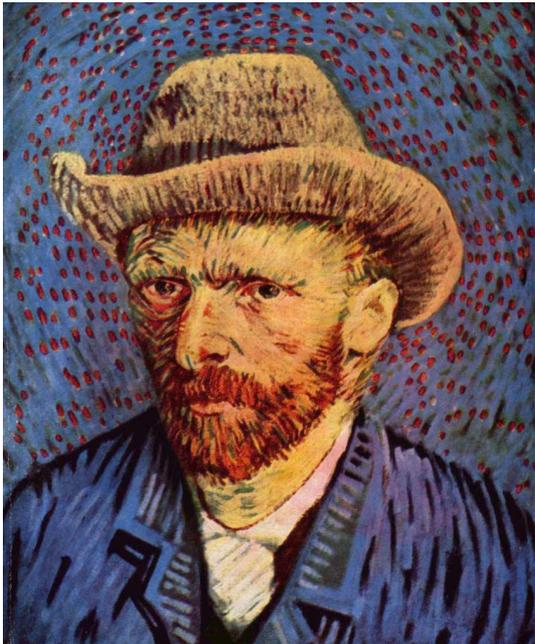


# Etat de mal Epileptique



A.Cravoisy-Popovic  
Réanimation Médicale  
Hôpital Central CHU Nancy

# Incidence des EME

- Dépendante selon les études et en fonction des structures d'accueil
- Depuis 1993 : incidence de 17.3 à 6.2 pour 100 000 habitants
- USA : 18-41 pour 100000 ( jusqu'à 57 dans certaines minorités ethniques )

# Caractéristiques cliniques des EME

- 39 à 50 % des cas chez un épileptique connu, donc première manifestation d'épilepsie chez 50 % des patients
- Récurrence plus fréquente chez le jeune enfant et la personne âgée
- Durée 3.8 jours
- Etiologies
- Mortalité dans les 30 jours variable selon les études  
7.6 à 39 %
- USA 20 %

# Définitions des EME

- Selon l'OMS :
  - ▣ *Etat caractérisé par une crise épileptique qui persiste suffisamment longtemps ou qui se répète à des intervalles suffisamment brefs pour créer une condition épileptique fixe et durable ...les EME pouvant revêtir autant d'aspects sémiologiques qu'il existe de variété de crises épileptiques.*

# Définitions

- Délai requis pour parler d' EME :
  - ▣ la majorité des crises se terminent en moins de 2 minutes
  - ▣ Crise prolongée ou se répétant sans reprise de la conscience pendant 30 minutes = délai montrant des séquelles neuronales irréversibles en cas d' activité électrique soutenue
  - ▣ pour l' EME convulsif généralisé : de l' adulte ou de l' enfant de plus de 5 ans : crises continues au-delà de 5 minutes ou au moins deux crises successives sans récupération de la conscience sur une période de 5 minutes

# Définitions

- Intervalle et nombre de crises requis pour parler de crises subintrantes:
  - ▣ C' est l'absence de récupération de la conscience entre les crises plutôt que le nombre de crise qui détermine la définition de l'EME

# Formes cliniques des EME

- EME dont le diagnostic repose sur la clinique : les états de mal convulsifs
  - ▣ Etats de mal convulsifs généralisés
  - ▣ États de mal convulsifs focaux
- EME dont le diagnostic repose sur la clinique et l'EEG : les états de mal non convulsifs
  - ▣ Etats de mal confusionnels
  - ▣ Etats de mal partiel à symptomatologie élémentaire
  - ▣ Etats de mal larvés

# EME convulsifs

- EME convulsifs généralisés:
  - ▣ Tonicoclonique primitif ou secondaire
    - Activité tonique ou clonique soutenue, bilatérale continue ou intermittente, d' emblée ou après un début partiel
  - ▣ Myoclonique : secousses myocloniques continues
  - ▣ Tonique : répétition à fréquence rapprochée de crises toniques avec manifestation végétatives ( Lennox-Gastaut)

# EME convulsifs

- Etats de mal convulsifs focaux :
  - ▣ Etat de mal partiel somatomoteur, avec ou sans marche jacksonnienne
  - ▣ Epilepsie partielle continue ou syndrome de Kojewnikow

# EME non convulsifs

- Etat de mal confusionnels
  - ▣ Etat de mal absence : confusion mentale fluctuante variable en intensité
  - ▣ Etat de mal partiel complexe frontal ou temporal : état confusionnel plus ou moins marqué associé à des troubles du comportement ou de discrets automatismes oroalimentaires, gestuels ou verbaux.
  
- Etat de mal partiels à symptomatologie élémentaire : rare, symptomatologie élémentaire déficitaire ou positive persistante sans altération de la conscience : état de mal aphasique, hallucinatoire, sensitifs purs ou somatovégétatifs, vertigineux ..
  
- Etat de mal larvé : évolution ultime de tout état de mal tonico-clonique ou tonique non traité ou insuffisamment traité ou réfractaire.

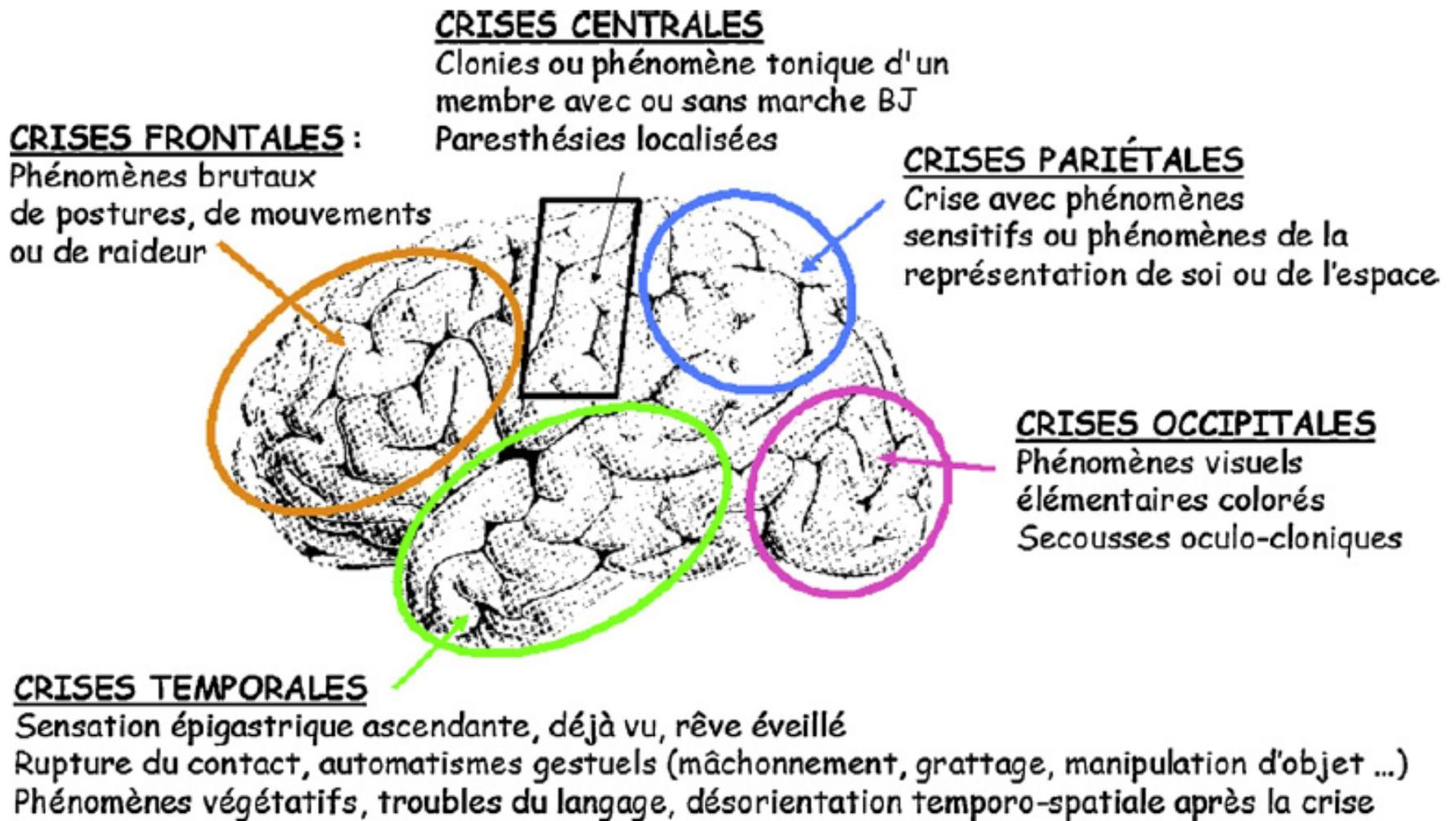


Figure 2 Sémiologie des crises focales.

# Les classifications

- Classification internationale : critères cliniques et électriques: EME généralisés ou EME partiels
- Classification en syndrome épileptique
- Classification opératoire : EME convulsifs ou EME non convulsifs

# Classification opérationnelle des EME, basée sur l'engagement du pronostic, donc sur le degré d'urgence thérapeutique :

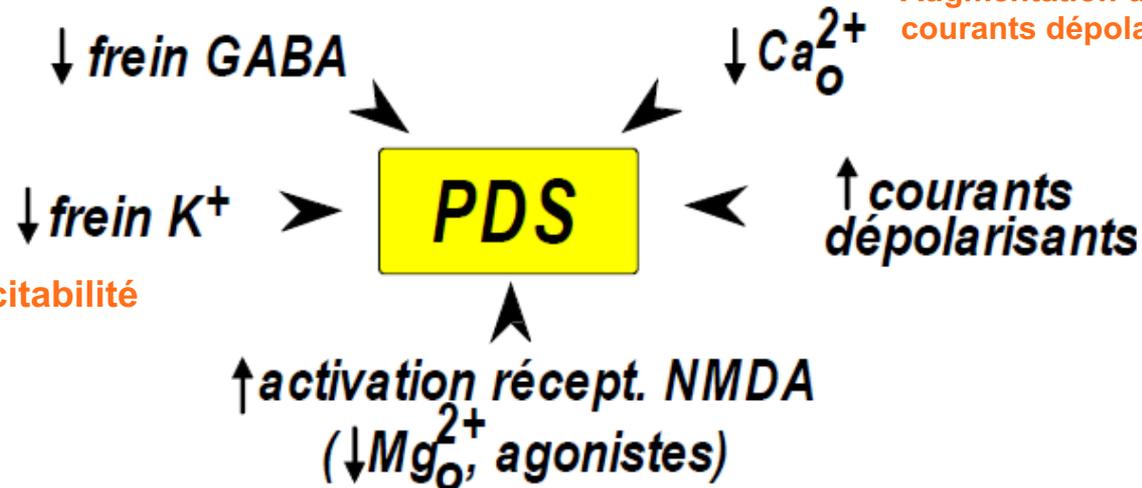
- EME avec pronostic vital engagé à court terme :
  - ▣ EME convulsif généralisé tonico-clonique
  - ▣ EME larvé
  
- EME avec pronostic vital engagé à moyen terme :
  - ▣ EME confusionnel partiel complexe
  - ▣ EME convulsif focal avec ou sans marche Bravais-Jacksonienne
  
- EME sans engagement du pronostic vital à court terme :
  - ▣ EME convulsif généralisé myoclonique
  - ▣ EME absence
  - ▣ EME à symptomatologie élémentaire, sans rupture de contact
  - ▣ Épilepsie partielle continue

# Physiopathologie

## 1. Initiation de la décharge épileptique

- Dépolarisation massive paroxystique (*paroxysmal depolarisation shift : PDS*) générant des bouffées de potentiels d'action (*burst*).
- Puis forte hyperpolarisation des cellules avoisinantes: « encercle » la décharge et l'empêche de se propager.
  
