



Chapitre 71

L'état de mal épileptique de l'adulte en urgence

P. GUEYE¹, F. CONCINA², J.-L. DUCASSE², L. VALTON³

Points essentiels

- L'EME est une crise convulsive qui dure plus de 5 minutes ou une succession de plus de 2 crises convulsives à intervalles brefs et sans retour complet à la conscience entre les crises.
- La morbi-mortalité reste élevée, variable selon l'âge et les co-morbidités.
- La forme clinique la plus grave est tonico-clonique.
- L'efficacité des thérapeutiques est maximale en phase initiale.
- Le traitement de l'EME repose sur les benzodiazépines, seules ou en association, puis secondairement sur les antiépileptiques d'action prolongée.
- L'EME réfractaire justifie d'une anesthésie générale associant ventilation mécanique et transfert en Unité de réanimation.

1. Définition

L'EME tonico-clonique généralisé de l'adulte est une urgence diagnostique et thérapeutique. C'est un motif fréquent d'appel du SAMU compte tenu de son mode de survenue brutal, le plus souvent en dehors de l'hôpital.

¹ DAR-SMUR – GHU Saint-Louis Lariboisière Fernand Widal APHP – Hôpital Lariboisière 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris.

² SAMU 31 Pôle Médecine d'Urgences – CHU Toulouse Hôpital Purpan – Pavillon Louis Lareng Place du Docteur-Baylac, TSA 40031, 31059 Toulouse.

³ Service de Neurologie et d'Explorations Fonctionnelles Neurologiques CHU Toulouse, Hôpital Rangueil, Toulouse.

C'est pourquoi a été proposée pour l'État de Mal Épileptique convulsivant (EME) une définition plus opérationnelle et plus pragmatique surtout dans le contexte de l'Urgence. Le diagnostic doit maintenant être posé devant une crise convulsive qui dure plus de 5 minutes ou une succession de plus de 2 crises convulsives à intervalles brefs et sans retour complet à la conscience entre les crises (1). Cette définition opérationnelle a été reprise dans les Recommandations Formalisées d'Experts sous l'égide de la SRLF en 2009 (2).

2. Épidémiologie

L'incidence annuelle des EME est de 41 pour 100 000 habitants à Richmond aux USA (3), 17,1 à Hesse en Allemagne (4) 10,7 à Bologne en Italie (5) et 10,3/100 000 habitants en Suisse (6). Cette incidence varie selon l'âge et le sexe, avec une augmentation chez les enfants de moins d'un an, les personnes âgées de plus de 65 ans, ainsi que chez les hommes de manière générale en comparaison aux femmes (3-6, 7).

Les données épidémiologiques européennes montrent une incidence plus faible en comparaison avec les USA. Cette différence dépend probablement des différences de systèmes de soins et de leur accessibilité à l'ensemble de la population. De plus, les études américaines incluent les états de mal postanoxiques qui augmentent l'incidence et la mortalité (7, 8).

En France, il n'y a pas de données épidémiologiques nationales. Toutefois, une étude récente dans le département de la Haute-Garonne permet d'estimer l'incidence de l'EMETC généralisé chez l'adulte à au moins 6,6/100 000 (9).

3. Pronostic

3.1. Morbidité

La morbidité de l'EME est importante associant des troubles neurologiques, respiratoires, hémodynamiques et du rythme cardiaque, ainsi que des troubles métaboliques, comme l'acidose métabolique et ou respiratoire, l'hyperkaliémie ou l'hyperglycémie (10). La morbidité de l'EME est le plus souvent liée au coma et aux complications respiratoires secondaires à l'obstruction des voies aériennes supérieures, aux troubles de la déglutition et à l'inhalation. Dans l'étude de Aranda *et al.*, le taux de complications aiguës était de 62 % avec une nette prédominance de complications respiratoires, suivie de complications cardiovasculaires, le plus souvent marquées par une hypotension artérielle (9). Les complications graves menaçant le pronostic vital (choc, détresse respiratoire,...) étaient survenues chez 19 % des patients dans cette série (9).

