytoine-sodique-Erreurs-medicamenteuses-pouvant-etre-d-issue-fatale-en-particulier-chez-les-enfants-ages-de-moins-de-5-ans-utilisation-hors-AMM-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

43. Fernandez A, Lantigua H, Lesch C, Shao B, Foreman B, Schmidt JM, et al. High-dose midazolam infusion for refractory status epilepticus. *Neurology*. 2014;82:359-65.
44. Reznik ME, Berger K, Claassen J. Comparison of Intravenous Anesthetic Agents for the Treatment of Refractory Status Epilepticus. *Journal of Clinical Medicine*. 2016;5:54-63
45. Kowalski RG, Ziai WC, Rees RN, Werner JK, Kim G, Goodwin H, et al. Third-line antiepileptic therapy and outcome in status epilepticus: The impact of vasopressor use and prolonged mechanical ventilation. *Critical Care Medicine*. 2012;40:2677-84.

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

SAVARY Léa

47 pages, 3 tableaux, 8 figures

RÉSUMÉ

Introduction. L'état de mal épileptique (EME) tonico-clonique généralisé est la plus fréquente des urgences neurologiques de l'enfant. L'EME est dit réfractaire (EMER) en cas de persistance des crises malgré deux lignes thérapeutiques différentes. Chez l'adulte, il est établi que l'EMER nécessite la mise en coma thérapeutique. Chez l'enfant, il est fréquent d'associer plusieurs antiépileptiques de deuxième ligne avant de recourir au coma thérapeutique bien qu'il n'existe aucune donnée dans la littérature.

Matériel et méthodes. Nous avons réalisé une étude rétrospective mono-centrique afin d'évaluer l'efficacité de l'association de plusieurs antiépileptiques de deuxième ligne dans le contrôle de l'EME de l'enfant. Tous les patients hospitalisés au CHU Clocheville (Tours) entre janvier 2013 et décembre 2017 et ayant présenté un EMER ont été inclus. Notre population d'étude était divisée en deux groupes, selon la nécessité de mise en coma thérapeutique (midazolam+) ou non (midazolam-).

Résultats. 55 patients ont été inclus dans l'étude (30 dans le groupe midazolam+, 25 dans le groupe midazolam-). 52% des 48 patients ayant reçu plusieurs molécules de deuxième ligne n'ont pas été mis en coma thérapeutique. Dans le groupe midazolam+, la durée de moyenne de l'EME était supérieure de 20% chez les patients qui avaient reçu plusieurs traitements de deuxième ligne (34,5 heures contre 27,8 heures).

Conclusion. La mise en coma thérapeutique peut être évitée chez environ 50% des enfants présentant un EMER ayant nécessité plusieurs molécules de deuxième ligne. Il serait intéressant de pouvoir établir des facteurs prédictifs de la mise en coma thérapeutique, afin d'optimiser la prise en charge de ces patients.

Mots-clés : État de mal épileptique, réfractaire, anti-épileptiques, midazolam, coma, enfant, réanimation pédiatrique

Jury :

Président du Jury :	Professeur Pierre THOMAS-CASTELANU
Directeur de thèse :	Docteur Claire LE REUN
Membres du Jury :	Professeur Alain CHANTEPIE
	Docteur Julie CHANTREUIL
	Professeur François LABARTHE

Date de soutenance : 30 septembre 2019