- Origine des PDS:
  - ▣ **Hypothèse neuronale** : trouble des canaux ioniques : trouble de perméabilité de membrane provoquant un déséquilibre
  - ▣ **Hypothèse synaptique** : survenue de potentiels post-synaptiques excitateurs géants (neurone normal ou peu altéré).

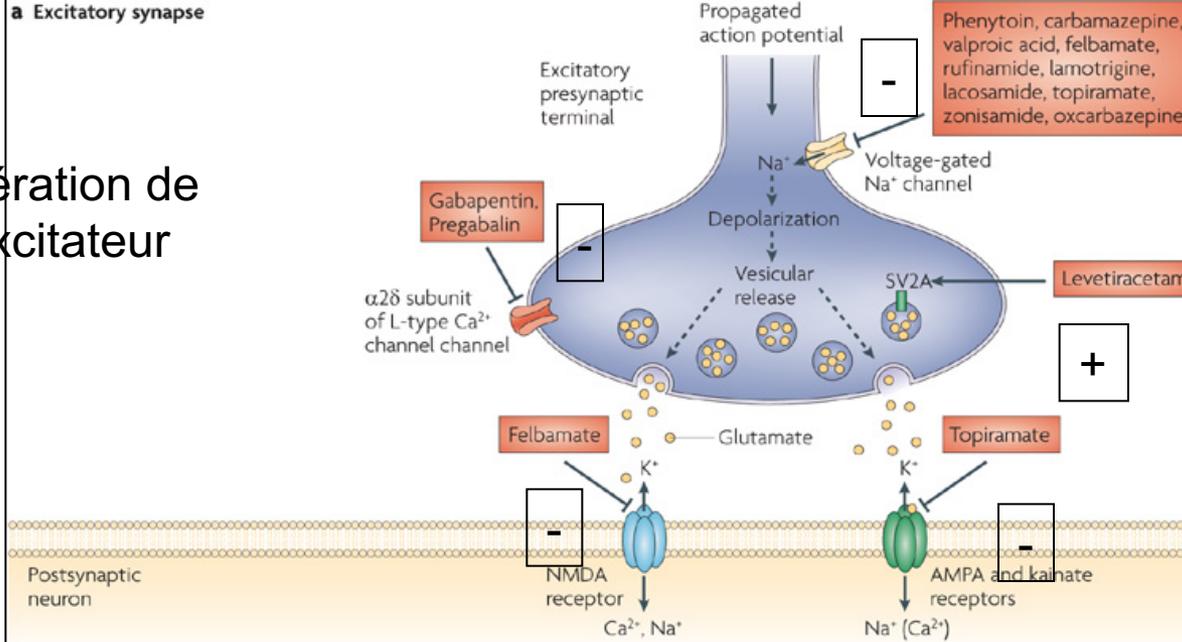
## La dépolarisation paroxystique: une voie finale commune



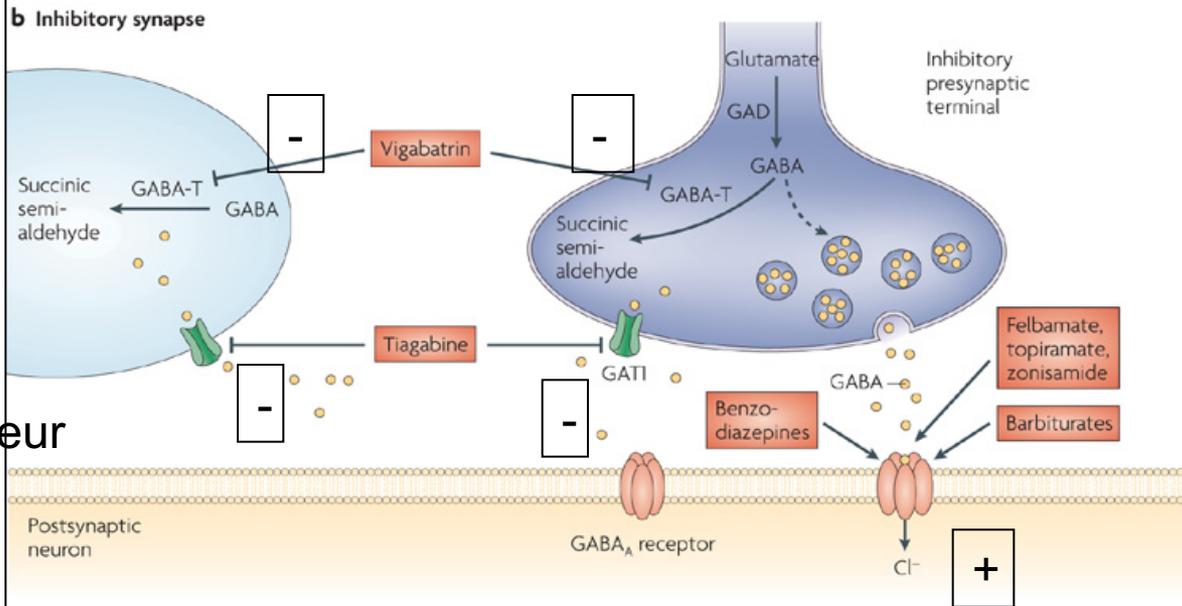
Augmentation de la densité des courants dépolarisants

Augmentation de l'excitabilité membranaire

Inhiber la libération de Glutamate excitateur



Stimuler le GABA inhibiteur





Milliseconds–seconds  
**Stage 1**

**Protein phosphorylation**  
**Ion channel opening and closing**  
**Neurotransmitter release**



Seconds–minutes  
**Stage 2**

**Receptor trafficking**

- Decrease in inhibitory GABA<sub>A</sub>  $\beta 2/\beta 3$  and  $\gamma 2$  subunits
- Increase in excitatory NMDA receptors
- Increase in excitatory AMPA receptors



Minutes–hours  
**Stage 3**

**Neuropeptide expression**

- Increase in excitatory substance P
- Insufficient replacement of inhibitory neuropeptide Y



Days–weeks  
**Stage 4**

**Genetic and epigenetic changes**

- Gene expression
- DNA methylation
- Regulation of microRNA

# Physiopathologie

## 2. Propagation de la décharge épileptique

- Epuisement du système inhibiteur → propagation et synchronisation de la décharge épileptique (connexions locales et à distance par fibres commissurales)

## 3. Fin de la décharge épileptique

Plusieurs hypothèses :

- Accumulation de déchets cellulaires secondaires à la crise
- Rôle des astrocytes?
- Présence de neurotransmetteurs inhibiteurs?

# Risque neuronal

2 phases :

## Phase de compensation :

augmentation du  
métabolisme cérébral

→ élévation du débit sanguin cérébral et  
de l'apport énergétique  
(glucose et O<sub>2</sub>).

→ prévention de la dette en O<sub>2</sub> grâce aux modifications métaboliques  
et hémodynamiques.

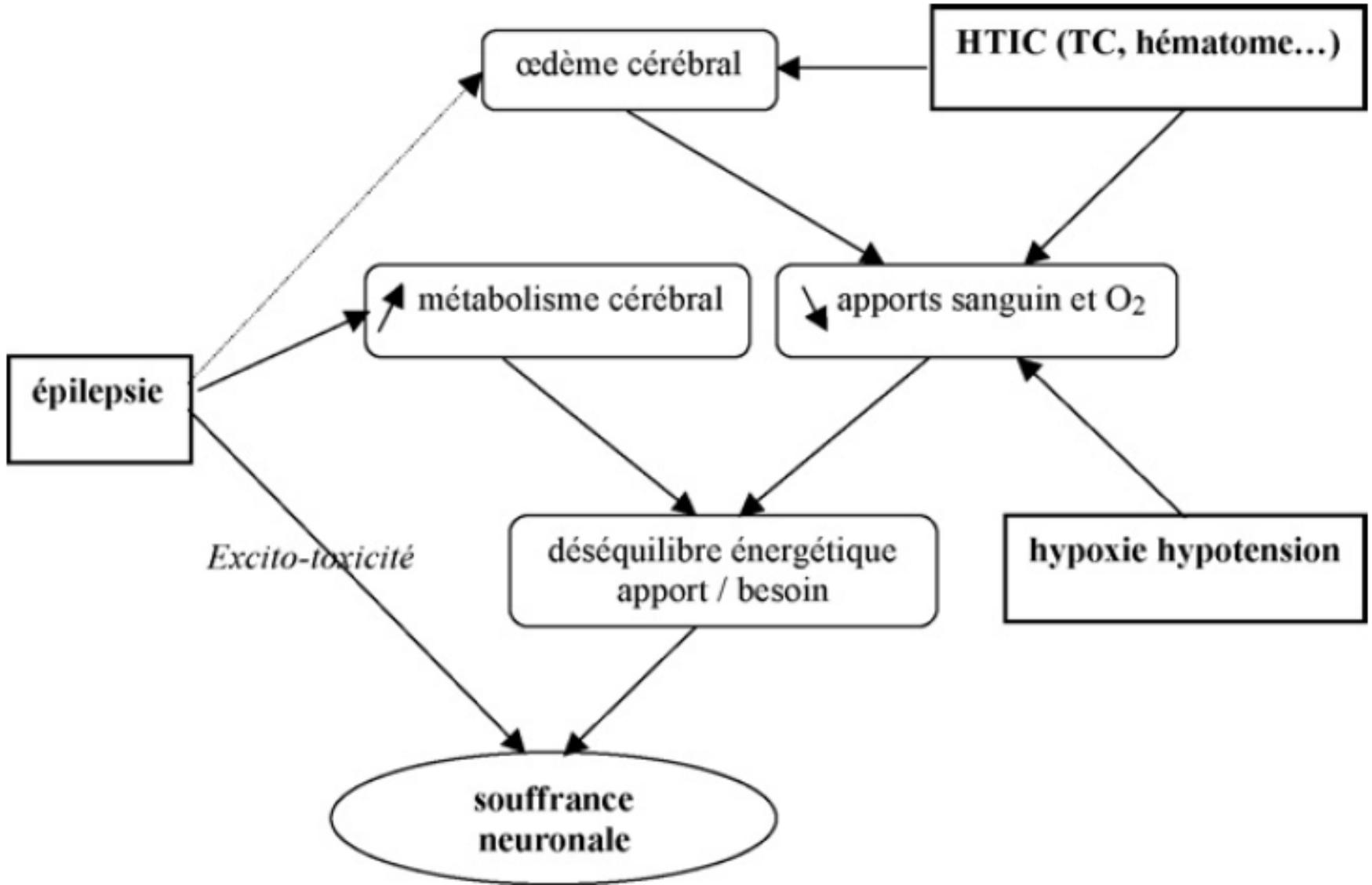
- Phase de décompensation : au-delà de 30 à 60 min.