3.2. Mortalité

La mortalité liée à l'EME à la phase aiguë et jusqu'à J30 varie entre 3 à 39 % selon les études (3, 6-9, 11-13), tandis que la mortalité à long terme varie de 17 à 80 % (3, 4, 14 15).

Les principaux facteurs de risque de mortalité identifiés sont : l'âge, les comorbidités et la survenue de complications. De même que l'étiologie, la durée de l'EME avant le traitement ainsi que les caractéristiques de l'EEG sont également des facteurs associés au mauvais pronostic de l'EME (3, 9 16). Dans une série d'EME admis en Réanimation, les auteurs ont trouvé comme facteurs associés à la mortalité, en dehors des dysfonctions d'organes et de ceux déjà citées, le caractère prolongé et/ou réfractaire de l'EME (17). En effet l'EME larvé ou infraclinique, traduisant le caractère prolongé et ou réfractaire était responsable d'une mortalité d'environ 65 à 68 % dans des séries comportant beaucoup d'EME anoxique (15, 18). Enfin, un score pronostique a été proposé tenant compte de l'état de conscience, de la forme clinique, de l'âge et des antécédents ou non d'épilepsie (19).

3.3. Diagnostic

La forme la plus commune et la plus fréquente de l'EME est la forme tonico-clonique généralisée. Celle-ci est observée dans 40 à 50 % des cas (3, 6-8, 11, 12). C'est la forme clinique qui pose le moins de problème diagnostique. Le tableau clinique peut revêtir plusieurs autres formes de crises : toniques, myocloniques, localisées ou généralisées voire des crises partielles. Enfin d'autres formes cliniques plus trompeuses peuvent faire égarer le diagnostic : une perte de conscience ou une absence prolongée (status petit mal), un syndrome confusionnel voire un coma profond sur un fond d'EME larvé infraclinique ou d'activité motrices très pauvres. Enfin les pseudo-crisis psychogènes peuvent revêtir le tableau clinique d'un EME tonique ou tonico-clonique et induire une erreur diagnostique et des traitements par excès. Cette diversité de présentations cliniques rend compte des difficultés diagnostiques en Urgence et probablement des attitudes thérapeutiques inhomogènes.

En résumé, il faut distinguer d'une part, les EME convulsivants dont le diagnostic est le plus souvent facile cliniquement et d'autre part, les EME non convulsivants pour lesquels le diagnostic est souvent plus difficile et nécessite habituellement le recours à un EEG à l'admission à l'hôpital.

La diversité des causes des EME explique également l'hétérogénéité des présentations cliniques et de prise en charge. En effet l'EME secondaire à un accident vasculaire cérébral, un œdème cérébral ou à des lésions neuro-méningées de traumatisme crânien grave, outre le traitement des crises, doit requérir une prise en charge spécifique en fonction de la cause. De même, l'EME prolongé (durée des crises > 1 heure) peut se traduire par un tableau de coma profond avec des crises infracliniques du fait de la diminution ou de l'abolition de

l'activité musculaire. Cette forme clinique appelée EME larvé s'avère peu sensible au traitement médicamenteux.

4. Prise en charge thérapeutique

L'EME est une urgence thérapeutique qui doit être prise en charge le plus précocement possible afin d'éviter la survenue de complications et de séquelles qui sont d'autant plus graves que l'EME a été accompagné de trouble respiratoire hypoxique ou d'insuffisance circulatoire aiguë. C'est à la phase précoce que l'efficacité des traitements est maximale. En d'autres termes, l'absence de traitement précoce majore le risque de pharmacorésistance et d'échec des traitements de première ligne. L'échec des traitements médicamenteux entraîne de fait le recours à l'anesthésie générale, aux procédures invasives telles que l'intubation trachéale et la ventilation mécanique, et par conséquent au transfert en réanimation (9, 20-23). Le traitement en Urgence de l'EME comporte 4 volets qui doivent s'appliquer de façon graduelle :

- 1) les mesures générales et symptomatiques ;
- 2) le traitement médicamenteux de première intention ;
- 3) le traitement de deuxième intention ;
- 4) le traitement de l'EME réfractaire.

