

**ENSEIGNEMENT POST UNIVERSITAIRE
LES VENDREDIS DE RÉANIMATION
ACTUALITÉS DANS LA PEC DES EME
MAI 2013**

PRISE EN CHARGE DE L' EMTCG, STRATEGIES THERAPEUTIQUES

**A. TRIFI
F. DALY
S. ABDELLATIF
S. BEN LAKHAL
REA MED LA RABTA**

HISTORIQUE:

- **Au début des années 1990, les modalités de PEC des EME étaient très disparates et souvent inappropriées.**
- **Protocoles thérapeutiques précis pour améliorer les pratiques.**

MOYENS THÉRAPEUTIQUES:

- Les médicaments AE adaptés au ttt des EMTCG doivent posséder des caractéristiques pharmacologiques garantissant une action rapide et suffisamment prolongée.



MOYENS THÉRAPEUTIQUES:

- **Objectif:**
 - Atteindre le plus rapidement possible les concentrations cérébrales des AE
 - Maintenir des conc. efficaces jusqu'à cessation des crises
- **Antiépileptique idéal**
 - ~~Forme IV et orale~~
 - ~~Marge thérapeutique large~~
 - ~~Demi-vie: optimale~~
 - ~~Pas d'effet indésirable aigu~~
 - ~~Pharmacocinétique linéaire~~
 - ~~Faible liaison aux protéines plasmatiques~~
 - ~~Pas d'interaction médicamenteuse~~

MOYENS THÉRAPEUTIQUES:

- 4 catégories d'AE sont utilisées dans les EMTCG :
 - » Benzodiazépines,
 - » Phénytoïne,
 - » Phénobarbital
 - » Valproate de sodium.

DROGUES DISPONIBLES

Benzodiazépines:

1^{ère} intention

**Clonazépam (Rivotril®),
Diazépam (Valium®),
Midazolam (hypnovel®)**

Phénytoïne (Phentolep®, Dilantin®)

Fosphénytoïne (PRODILANTIN®)

2^{ème} intention

**Phénobarbital
(Gardéнал®) :
2^{ème} intention**

**Valproate de sodium
(dépakine®)
2^{ème} intention**

AUTRES DROGUES

Lorazépam (Ativan®)

- Benzodiazépine de référence dans certains pays (USA, Canada, Allemagne...)
- Indisponible en France, seul l'hôpital Robert-Debré l'utilise (3,2 mg par lit d'hospitalisation) sous autorisation temporaire d'utilisation nominative
- En Tunisie:
 - Lorazépam
 - V. sodique inj
 - fospfénytoïne } non commercialisés

TRAITEMENT DE 1^{ÈRE} INTENTION

TRAITEMENT DE 1^{ÈRE} INTENTION

Benzodiazépines

- **Mécanisme d'action : augmentation de l'action inhibitrice du GABA sur le SNC**
- **Effets indésirables : dépression respiratoire, hypotension**
- **Contre-indications : hypotension, allergie**

TRAITEMENT DE 1^{ÈRE} INTENTION

- Benzodiazépines

	Délai action	Durée action	Dose	Vitesse d'injection mg/min
Diazépam VALIUM®	1-3 min	15- 30 min	10-20 mg	2 - 5
Clonazépam RIVOTRIL®	1-3 min	6 - 8 h	1-2 mg	0,3 - 0,5
Lorazépam Ativan®	2 - 3 min	15-18 h	0.1 à 4 mg/Kg	

- Si Pas de VVP: midazolam (hypnovel®) IM (0,15 mg/kg) ou IN (0,3mg/kg)
- Ou lorazépam IM

TRAITEMENT DE 2^{ÈME} INTENTION

TRAITEMENT DE 2^{ÈME} INTENTION

- **Objectif:**
- **Prévention de la récurrence++**
 - » Phénytoïne, fosphénytoïne
 - » Phénobarbital
 - » Valproate de sodium.

TRAITEMENT DE 2^{ÈME} INTENTION

⇒ Phénobarbital

- Rapidité d'action
- Cinétique linéaire
- Marge de posologie large
- Tr. Vigilance, majoré par BZD

TRAITEMENT DE 2^{ÈME} INTENTION

⇒ Phénobarbital

- Aucune étude n'a démontré un effet dépresseur respiratoire supérieur à celui des autres AE, sauf aux posologies élevées (> 20 mg/kg)
- L'utilisation pragmatique du PB associée à une BZD requiert la possibilité d'un recours à une VA.
- Dose dépendante et variable selon le terrain (posologies ↘ chez le sujet âgé)

TRAITEMENT DE 2^{ÈME} INTENTION

⇒ Phénytoïne (phentolep[®])

- Intéressante: pas d'effets sédatifs sur le système nerveux central et ne cause donc pas de dépression respiratoire.
- Ttt de choix en seconde intention



TRAITEMENT DE 2^{ÈME} INTENTION

⇒ Phénytoïne

- **Risque cardio-vasculaire: bradycardie, Hypotension ;**
- **Tolérance et manipulation délicate**
- **Marge thérapeutique étroite**
- **CI :angor, bradycardie < 60/min, BAV connus**



ATT: Doses et Débits de perfusion

TRAITEMENT DE 2^{ÈME} INTENTION

⇒ Phénytoïne/ Fosphénytoïne

- **Phénytoïne: ES locaux**
- **L'intolérance locale se limite souvent à des douleurs ou lymphangites mais peut être responsable de nécrose irréversible**

Kilarski DJ, Buchanan C, Von Behren L. Soft-tissue damage associated with intravenous phenytoin. N Engl J Med 1984;311:1186—7.