Persistance de crises motrices → augmentation croissante des besoins  
métaboliques du cerveau

- Perte de l'autorégulation cérébrale

→ débit sanguin cérébral dépendant de la pression artérielle  
→ Risque d'ischémie cérébrale → mort cellulaire.

- Excitotoxicité des acides aminés excitateurs et activation de leurs récepteurs favorisant l'œdème cérébral et la mort neuronale
- NB : chez le Nné, cerveau immature moins sensible aux conséquences de l'EME.



## Physiopathologie de la souffrance neuronale

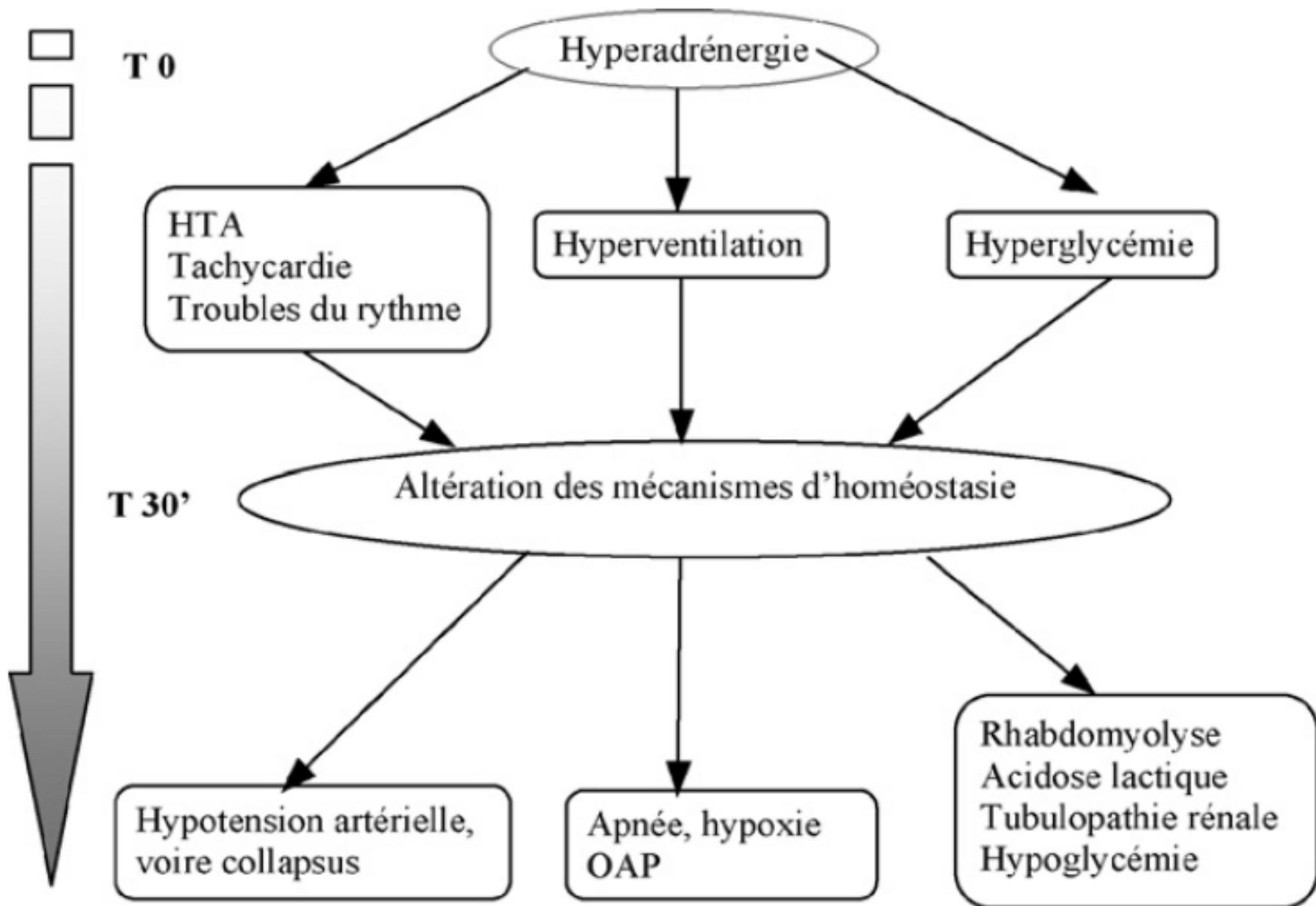
# Conséquences cliniques

## □ Initialement :

- ↗ métabolisme
- ↗ DSC
- ↗ débit cardiaque
- HTA
- Arythmie cardiaque
- Hyperglycémie
- Acidose métabolique
- Hyperthermie
- Inhalation
- Fractures

## □ Secondairement :

- Abolition autorégulation cérébrale
- ↗ PIC
- Collapsus, chute dbt cardiaque
- Hypoglycémie
- Hypoxie
- Acidose métabolique et respiratoire
- Hyperthermie
- Rhabdomyolyse
- Coagulopathie (CIVD), défaillance hépatique, rénale



# Pièges cliniques

**Crises « infra-cliniques »** : difficulté diagnostique ++ car présentation clinique atypique :

- EME non convulsif
- Syndrome confusionnel
- Absences
- Syncopes

# Pièges cliniques

## Diagnostic différentiel :

- Syncopes convulsivantes : ECG
- Encéphalopathie post-anoxique
- Hypoglycémie

# Pièges cliniques : état de mal non épileptique d'origine psychogène

- Persistance de la conscience
- Éléments en faveur :
  - Présence de témoins
  - Résistance à l'ouverture des yeux, fermeture des yeux
  - Mouvements amples désorganisés, trop réguliers, touchant le tronc
  - Absence de phase tonique
  - Contact avec le patient
  - Absence de traumatisme, de chute de langue, de perte d'urine
  - Pleurs en fin de crise
  - Absence de confusion post critique
  - Bonne tolérance aux doses élevées de BZD
- Femme jeune 70%
- 20 % des patients adressés pour convulsions
- Dosage des CPK seuil 100 UI/L

# Signes de gravité

- Répétition des crises
- Etat de mal convulsif
- Confusion > 30 mn
- Fièvre
- Déficit post critique
- Ethylisme aigu
- Sevrage alcoolique
- Ethylisme chronique
- TC
- Maladie générale ( cancer, lymphome, sida)
- grossesse

# Etiologies

**Tableau 3** Étiologies des états de mal épileptiques chez l'adulte et l'enfant (d'après DeLorenzo et al. [9] et Chin et al. [13]).

Étiologies des états de mal épileptiques	
Adultes	<p>Sous-dosage des médicaments antiépileptiques : 34 %</p> <p>Étiologies cérébrales non aiguës : 24 % (dont un accident vasculaire cérébral dans 80 % des cas)</p> <p>Accident vasculaire cérébral de moins de 7 jours : 22 %</p> <p>Autres étiologies</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Troubles métaboliques : 15 %</li><li>Pathologies liées à l'alcool : 13 %</li><li>Tumeurs cérébrales (primitives et secondaires) : 7 %</li><li>Infections : 7 %</li><li>Méningites et méningoencéphalites : 3 %</li><li>Traumatismes crâniens : 3 %</li><li>Médicamenteuses et toxiques : 3 %</li><li>Hémorragies : 1 %</li><li>Indéterminée : 3 à 10 %</li></ul>
Enfants	<p>Fièvre 52 %</p> <p>Lésions cérébrales non aiguës : 39 %</p> <p>Sous-dosage en médicaments antiépileptiques : 21 %</p> <p>Autres étiologies : pas plus de 10 % chacune</p>

# Etiologies

- 10-20 % cas : aucune cause décelée
- Les plus fréquentes : arrêt de traitement, alcool, traumatisme.
  
- A. Epileptique connu :
  - Arrêt du traitement
  - Prise de médicaments épiléptogènes
  - Affection intercurrente
  - Alcool ou sevrage, manque de sommeil...