4.1. Mesures générales et symptomatiques

Les mesures générales et symptomatiques associent la protection du patient contre les traumatismes, contre le risque d'obstruction des voies aériennes supérieures, la prévention de l'inhalation bronchique (position latérale de sécurité), la mise en place d'une perfusion veineuse pour la réhydratation et les apports électrolytiques.

La place de l'intubation et de la ventilation mécanique au cours des comas postcritiques n'est pas clairement établie. L'intubation trachéale d'emblée devant un coma postcritique doit être raisonnée et l'indication bien pesée en termes d'urgence du geste et du risque/bénéfice, car l'intubation en urgence dans ce contexte n'est pas anodine et cette procédure invasive prolonge la durée de séjour à l'hôpital (20).

4.2. Traitement médicamenteux de première intention

En France, les recommandations récemment actualisées proposent deux schémas thérapeutiques en fonction de la durée des crises (2, 24). Lorsque le patient est pris en charge entre 5 et 30 minutes après le début des convulsions, une benzodiazépine en monothérapie est recommandée par voie intraveineuse lente (IVL). En cas de persistance des convulsions au bout de 5 minutes, il faut administrer une seconde injection de la même benzodiazépine, à la même dose, associée à un autre médicament antiépileptique (MAE) en intraveineux (IV). En

revanche, lorsque le patient est pris en charge au-delà de 30 minutes après le début des convulsions, une injection de benzodiazépine est effectuée, d'emblée associée à un autre MAE en IV. En cas de persistance des convulsions au bout de 5 minutes, on procédera à une seconde injection de la même benzodiazépine à la même dose.

Les benzodiazépines proposées sont le diazépam ou le clonazépam (2, 24), car ce sont les deux commercialisées en France dans leur forme injectable. Les MAE proposés sont le phénobarbital, la phénytoïne ou la fosphénytoïne et éventuellement le valproate de sodium (2, 24).

Le lorazépam par voie intraveineuse n'est pas commercialisé en France et il très peu utilisé dans les pays francophones comme le montre une enquête réalisée par des pédiatres (25). Il est disponible en France en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et son utilisation restrictive en intrahospitalier uniquement est limitée à peu de centres. L'efficacité du lorazépam pour le traitement de l'EME de l'adulte a été démontrée par des essais cliniques randomisés (18, 26-28). Ces études ont montré que l'efficacité du lorazépam était équivalente à celle du diazépam chez des patients traités en intrahospitalier (26) ou en préhospitalier (27), que l'efficacité du lorazépam était équivalente à celle du phénobarbital seul, voire même à celle de l'association diazépam + phénytoïne (18). Treiman *et al.* ont montré dans la même étude que l'efficacité du lorazépam était significativement supérieure à celle de la phénytoïne seule (18). Compte tenu de ces données scientifiques prouvant l'efficacité du lorazépam, celui-ci est devenu la benzodiazépine recommandée en première intention en monothérapie dans le traitement de première ligne de l'EME de l'adulte dans les recommandations américaines (18, 27, 29, 30, 31). Les recommandations internationales préconisent en première ligne le lorazépam en monothérapie avec une possibilité d'une réinjection en cas de récides de crises (30-34). Dans la dernière recommandation européenne, le lorazépam a été préconisé, en association d'emblée avec la phénytoïne (31).

Dans la plupart des études préhospitalières dans des systèmes non médicalisés, le lorazépam a été utilisé avec des posologies minorées. La posologie optimale chez l'adulte est de 0,1 mg/kg en IVL en 3 min. En cas de récive de crise à partir de la 5^e minute après cette dose, une deuxième injection à moitié dose doit être administrée : 0,05 mg/kg. Cette dose est réduite de moitié compte tenu des propriétés trop sédatives du lorazépam à fortes doses.