- **Fosphénytoïne: prodrogue de la phénytoïne, n'entraîne aucune intolérance locale**

Luer MS. Fosphenytoin. Neurol Res 1998;20:178—82.

TRAITEMENT DE 2^{ÈME} INTENTION

	Délai action	Durée action	Dose	Vitesse d'injection mg/min
Phénytoïne PHENTOLEP® DILANTIN®	10-30 min	12-24 h	18-30 mg/kg	< 50
Fosphénytoïne PRODILANTIN®	10-30 min	12-24 h	18-30 mg/kg	< 150
Phénobarbital GARDENAL®	< 20 min	6-12 h	10-20 mg/kg	< 100

TRAITEMENT DE 2^{ÈME} INTENTION

⇒ Valproate de sodium

Indications:

- CI à la (fos) phénytoïne et au phénobarbital
 - Contexte de sevrage en valproate de sodium
 - ou état de mal myoclonique.
-
- 15 mg/kg en bolus avec un relais de 1 à 4 mg/kg/H
 - Risque d'encéphalopathie avec hyperammoniémie II^{aire} notamment en cas d'utilisation de doses élevées

TRAITEMENT DE 2^{ÈME} INTENTION

⇒ Valproate de sodium

- Valproate is an effective, well-tolerated drug for treatment of status epilepticus/serial attack in adults. Osler KB et al, Acta Neurol Scand **2001**
 - 41 patients, après échec BZD, efficacité 76%
cas, pas d'effets adverse majeur
- Intravenous valproate as an innovative therapy in seizure emergency situations including SE -experience in 102 adult patients. Peters C, Seizure **2005**
 - Taux succès: 85,6%
- Randomized study of intravenous valproate and phenytoine in SE. Puneet A, Seizure **2007**
 - 100 patients réfractaires au BZD, pas de différence significative: taux de succès, complications pdt hospitalisation, état neurologique à la sortie

TRAITEMENT DE 2^{ÈME} INTENTION

⇒ Valproate de sodium

	Dose de charge mg/kg	Délai d'action min	Durée d'action	Dépression respiratoire	Dépression cardiaque
Valproate de sodium	15-25	12-20	24 h	absence	modérée

Bilan hépatique et dépakinémie à faire à H6 de la dose de charge

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

**En fonction de la durée des convulsions au
moment de la PEC+**

ARBRE DÉCISIONNEL POUR LA PRISE EN CHARGE D'UN EMT CG

début des convulsions
depuis 5-30 min

clonazepam 0,015 mg/kg ⁽¹⁾ IVL
(à défaut diazépam : 0,15 mg/kg)

Succès

Échec

début des
convulsions depuis
> 30 min ou ?

clonazepam 1 mg ⁽¹⁾ : 0,015 mg/kg IVL
(à défaut diazépam : 0,15 mg/kg)

+

Traitement anti-épileptique par voie IV
- Choix fonction CI, risque dépression respiratoire -

(fos) phénytoïne
20 mg/kg sans
dépasser 50 mg/min

Phénobarbital ⁽⁴⁾ : 15
mg/kg sans dépasser
100 mg/min

Valproate de sodium
⁽⁵⁾ : 25 mg/kg en
bolus puis 1 à 4
mg/kg/h ▼

Appréciation succès/échec ⁽⁶⁾ à 20-30 min du début perf

Succès

Échec

Surveillance en milieu de réanimation ou
USI
+
Couverture par BZD ⁽²⁾
+
instauration ou adaptation
traitement anti-épileptique de fond ⁽⁷⁾

Echange ⁽⁸⁾
PHT ↔ PB

Échec

Intubation
Anesthésie
générale

Surveillance en milieu
hospitalier
+
Couverture par BZD ⁽²⁾
+
Discussion instauration
ou adaptation
traitement anti-
épileptique de fond

ECHANGE PB↔PHT

Destiné à prévenir l'intubation :

- **Etat de mal évoluant depuis moins d'une heure**
- **Absence de suspicion de lésion cérébrale aiguë**
- **Stabilité HD et respiratoire**
- **Facteurs d' ACSOS contrôlés**

TRAITEMENT DE RELAIS

➔ En cas de succès (arrêt des convulsions)

- Surveillance en réanimation ou USC
- Couverture par AE
 - BZD: Rivotril 1-2 mg X 3/jour IV discontinuée ou per os pd 3-5j
 - Ou PB 1-4 mg/kg/j PO
 - Ou Prodilantin 4-5 mg/kg/j IV
- Instauration ou adaptation d'un ttt AE de fond en fct de l'étiologie: ressort du spécialiste
- Bilan et PEC étiologique.

➔ Si l'EME persiste → EME réfractaire

CONCLUSION

- **PEC spécifique de l'EMETCG :**
- **Traitement anti-épileptique d'action rapide+ AE d'action prolongée selon stratégie par paliers**
- **+ ttt étiologique**
- **Perspectives d'avenir :**
 - Lorazépam
 - Place du Valproate de Sodium!
 - Levetiracétam, Lacosamide...