# Etiologies

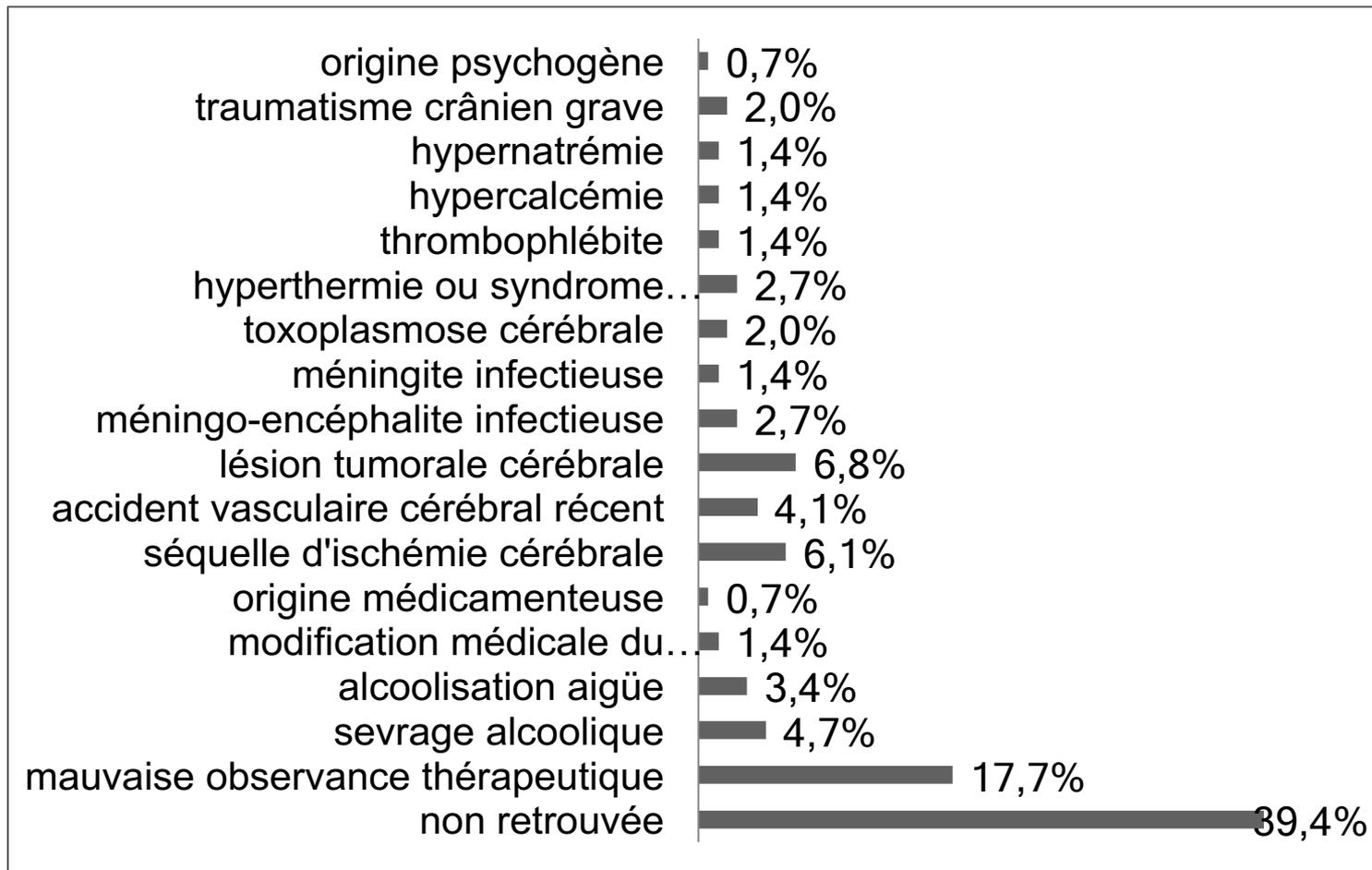
- B. Inaugural :
  
- 1. Intracrânien :
  - Vasculaire : AVC, hématome,
  - post-traumatique,
  - tumoral,
  - Infectieux: méningo-encéphalite, abcès.

# Etiologies

## □ 2. Extra-crânien:

- Toxique : AL, ADT, lithium, INH, pénicilline, carbamates, organophosphorés, NO, O2 hyperbare...
- Sevrage des sédatifs
- métabolique : hyponatrémie, hypoglycémie, hypocalcémie, encéphalopathie urémique, hépatique, anoxique, fièvre...
- Eclampsie
- Arythmie, BAV

# Etiologies : étude rétrospective sur 135 patients



# Conduite à tenir

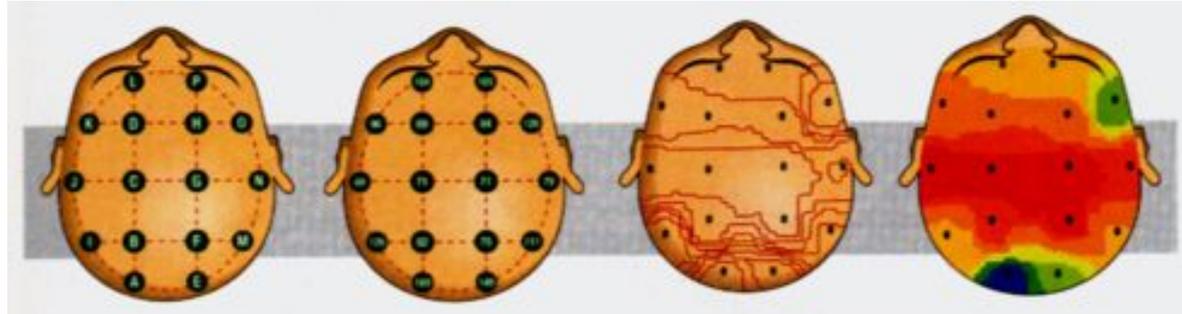
Etablir le diagnostic  
Prendre les mesures générales  
Stopper durablement la crise  
Réaliser le bilan étiologique  
Traiter les facteurs favorisants

# Examens complémentaires

## 1. Diagnostiques : EEG +++

- Diagnostic positif :
  - ▣ Coma post-critique
  - ▣ Manifestations cliniques suspectes
  - ▣ Patient curarisé
- Diagnostic étiologique
- Guide le traitement
- Sous utilisé. Enregistrement continu +
- Ne doit pas retarder la prise en charge du patient

# L' EEG



- Introduit en 1925
- Explore l' activité électrique produite par les cellules nerveuses en post-synaptique
- Mesure de différences de potentiel **en surface** (n' explore pas les zones profondes)
- Apparition de pointes ou de pointes-ondes en cas d' hyperactivité anormale entre les neurones
- Peut détecter un point de départ aux crises

## EEG : activités paroxystiques élémentaires



Pointe (biphasique)



Polypointe



Pointe-onde



Polypointe-onde

# Examens complémentaires

## 2. Etiologiques :

- Biologique :
  - ▣ Iono sang et urines, toxiques, ...
  - ▣ Bilan infectieux, hémocultures
- TDM, IRM en urgence
- PL si reste du bilan négatif (éliminer une HIC avant...) ou fièvre ou immunodépression
  - ▣ Pleiocytose modérée dans 15 à 20 % des cas

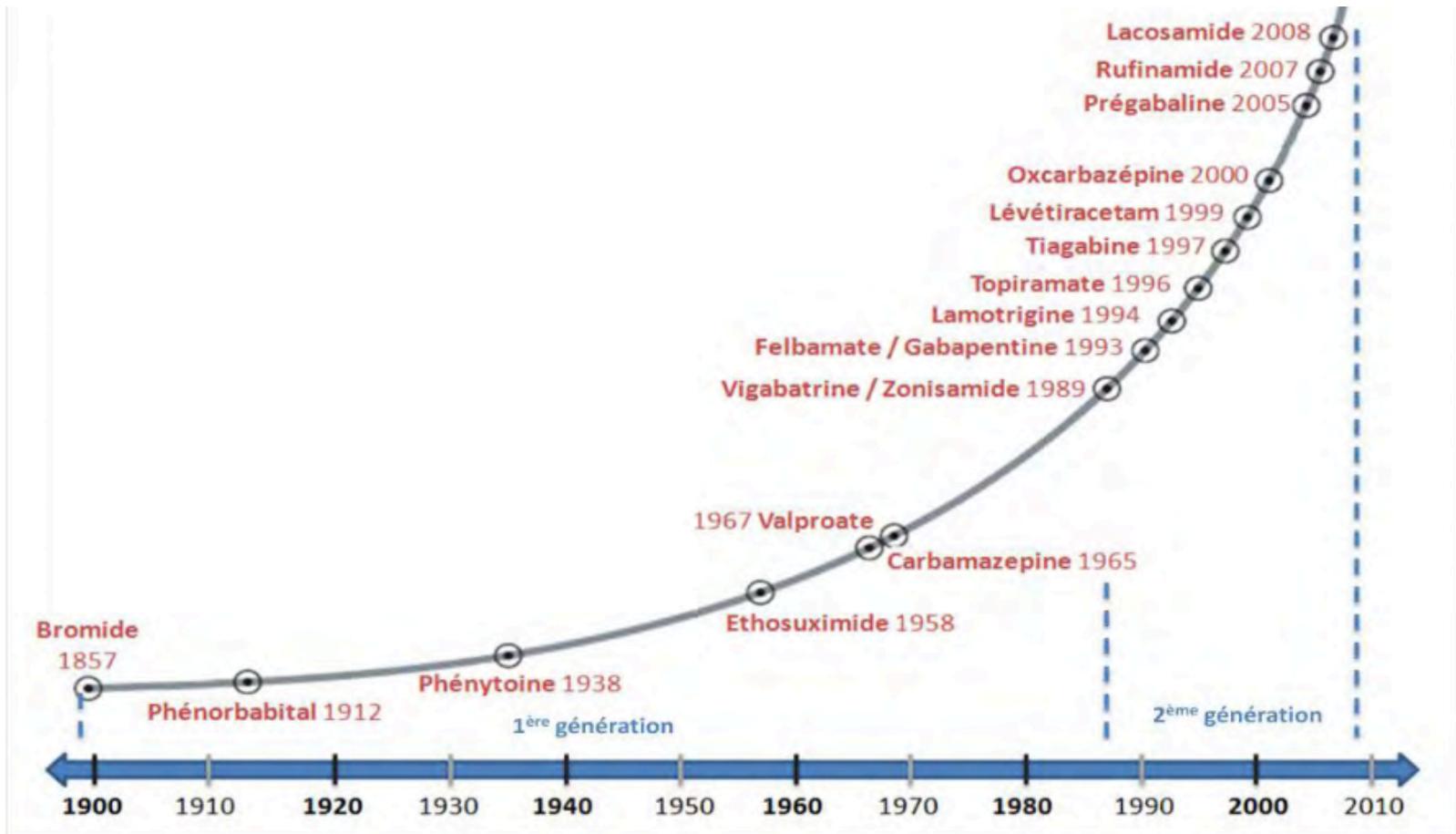
# Principes pharmacologiques

- Lutter contre :
  - ▣ La diminution du GABA (Ac.gamma-aminobutyrique)
  - ▣ L'excès d'AA excitateurs (aspartate, glutamate, stimulation des récepteurs NMDA augmentant le Ca intracellulaire)
  
- Propriétés pharmacologiques des molécules :
  - ▣ **Augmentation de la transmission GABA** : BZD, phénobarbital, gabapentine, ac. valproïque...
  - ▣ **Inhibition transmission excitatrice du glutamate** : lamotrigine
  - ▣ **Stabilisation des membranes neuronales** : phénytoïne, carbamazépine, ac. valproïque

# Traitement : la drogue idéale

---

- Activité anti-épileptique rapide, efficace et confirmée
- Voie IV
- Maniable
- Action prolongée
- Non sédatrice
- Sans accumulation ni effet secondaire important



# Drogues disponibles

## 1ère intention :

### **Benzodiazépines :**

Voie intrarectale possible  
Action inconstante  
Sédative, dépression respiratoire++  
Potentialisation avec autres AE  
Tachyphylaxie, effet rebond  
Durée d'action brève  
Perfusion continue déconseillée

### **Phénytoïne (Dilantin®) :**

Crises tonico-cloniques généralisées  
Perfusion lente possible  
Pas d'action sédative  
Risque cardio-vasculaire  
Tolérance et manipulation délicate  
Marge thérapeutique étroite  
CI : angor, brady, BAV