Le clonazépam est la benzodiazépine largement utilisée en France dans le traitement de l'EME en préhospitalier. Sur le plan pharmacocinétique, il agit en moins de 3 min, sa demi-vie d'élimination est de l'ordre de 20 à 60 heures, sa redistribution tissulaire est également plus lente que la plupart des benzodiazépines et sa durée d'action après une dose unique de 1 mg est de l'ordre de 6 à 8 heures (35, 36). Son affinité aux récepteurs des benzodiazépines est importante. Malgré des similitudes pharmacocinétiques entre le lorazépam et le clonazépam (36), la comparaison de leur efficacité clinique n'est pas clairement

établie ou repose sur des études anciennes, non contrôlées et avec un faible effectif de patients (37, 38).

La posologie du clonazépam est de 0,05 mg/kg en IVL en 2 min. Cette dose peut être renouvelée une fois en cas de récurrence à partir de la 5^e minute après la première injection.

Le rationnel d'administrer un médicament antiépileptique (MAE) par voie IV repose sur la prévention des récurrences. Dans la littérature, il n'y a pas de preuve d'efficacité concernant l'administration à la phase aiguë et précoce d'un MAE par voie IV. En effet, l'étude de Treiman et al, souvent citée comme l'étude princeps sur le traitement de l'EME, avait comparé 4 traitements comprenant le lorazépam seul, le phénobarbital seul, l'association phénytoïne + diazépam et la phénytoïne seule (18). Cette étude a montré un taux de succès qui était meilleur pour le lorazépam par rapport aux 3 autres traitements (18). Ce taux de succès était significativement plus élevé pour le lorazépam en comparaison avec la phénytoïne seule (18). De plus, dans cette étude, le taux de succès était plus important avec le phénobarbital seul comparé avec la phénytoïne seule, mais sans différence significative entre ces deux MAE (18). Une autre étude contrôlée avait comparé la phénytoïne seule à l'association diazépam + phénytoïne (39). Les auteurs n'avaient pas trouvé de différence significative en termes d'efficacité et d'effets secondaires entre ces 2 modalités thérapeutiques (39). Aucune autre étude n'est venue apporter des preuves formelles sur le bien-fondé de l'administration de MAE en IV seul ou en association à une benzodiazépine à la phase précoce de l'EME. En revanche, l'efficacité de l'administration d'une benzodiazépine seule a été démontrée dans le traitement de première ligne dès la phase précoce en préhospitalier (27, 28).

4.3. Traitement de deuxième intention

Les recommandations des experts en France proposent un MAE en deuxième intention par voie IV en cas d'échec d'une première et 2^e dose de benzodiazépines à la phase précoce ou lorsque l'EME a été prolongé (> 30 min). Il n'y a pas de consensus concernant le délai pour évaluer l'échec du traitement de première ligne. Ce délai est variable selon les études et les recommandations vont de 5 min à 30 min (2, 10, 24, 34). Ce délai pour juger de l'efficacité du traitement de première ligne dépend de la pharmacocinétique des médicaments utilisés. Pour les benzodiazépines, le délai d'efficacité est de l'ordre de 5 min.

La phénytoïne, le phénobarbital et le valproate de sodium sont les principaux MAE en IV dont nous disposons dans le traitement de deuxième intention l'EME. Les recommandations qu'elles soient américaines, européennes ou françaises préconisent pour le traitement de 2^e ligne une hydantoïne (phénytoïne ou fosphénytoïne) ou le phénobarbital. Toutefois une préférence est portée pour la fosphénytoïne dans les crises tonico-cloniques généralisées avec le respect des indications et contre-indications et les précautions d'emploi de ce médicament (vitesse de perfusion, dose maximale).