### **Phénobarbital (Gardéнал®) :**

Cinétique linéaire  
Marge de posologie large  
Action rapide  
Action thérapeutique large  
Perfusion lente possible  
Tr. Vigilance, majoré par BZD

Efficacité du traitement dépend  
plus de la RAPIDITE  
de la prise en charge  
que de la molécule en soi

# Drogues disponibles

- **Acide valproïque (Dépakine®)** : trop utilisé sans preuves
- Certes,
  - ▣ AE efficace,
  - ▣ Non sédatif, ni dépresseur respiratoire ou hémodynamique
- Mais :
  - ▣ Risque d'encéphalopathie, d'atteinte hépatique,
  - ▣ Interférences
  - ▣ Dose de charge ?
  - ▣ Pas de preuve dans l'état de mal épileptique ....
- **Vit B1** chez l'alcoolique
- **Sulfate de magnésium** dans l'éclampsie

# Stratégie thérapeutique

- Diazépam intrarectal en l'absence de voie d'abord veineuse
- Libération des voies aériennes
- Pose d'une VVP
- Protection contre les chocs
- Surveillance cardio-respiratoire (scope : FC, TA, Sat)
- Eliminer une hypoglycémie
- Traiter les facteurs favorisants et aggravant (troubles métaboliques, hyperthermie, rhabdomyolyse...)
- Diagnostic et traitement étiologique ++

# Stratégie thérapeutique

(Sfar 2006)

0-30 minutes

**Valium® (diazepam)**  
10-20 mg,  
Enfant : 0.2-0.5 mg/kg  
Pas de traitement d'entretien

OU

**Rivotril® (clonazepam)**  
1-2 mg  
Enfant : 0.02-0.05 mg/kg  
Pas de traitement d'entretien

ECHEC :

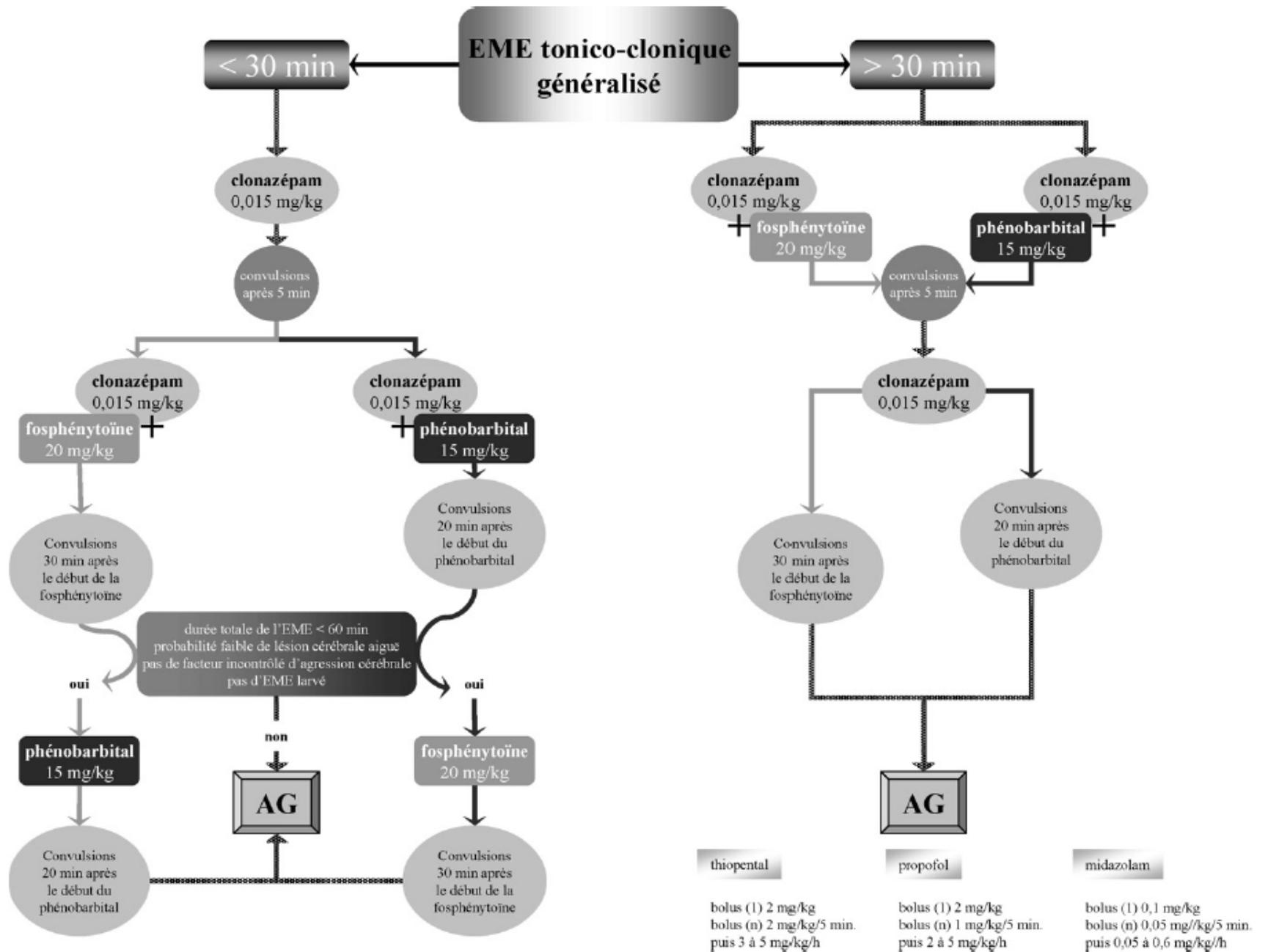
**Dilantin® (Phénytoïne)**  
18 mg/kg (adulte), max 30 mg/kg  
10-15 mg/kg (enfant)  
Entretien : < 50 mg/mn  
Après 6-12 h : 7 à 10 mg/kg/j (adulte)

OU

**Gardéнал® (Phénobarbital)**  
20 mg/kg  
15-20 mg/kg (enfant)  
Entretien : 5 mg/kg/j

30-50 minutes

- Majorer posologie des traitements en cours
- Thiopental : 3-5 mg/kg puis 1-5 mg/kg/h



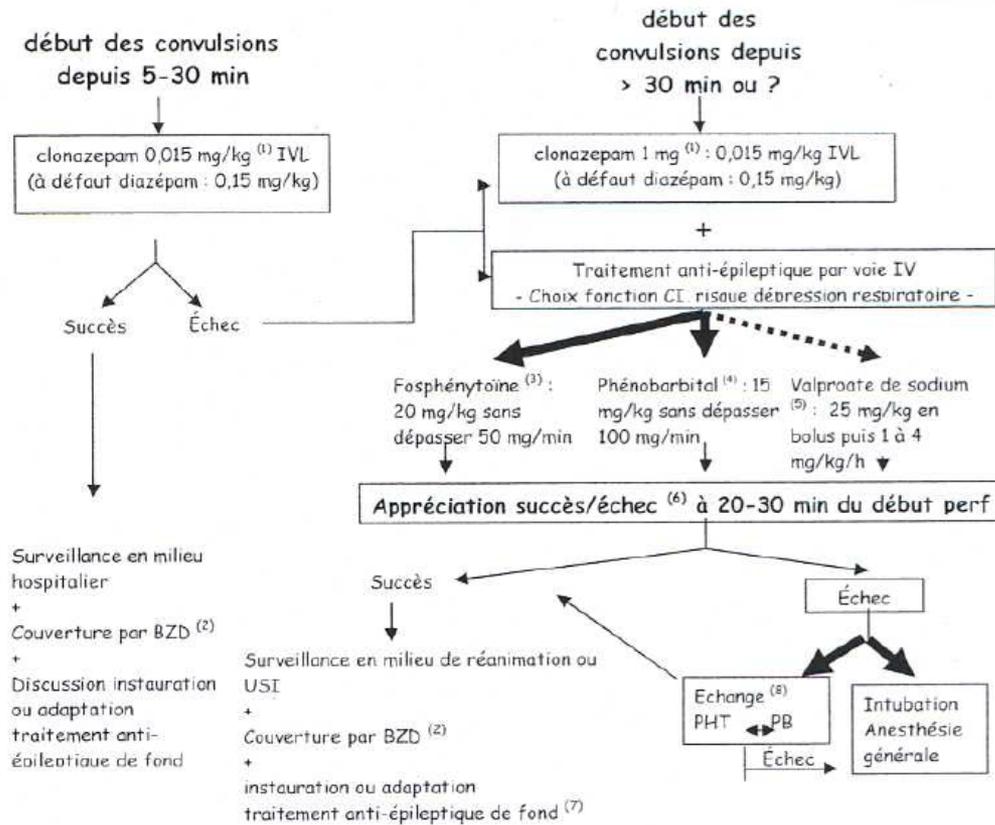


Figure 1 Arbre décisionnel pour la prise en charge d'un état de mal tonico-clonique généralisé.

- (1) 1/2 dose si sujet âgé > 80 ans ;
- (2) voie orale ou parentérale, proscrire la délivrance de benzodiazépines à la seringue électrique ;
- (3) CI si bradycardie < 60/min ou antécédent de BAV2 ou 3 connu ;
- (4) à éviter en cas d'insuffisance respiratoire sévère ;
- (5) indiqué si :
  - CI à (fos) phénytoïne ou phénobarbital en intraveineuse ;
  - contexte de sevrage en valproate de sodium.
- (6) arrêt des manifestations cliniques et vérification EEG ;
- (7) le traitement antiépileptique de fond ne devra pas être forcément le relais per os du traitement antiépileptique en intraveineuse de l'EME ;
- (8) l'échange entre les deux médicaments antiépileptiques de première intention est destiné à prévenir l'intubation du patient et ne sera indiqué que dans les situations suivantes :
  - état de mal évoluant depuis moins d'une heure ;
  - absence de suspicion de lésion cérébrale aiguë ;
  - stabilité hémodynamique et respiratoire, pas d'hyperthermie majeure.

# Suite de la prise en charge

- Evolution favorable :
- Conscient : diminution progressive des traitements
- Comateux : diminution en fonction de l'EEG (absence de signes d'EME pendant 12-24 heures)
- Poursuivre les AE ?
  - Si pas de cause retrouvée → **NON** (l'EME n'est pas une indication en soi...)
  - Epileptique connu, anomalies EEG persistantes, risque de récurrence → **OUI**
  - Chez le traumatisé crânien : bénéfique du ttt prophylactique sur les crises précoces, mais ne prévient pas des convulsions tardives, séquelles neurologiques et décès\*.

\* Schierhout G,. Prophylactic antiepileptic agents after head injury: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998

# Etat de mal réfractaire

## Définition :

EME clinique ou électrique,  
dont l'activité certaine ou supposée  
a persisté plus de 60 mn  
après une prise en charge correcte

## Que faire ?

- ❑ Rechercher et éliminer un facteur pérennisant.
- ❑ Majorer l'anesthésie barbiturique
- ❑ Echec : approfondissement de l'AG avec Midazolam ou propofol
- ❑ EEG continu, poursuivre AE de fond

**Tableau 1** Caractéristiques pharmacologiques des anesthésiques utilisés dans l'état de mal réfractaire.

	Barbituriques	Propofol	Midazolam
	Avant 1960 <sup>a</sup>	Fin 1980 <sup>a</sup>	Début 1990 <sup>a</sup>
Mécanisme d'action			
GABA <sub>A</sub> -agoniste	+++	+++	+++
NMDA antagoniste	+	(+)	
Modulation canaux Ca	(+)	(+)	
Modulation canaux Na		(+)	
Demi-vie d'élimination après administration prolongée	THP : 14–36 h PTB : 15–22 h	1–2 h	6–50 h
Tendance à l'accumulation	+++	(+)	++
Tachyphylaxie		+	+++
Hypotension	+++	+++	+
Autres effets indésirables	Inhibition immunologique	« Syndrome de perfusion »	
Administration [8,10,12,41,65,67]			
Dose de charge	THP : 2–7 mg/kg PTB : 5–15 mg/kg	2 mg/kg	0,1–0,3 mg/kg
Dose d'entretien	THP : 3–5 mg/kg h PTB : 1–5 mg/kg h	2–10 mg/kg h	0,05–0,6 mg/kg h
Notes	Temps de sevrage long	Limiter à 48 h, combiner avec BDZ	Tachyphylaxie importante

THP : thiopental ; PTB : pentobarbital ; BDZ : benzodiazepines.

<sup>a</sup> Utilisés depuis.

	Treatment	N	Design	Results
Shaner et al (1998) <sup>92</sup>	Diazepam (2 mg/min up to 20 mg) plus phenytoin (up to 18 mg/kg) vs phenobarbital (10 mg/kg)	36	Prospective, randomised, non-blinded	Phenobarbital as effective as diazepam plus phenytoin
Misra et al (2006) <sup>93</sup>	Phenytoin (18 mg/kg) vs valproic acid (30 mg/kg)	68	Prospective, randomised pilot study, used as first-line and second-line anti-epileptic drugs	Valproic acid more effective than phenytoin
Agarwal et al (2007) <sup>94</sup>	Phenytoin (20 mg/kg) vs valproic acid (20 mg/kg)	100	Prospective, randomised, non-blinded, refractory to intravenous diazepam	Valproic acid equivalent to phenytoin
Gilad et al (2008) <sup>95</sup>	Phenytoin (18 mg/kg) vs valproic acid (30 mg/kg)	74	Prospective, randomised, without prior benzodiazepine administration	Valproic acid equivalent to phenytoin
Alvarez et al (2011) <sup>96</sup>	Phenytoin (20 mg/kg) vs valproic acid (20 mg/kg) vs levetiracetam (20 mg/kg)	187	Retrospective, non-randomised, refractory to benzodiazepines	Levetiracetam less effective than valproic acid; no significant difference between valproic acid and phenytoin
Misra et al (2012) <sup>97</sup>	Levetiracetam (20 mg/kg) vs lorazepam (0.1 mg/kg)	79	Prospective, randomised, open label pilot study	Levetiracetam equivalent to lorazepam

**Table 3: Selected studies of second-line anti-epileptic drugs for the treatment of status epilepticus**

# EME super réfractaire prolongé : étude SUPREME

- Entité particulière de réanimation : patients demeurant en EME durant plusieurs semaines ou mois...
- Etude française multicentrique rétrospective sur 10 ans dans 130 services de réanimation.
- Patients en EME généralisé depuis plus de 8 jours sous AG et VM, hors coma post anoxique.
- Rappel à un an pour Rankin modifié

## Score de Rankin modifié

0	Aucun symptôme
1	Pas d'incapacité en dehors des symptômes : activités et autonomie conservées
2	Handicap faible : incapable d'assurer les activités habituelles mais autonomie
3	Handicap modéré : besoin d'aide mais marche possible sans assistance
4	Handicap modérément sévère : marche et gestes quotidiens impossibles sans aide
5	Handicap majeur : alitement permanent, incontinence et soins de nursing permanent

# EME super réfractaire prolongé : étude SUPREME

- 78 patients dans 19 services de réanimation
- 35 % femmes
- Age moyen :  $54 \pm 19$  ans ; IGS II :  $53 \pm 15$
- Antécédents :
  - ▣ Alcoolisme chronique 35 %
  - ▣ Epilepsie connue 33 %
  - ▣ Antécédents AVC 13 %
- Étiologies retrouvées :
  - ▣ Traitement insuffisant : 14%
  - ▣ AVC : 14%
  - ▣ Infection SNC : 13 %
  - ▣ Aucune : 36%

# EME super réfractaire prolongé : étude SUPREME

- Durée médiane de EMRSP : 17 jours [12-26]
- Tracé de burst suppression dans 61 % des cas en moins de 7 jours
- 41 (52.5 %) décès dont 26 de choc septique, 9 d'arrêt thérapeutique, 1 mort encéphalique, 3 cause inconnue
- A un an : 5 décès supplémentaires
- 12 malades bon pronostic
  - ▣ mRs 0 : 0 mRs 2 : 2
  - ▣ mRs 1 : 7 mRs 3 : 3
  - ▣ Moindre recours aux vasopresseurs en analyse multivariée

# EME super réfractaire prolongé : étude SUPREME

- Morbi-mortalité lourde
- Décès en relation avec les complications de la réanimation alors que dans 40% des cas l'EME était révolu
- Pas de facteur prédictif d'évolution favorable

# L' épidémiologie de l' EMER

- Mal estimée.

  - Étude de population.

  - Selon trois séries hospitalières

- rétrospectives récentes:

31 à 44 % de patients souffrant d' EME.

Une mortalité entre 16 et 23 %.

Mayer SA, et al. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. Arch Neurol 2002;59(2):205—10.

Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus: effect of treatment aggressiveness on prognosis. Arch Neurol 2005;62:1698—702.

Holtkamp M, et al. A ‘ ‘malignant’ ’ variant of status epilepticus. Arch Neurol 2005;62:1428—31.

Holtkamp M, et al. Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. J Neurol Neurosurg Psychiatry

2005;76:534—9.

From: **Predictors of Outco**

JAMA Neurol. 2013;70(1):72-7

**Table. Demographic and Clinical Features in Episodes of Refractory Status Epilepticus**

Variable	No. (%) <sup>a</sup>
Age, median interquartile range [range], y	52 [18-93]
Sex	
Male	36 (57)
Ethnicity	
White	52 (82.5)
Black	3 (4.8)
Hispanic	1 (1.6)
Arab	1 (1.6)
Unknown	6 (9.5)
Previous episode of SE <sup>b</sup>	17 (27.9)
History of seizures <sup>c</sup>	37 (59.7)
mRS score at admission <sup>c</sup>	
0	14 (22.6)
1	11 (17.7)
2	10 (16.1)
3	15 (24.2)
4	8 (12.9)
5	4 (6.5)
Classification of SE <sup>b</sup>	
GCSE	20 (31.7)
NCSE partial	32 (52.5)
NCSE generalized	9 (14.8)
Cause of SE	
Low AED levels/missed doses	8 (12.7)
Metabolic	7 (11.1)
CNS infection	7 (11.1)
Systemic infection	6 (9.5)
Brain tumor	6 (9.5)
Trauma	4 (6.3)
Intracranial hemorrhage	4 (6.3)
Autoimmune	4 (6.3)
Ischemic stroke	3 (4.8)
Cryptogenic	3 (4.8)
Congenital/hereditary	3 (4.8)
Change in medication	2 (3.2)
Drug intoxication or withdrawal	2 (3.2)
ECT	2 (3.2)
AVM	1 (1.6)
CNS vasculitis	1 (1.6)

Abbreviations: AED, antiepileptic drugs; AVM, arteriovenous malformation; CNS, central nervous system; ECT, electroconvulsive therapy; GCSE, generalized convulsive status epilepticus; mRS, modified Rankin Scale; NCSE, nonconvulsive status epilepticus; SE, status epilepticus.

<sup>a</sup>Data presented as number (percent) unless otherwise indicated.

<sup>b</sup>Data unavailable or unclear in 2 episodes.

<sup>c</sup>Data unavailable or unclear in 1 episode.