L'absence d'effet dépresseur central ou respiratoire fait de la phénytoïne, ou mieux de la fosphénytoïne un des médicaments antiépileptiques de choix pour la dose de charge par voie IV. Cependant, la dose de charge de fosphénytoïne peut être responsable d'hypotension ou de trouble du rythme (18, 40). Son administration en perfusion continue lente en IVSE comporte certaines contraintes en préhospitalier. Enfin son efficacité n'est pas immédiate et il faut au moins attendre la fin de la perfusion dont la durée est de 20 à 30 min pour en évaluer l'efficacité. La posologie de la fosphénytoïne est de 20 mg/kg (en équivalent phénytoïne) à diluer à du sérum physiologique en perfusion IVSE en 15 à 30 min. Il ne faut pas dépasser la vitesse de perfusion de 100 mg/min.

Les effets hypnotique et dépresseur respiratoire du phénobarbital par voie IV sont un inconvénient majeur qui limite son utilisation ce d'autant que les patients en EME ont des troubles de la conscience. La posologie du phénobarbital est de 15 mg/kg en perfusion IVSE en 15 à 30 min.

L'utilisation du valproate de sodium par voie intraveineuse a été longtemps controversée, car on lui attribuait un risque potentiel d'hépatite et d'encéphalopathie. Cependant, des études cliniques prospectives récentes ont montré son efficacité et sa bonne tolérance, en particulier comme traitement de deuxième intention (22, 23). Les biais méthodologiques et le faible effectif de ces études limitent pour l'instant une utilisation en deuxième intention du valproate de sodium. Des protocoles de recherche clinique sont en cours pour évaluer son utilisation en troisième intention dans les formes réfractaires.

4.4. Traitement de l'EME réfractaire

En cas d'échec du traitement médicamenteux de première puis de deuxième ligne, on est alors en face d'un EME réfractaire. Le recours à l'anesthésie générale, avec intubation et ventilation mécanique est recommandé (2, 24).

Le choix des anesthésiques d'induction se fait parmi les produits hypnotiques à action antiépileptiques : penthotal, midazolam et propofol. L'efficacité antiépileptique de chacun de ces produits a été documentée et le choix est fonction de leur disponibilité et des effets secondaires hypotenseurs face à l'état hémodynamique du patient. L'induction anesthésique obéit strictement aux recommandations et à la technique d'induction à séquence rapide avec l'utilisation d'un curare d'action rapide.

Les doses de charge et d'entretien du penthotal sont les suivantes : dose de charge 2 mg/kg bolus toutes les 5 min jusqu'à arrêt des convulsions ; dose d'entretien 3 à 5 mg/kg/h en IVSE. Pour le midazolam, la dose de charge est de 0,1 mg/kg en bolus puis 0,05 mg/kg jusqu'à l'arrêt des crises et la dose d'entretien est de 0,05 à 0,6 mg/kg en IVSE. Enfin, le Propofol s'administre à la dose de charge de 2 mg/kg en IVL, puis 1 mg/kg/5 min jusqu'à arrêt des convulsions et la dose d'entretien est de 2 à 5 mg/kg/h en IVSE.

La poursuite du traitement et la posologie sont adaptées en fonction de l'évolution clinique, la tolérance et la surveillance de l'EEG.

5. Conclusion

L'EME est une complication aiguë et grave pouvant survenir dans l'évolution d'une maladie épileptique ou en dehors d'une maladie épileptique connue, témoignant d'une atteinte neurologique ou systémique aiguë. C'est un motif d'intervention urgente pour les SAMU-SMUR car il survient habituellement en dehors de l'hôpital, mais également à l'intérieur de l'hôpital, aux Urgences, révélateur parfois de lésions neurologiques ou d'atteinte métabolique ou toxique.

La morbi-mortalité de l'EME est importante liée principalement à l'âge, la durée et le caractère réfractaire ou larvé des crises. Dans les EME secondaires, le pronostic est en grande partie lié aux lésions cérébrales primaires et secondaires.

La forme convulsivante tonico-clonique généralisée d'emblée ou secondairement est la forme typique la plus fréquente, mais la diversité des formes cliniques rend parfois le diagnostic difficile.