IS

## Étude rétrospective sur 12 ans

From: **Predictors of Outcome in Refractory Status Epilepticus**

JAMA Neurol. 2013;70(1):72-77. doi:10.1001/jamaneurol.2013.578

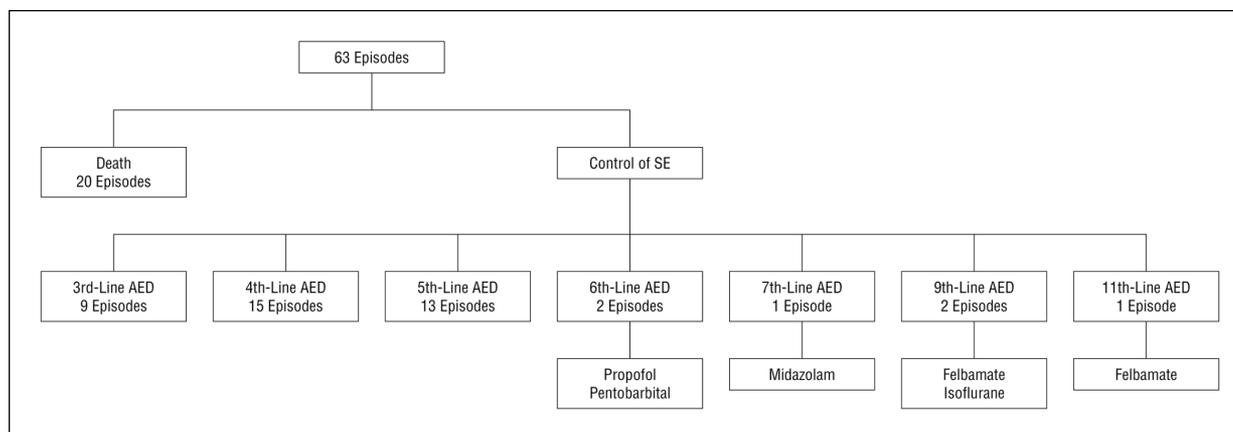
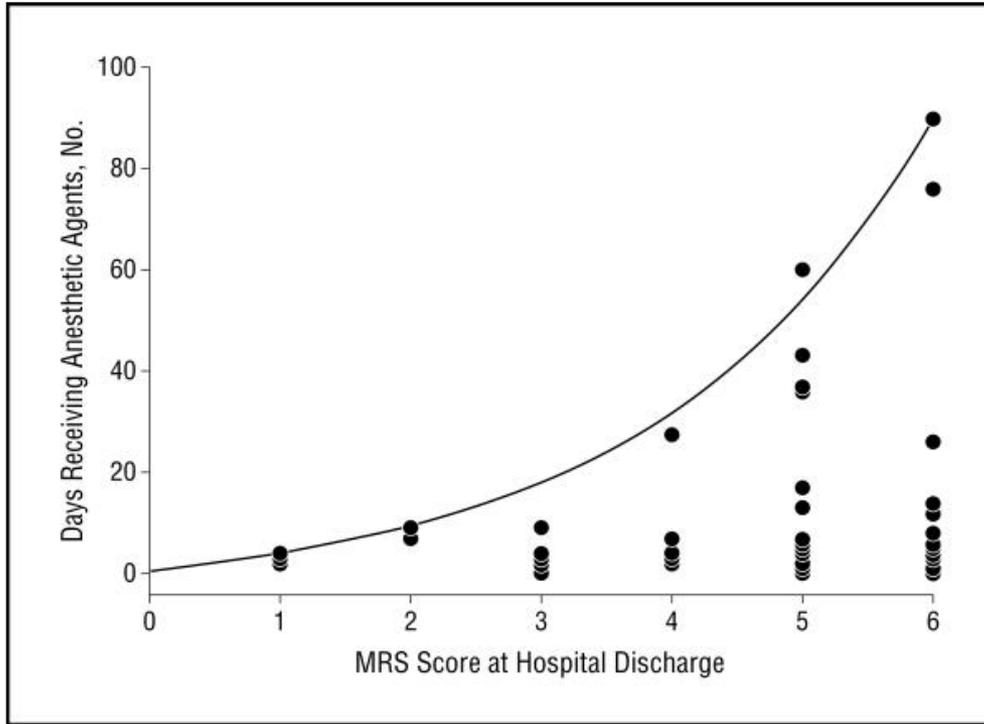


Figure Legend:

Figure 2. Antiepileptic and anesthetic agents required to control seizures in our cohort of 63 episodes of refractory status epilepticus. AED indicates antiepileptic drug; SE, status epilepticus.

Figure 3.



**Predictors of Outcome in Refractory Status Epilepticus.**

Hocker, Sara; Britton, Jeffrey; Mandrekar, Jayawant; Wijdicks, E; MD, PhD; Rabinstein, Alejandro

JAMA Neurology. 70(1):72-77, January 2013.

DOI : 10.1001/jamaneurol.2013.578

Figure 3. Relationship between days in anesthetic coma and functional outcome. mRS indicates modified Rankin Scale.

Mortalité : 31.75 %, durée de ventilation associée à une surmortalité

Facteurs de mauvais pronostic : durée du coma médicamenteux, arythmies, pneumonie

**Table 2 Overall outcome of anaesthetic therapy**

Outcome	Thiopental/pentobarbital (n = 192)	Midazolam (n = 585)	Propofol (n = 143)
Control	64% (123/192)	78% (458/585)	68% (97/143)
No control ever achieved <sup>a</sup>	5% (9/192)	16% (93/585)	11% (16/143)
Breakthrough seizures	0% (0/192)	3% (19/585)	1% (2/143)
Withdrawal seizures	9% (18/192)	< 1% (2/585)	6% (8/143)
Therapy failure because of side-effects	3% (5/192)	< 1% (1/585)	6% (8/143)
Death during therapy	19% (37/192)	2% (12/585)	8% (12/143)

<sup>a</sup>Excluding those who died without control who are included in the 'death during therapy' category, and those who switched because of side-effects who are included in the 'therapy failure because of side-effects' category.

**Table 3 Long-term outcome**

Outcome <sup>a</sup>	n = 596
Deaths	207 (35%)
Severe neurological deficit	79 (13%)
Mild neurological deficit	80 (13%)
Undefined neurological deficit	22 (4%)
Recovery to baseline	208 (35%)

Étude retrospective 920 patients

**Table 5 Recommendation for anaesthetic use in refractory and super-refractory status epilepticus (adults)**

Anaesthetic	Dose	Recommendations
Thiopental/ pentobarbital	Thiopental: Loading dose: 2–3 mg/kg Maintenance dose: 3–5 mg/kg/h Pentobarbital: Loading dose: 5–15 mg/kg Maintenance dose: 0.5–3 mg/kg/h	First-line therapy in severe cases. Avoid in situations where pharmacokinetic interactions would be detrimental. Avoid in hepatic disease, myasthenia gravis, porphyria, severe haemorrhage or burns, cardiovascular disease, adrenocortical insufficiency.
Midazolam	Loading dose: 0.1–0.2 mg/kg Maintenance dose: 0.1–0.4 mg/kg/h	First-line therapy in most cases. Avoid in hepatic or renal disease, myasthenia gravis, porphyria.
Propofol	Loading dose: 3–5 mg/kg Maintenance dose: 5–10 mg/kg/h	First-line therapy in complex cases where ease of use and pharmacokinetic properties are important. Use where other drugs cause problematic hypotension. Avoid prolonged infusion (>48 h) especially at high doses and in children. Caution with concurrent steroid or catecholamine therapy.
Ketamine	Loading dose: 1–3 mg/kg Maintenance dose: up to 5 mg/kg/h	Second-line therapy especially where hypotension or cardiorespiratory depression is problematic.

The doses reflect our clinical practice, but higher doses are sometimes quoted in the literature, for instance midazolam 0.2–0.6 mg/kg/h and ketamine up to 7.5 mg/kg/h (Rossetti and Lowenstein, 2011).

	<b>Advantages</b>	<b>Disadvantages/comments</b>
Isoflurane <sup>71</sup>	Fast acting	Possible neurotoxicity Needs closed system, ie, gas recovery
Ketamine <sup>72-75</sup>	NMDA receptor antagonist	Possible neurotoxicity; combine with benzodiazepines
Lidocaine <sup>76,77</sup>	Can rescue phenytoin-resistant refractory status epilepticus	Cardiac monitoring needed; possible seizure induction
Verapamil <sup>78,79</sup>	Safe	Does not have antiepileptic drug action; might improve availability of antiepileptic drugs in CNS
Magnesium <sup>80</sup>	Can enhance NMDA receptor blockade	Possible induction of neuromuscular blockade
Ketogenic diet <sup>81,82</sup>	Safe	Need skilled dietician; check for ketonuria
Immunological treatments <sup>83</sup>	Can act causally	Formal exclusion of infection needed before treatment

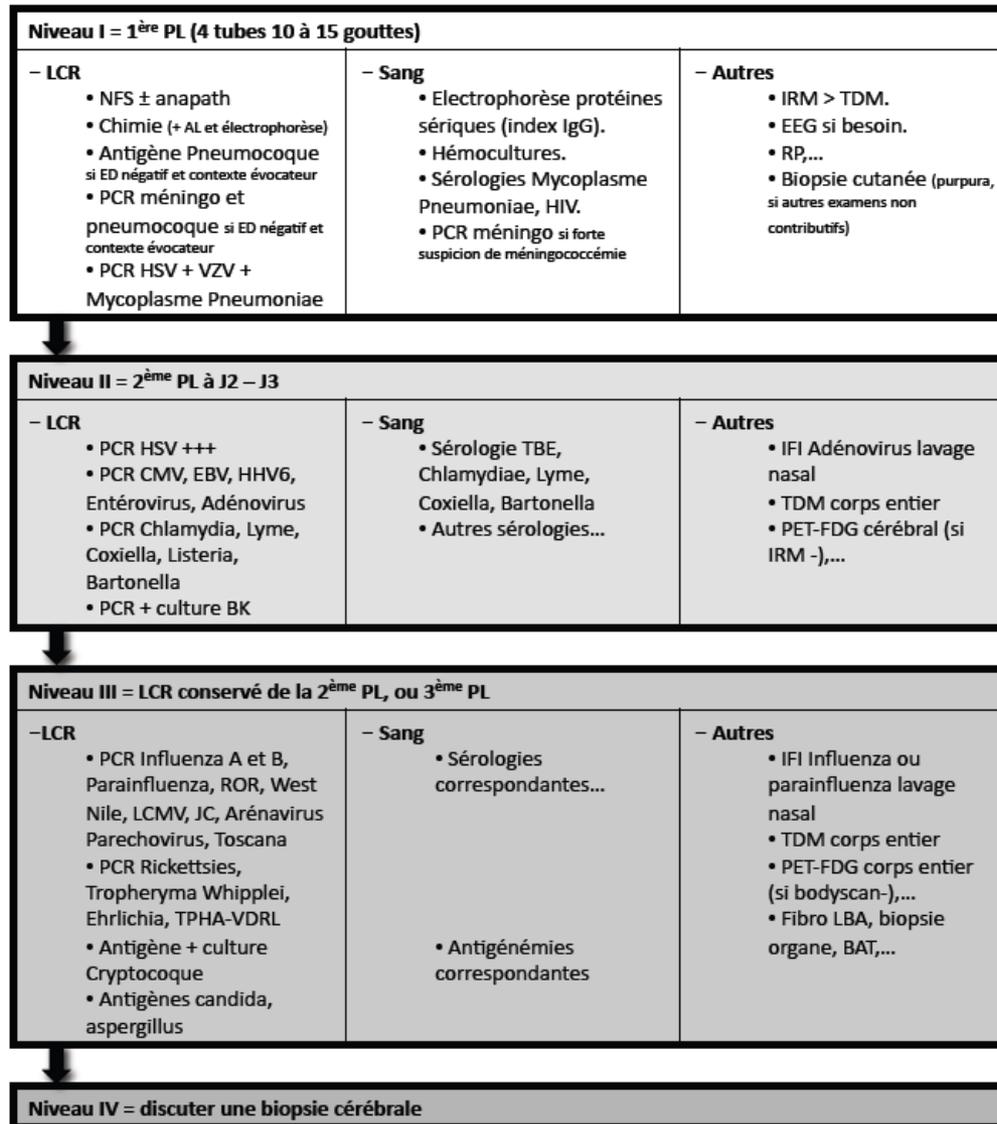
**Table 2: Other pharmacological and nutritional treatments for refractory status epilepticus**

	<b>Advantages</b>	<b>Disadvantages/comments</b>
Resective surgery <sup>101</sup>	Can act causally	Not appropriate in multifocal status epilepticus; need for skilled interdisciplinary team; surgical risks
Vagal nerve stimulation <sup>102</sup>	Appropriate for long-term use	Invasive procedure; cardiac arrhythmias rarely reported
Repetitive transcranial magnetic stimulation <sup>103</sup>	Non-invasive procedure	Possible seizure induction; need for sustained treatment
Electroconvulsive treatment <sup>104,105, 106</sup>	Non-invasive procedure	Need for skilled interdisciplinary team; possible seizure induction
Mild hypothermia <sup>107</sup>	Acts on several pathophysiological mechanisms	Usually only transitory control; avoid barbiturates (ileus)
Classical music <sup>108</sup>	No known side-effects	Based on one case series