Le traitement de l'EME repose sur peu d'études cliniques de haut niveau de preuve. Cependant les recommandations d'experts ou les consensus préconisent tous une graduation du traitement, commençant par un traitement de première, puis de deuxième et enfin de troisième intention en cas d'échec des 2 premiers. Les benzodiazépines sont en première ligne, seules ou en association avec les médicaments antiépileptiques d'action prolongée, avant l'anesthésie générale et l'intubation et ventilation mécanique dans les cas réfractaires.

Références

1. Lowenstein D.H., Bleck T., Macdonald R.L. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia*, 1999 ; 40 : 120-2.
2. DeLorenzo R.J. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology*, 1996 ; 46 : 1029-35.
3. Outin H., Blanc T., Vinatier I. et le groupe d'experts. 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. *Réanimation*, 2009 ; *Réanimation* 18 : 4-12.
4. Knake S., Rosenow F., Vescovi M., Oertel W.H., Mueller H.H., Wirbatz A., Katsarou N., Hamer H.M. and the Status Epilepticus Group Hessen (SESGH). Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia*, 2001 ; 42 : 714-8.
5. Vignatelli L., Tonon C., D'Alessandro R. Incidence and short term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy. *Epilepsia*, 2003 ; 44 : 964-8.

6. Coeytaux A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR) *Neurology*, 2000 ; 55 : 693-97.
7. Wu Y.W. Incidence and mortality of general convulsive status epilepticus in California. *Neurology*, 2002 ; 58 : 1070-76.
8. Herdorffer D.C. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984, *Neurology*, 1998 ; 50 : 735-41.
9. Aranda A., Foucart G., Ducassé J.L., 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.
10. Lowenstein D.H., Alldredge B.K. Status epilepticus. *N Engl J Med*, 1998 ; 338 : 970-6.
11. Jallon P., Coeytaux A., Galobardes B., Morabia A. Incidence and case-fatality rate of status epilepticus in the Canton of Geneva. *Lancet*, 1999 ; 353 : 1496.
12. Rossetti A.O., Hurwitz S., Logroscino G., Bromfield E.B. Prognosis of status epilepticus : role of aetiology, age, and consciousness impairment at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006 ; 77 : 611-15.
13. Garzon E., Fernandes R.M.F., Sakamoto A.C. Analysis of clinical characteristics and risk factors for mortality in human status epilepticus. *Seizure*, 2003 ; 12 : 337-45.
14. Chin R.F.M., Verhulst L., Neville B.G.R., Peters M.J., Scott R.C. Inappropriate emergency management of status epilepticus in children contributes to need for intensive care. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004 ; 75 : 1584-8.
15. Logroscino G., Herdorffer D.C., Cascino G.D., Annegers J.F., Bagiella E., Hauser W.A. Long-term mortality after a first episode of status epilepticus. *Neurology*, 2002 ; 58 : 537-41.
16. Neligan A., Shorvon S.D. Prognostic factors, morbidity and mortality in tonic-clonic status epilepticus : A review. *Epilepsy Research*, 2001 ; 93 : 1-10.
17. Legriel S., Mourvillier B., Bele N., Amaro J., Fouet P., Manet P., Hilpert F. Outcomes in 140 critically ill patients with status epilepticus. *Intensive Care Med*, 2008 Mar ; 34 : 476-80.
18. Treiman D.M., Meyers P.D., Walton N.Y., Collins J.F., Colling C., Rowan A.J. *et al.* A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Engl J Med*, 1998 ; 339 : 792-8.
19. Alvarez V., Januel J.M., Burnand B., Rossetti A.O. Role of comorbidities in outcome prediction after status epilepticus. *Epilepsia*, 2012 ; 53 : 89-92.
20. Claassen J. Predictors of functional disability and mortality after status epilepticus. *Neurology*, 2002 ; 58 : 139-42.
21. Treiman D.M. Importance of early recognition and treatment of generalised convulsive status epilepticus. *Lancet Neurol*, 2008 ; 7 : 667-8.
22. Agarwal P., Kumar N., Chandra R., Gupta G., Antony A.R., Garg N. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure*, 2007 ; 16 : 527-32.
23. Limdi N.A., Shimpi A.V., Faught E., Gomez C.R., Burneo J.G. Efficacy of rapid IV administration of valproic acid for status epilepticus. *Neurology*, 2005 ; 64 : 353-5.
24. Clair B., Demeret S., Dupont S., Tazarourte K. [Management of convulsive status epilepticus: therapeutic strategies. *Rev Neurol*, 2009 ; 165 : 366-72.
25. Curatolo N., Prot-Labarthe S., Auvin S., Sachs P., Brion F., Bourdon O. Utilisation du lorazépam injectable dans le traitement de l'état de mal épileptique : étude comparative au sein d'hôpitaux pédiatriques francophones. *Rev Neurol*, 2010; 166: 528-33.

26. Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, Walker J, Ramsay RE, Patrick B. Double-blind study of lorazépam and diazepam in status epilepticus. *JAMA* 1983 ; 249 : 1452-4.
27. Alldredge B.K., Gelb A.M., Issacs S.M., Corry M.D., Allen F., Ulrich S. *et al.* A comparison of lorazépam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N engl J Med*, 2001 ; 345 : 631-7.
28. Silbergleit R., Durkalski V., Lowenstein D., Conwit R., Pancioli A., Palesch Y., Barsan W. NETT Investigators. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med*, 2012 ; 366 : 591-600.
29. Cock H.R., Schapira A.H.V. A comparison of lorazépam and diazepam as initial therapy in convulsive status epilepticus. *Q J Med*, 2002 ; 95 : 225-31.
30. Feen E.S., Bershad E.M., Suarez J.L. Status epilepticus. *South Med J*, 2008 ; 101 : 400-6.
31. Meierkord H., Boon P., Engelsens B., Göcke K., Shorvon S., Tinuper P., Holtkamp M. EFNS guideline on the management of status epilepticus. *European J of Neurology*, 2006 ; 13 : 445-50.
32. van Rijckevorsel K., Boon P., Hauman H., Legros B., Ossemanns M., Sadzot B., Schmedding E., van Zandijcke M. Standards of care for adults with convulsive status epilepticus: Belgian consensus recommendations. *Acta Neurol Belg*, 2005 ; 105 : 111-8.
33. Minicucci F., Muscas G., Perucca E., Capovilla G., Vigeveno F., Tinuper P. Treatment of status epilepticus in adults: guidelines of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsia*, 2006 ; 47 : 9-15.
34. Shorvon S., Baulac M., Cross H., Trink E., Walker M. The drug treatment of status epilepticus in Europe: Consensus document from a workshop at the first London Colloquium on Status Epilepticus. *Epilepsia*, 2008 ; 49 : 1277-84.
35. Rey E., Tréluyer J.M., Pons G. Pharmacokinetic optimization of benzodiazepine therapy for acute seizures. Focus on delivery routes. *Clin Pharmacokinet*, 1999 ; 36 : 409-24.
36. Riss J., Cloyd J., Gates J., Collins S. Benzodiazépines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand*, 2008 ; 118 : 69-86.
37. Sorel L., Mechler L., Harmant J. Comparative trial of intravenous lorazépam and clonazépam in status epilepticus. *Clin Ther*, 1981 ; 4 : 326-36.
38. Singh A.N., Le Morvan P. Treatment of status epilepticus with intravenous clonazepam. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1982 ; 6 : 539-42.
39. Shaner D.M.¹, McCurdy S.A., Herring M.O., Gabor A.J. Treatment of status epilepticus: a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology*, 1988 ; 38 : 202-7.
40. Meek P.D., Davis S.N., Collins D.M., Gidal B.E., Rutecki P.A., Burstein A.H., Fischer J.H., Leppik I.E. Ramsay Guidelines for nonemergency use of parenteral phenytoin products: proceedings of an expert panel consensus process. Panel on Nonemergency Use of Parenteral Phenytoin Products. *Arch Intern Med*, 1999 ; 159 : 2639-44.