**Table 3: Non-pharmacological options for refractory status epilepticus**

Particularité étiologique dans les états de mal réfractaires de novo (NORSE) : évoquer systématiquement une encéphalite auto immune:

# Bilan de (méningo)encéphalite



# Encéphalites auto-immunes à anticorps anti-récepteurs-NMDA, une cause fréquente d'encéphalite en réanimation

Anti-NMDA-receptor encephalitis, a frequent cause of encephalitis in the intensive care unit

M. Lamarque · D. Psimaras · F. Ducray · I. Pelieu · R. Sonnevile · S. Demeret · F. Bolgert · C. Dehais · J.-P. Camdessanche · J.-C. Antoine · J. Honnorat · J.-Y. Delattre · N. Weiss

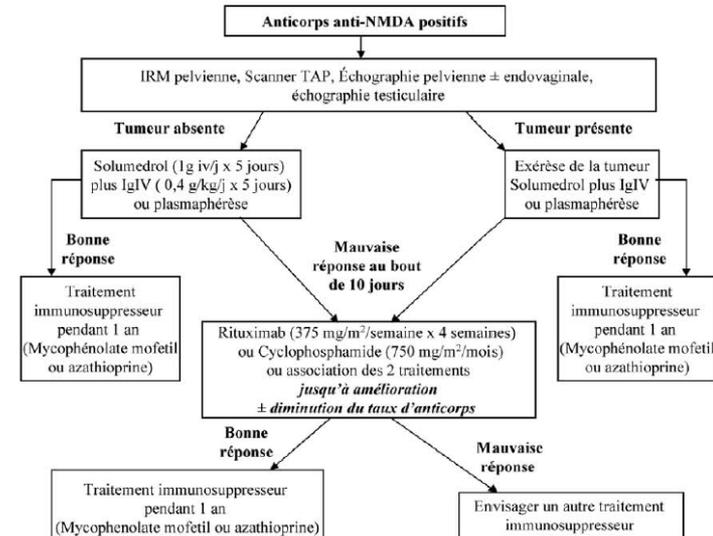
Réanimation (2011) 20:397-407  
DOI 10.1007/s13546-011-0275-6

**Tableau 2** Présentation clinique des encéphalites à anticorps anti-R-NMDA adaptée des travaux de Dalmau et al. [2] Une série de 419 patients, incluant ces 100 patients, a récemment été décrite. Cependant, la description clinique y est moins détaillée [7]

	<b>Patients (n = 100)</b>
Sexe féminin	91 %
Âge médian	23 [5–76]
Prodromes (céphalées, fébricule, tableau grippal non spécifique)	72 %
Symptômes psychiatriques ou neuropsychiatriques	100 %
Vus d'abord par un psychiatre	77 %
Vus d'abord par un neurologue	23 %
Crises convulsives	
De tout type	76 %
Généralisées tonico-cloniques	45 %
Partielles complexes	10 %
Autres	30 %
Mouvements anormaux et dyskinésies	
De tout type	86 %
Orofaciaux	55 %
Mouvements choréoathétosiques, mouvements complexes des membres, de l'abdomen et du pelvis	47 %
Posture anormale (dystonie, extension), rigidité musculaire, hypertonie	47 %
Autres	25 %
Dysautonomie	69 %
Hypoventilation centrale	66 %



! ATTENTION: Ces propositions thérapeutiques ne reposent à ce jour sur aucune étude validée mais uniquement sur une publication de revue (Dalmau et al. *Lancet Neurol* 2011;10:63-74) et sur l'expérience clinique du centre de référence.



! Dans tous les cas, surveillance de la tumeur (récidive ou apparition) tous les ans pendant 2 ans.

# Chez l'enfant

- Nouveau-né :
  - EEG facteur pronostique important
  - Centre de réanimation spécialisé
  - Diazépam, phénobarbital

# Chez l'enfant

## □ Nourisson, enfant :

### □ Convulsion fébrile à hospitaliser si :

- Age < 1 an
- Signes de focalisation
- Antécédents familiaux d'épilepsie
- Durée crise > 30 mn
- Ex. neurologique antérieur anormal

### □ Convulsion apyrétique : HSD, trouble métabolique, intoxication, syndrome neurocutané, épilepsie débutante

NB : EME fébrile : suspecter et traiter de principe une encéphalopathie herpétique.

# Les voies d'avenir :

---

- test de nouvelles associations de molécules :

# **Prehospital treatment with levetiracetam plus clonazepam or placebo plus clonazepam in status epilepticus (SAMUKeppra): a randomised, double-blind, phase 3 trial**

*Vincent Navarro, Christelle Dagrón, Caroline Elie, Lionel Lamhaut, Sophie Demeret, Saïk Urien, Kim An, Francis Bolgert, Jean-Marc Tréluyer, Michel Baulac, Pierre Carli, for the SAMUKeppra investigators\**

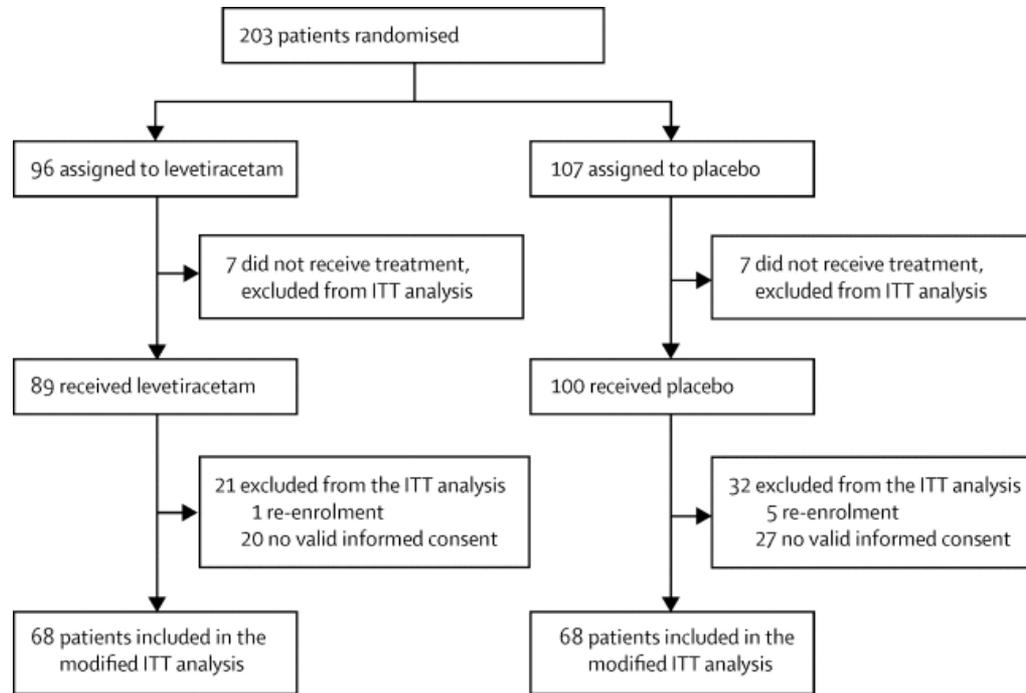


Figure 2. Trial profile. Number of screened and enrolled participants was not recorded. ITT=intention to treat.

Vincent Navarro, Christelle Dagon, Caroline Elie, Lionel Lamhaut, Sophie Demeret, Saïk Urien, Kim An, Francis Bolgert, Jean-Marc Tréluyer, Michel Baulac, Pierre Carli

**Prehospital treatment with levetiracetam plus clonazepam or placebo plus clonazepam in status epilepticus (SAMUKepra): a randomised, double-blind, phase 3 trial**

null, Volume 15, Issue 1, 2016, 47–55

[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00296-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00296-3)

	Clonazepam plus levetiracetam (n=68)	Clonazepam plus placebo (n=68)
Age (years)	55 (18)	53 (18)
Sex, men	49 (72%)	45 (66%)
Delay between the onset of the status epilepticus and injection of the studied drug, min	58 (15–135)	60 (20–258)
Final diagnosis		
Status epilepticus	66 (97%)	64 (94%)
Non-epileptic psychogenic events	2 (3%)	4 (6%)
Previous history of epilepsy	46/66 (70%)	38/64 (59%)
Status epilepticus provoked by antiepileptic drug withdrawal	10/45 (22%)	9/38 (24%)
Syndrome		
Idiopathic generalised epilepsy	2/46 (4%)	6/38 (16%)
Partial epilepsy	40/46 (87%)	27/38 (71%)
Other	2/46 (4%)	2/38 (5%)
Undetermined	2/46 (4%)	3/38 (8%)
Cause*		
Lesion	42/65 (65%)	41/63 (65%)
Tumour	8/42 (19%)	15/41 (37%)
Vascular	16/42 (38%)	13/41 (32%)
Trauma	13/42 (31%)	11/41 (27%)
Inflammation	0/42 (0%)	1/41 (2%)
Degenerative	3/42 (7%)	1/41 (2%)
Metabolic	7/66 (11%)	4/63 (6%)
Infectious†	3/66 (5%)	6/63 (10%)
Toxic‡	25/65 (38%)	15/64 (23%)
Other	7/66 (11%)	6/64 (9%)
Undetermined	3/65 (5%)	6/64 (9%)

Data are mean (SD), median (range), or n/N (%). Additional data about the delays between onset of status, emergency call, mobile intensive care unit arrival and injection of the drugs and on the patient's vital parameters are provided in the appendix. The difference in denominator between each category from the number of the total population is due to missing data. \*Status epilepticus could be related to more than one cause. †Cerebral or extracerebral infection. ‡Alcohol misuse or withdrawal; toxic effects of recreational or prescribed drugs.

**Table 1: Baseline characteristics of participants included in the ITT analysis**

	Clonazepam plus levetiracetam (n=68)	Clonazepam plus placebo (n=68)	RR (95% CI)	p value
<b>Primary outcome</b>				
Seizure cessation within 15 min of the onset of treatment				
Modified intention-to-treat analysis	50/68 (74%)	57/68 (84%)	0.88 (0.74–1.05)	0.14
Per-protocol analysis	46/61 (75%)	50/58 (86%)	0.87 (0.73–1.04)	0.14
<b>Secondary outcomes*</b>				
Time between the first injection and cessation of convulsions, min†	3 (0–50)	5 (0–41)	..	0.97
Need for a second injection of clonazepam after 5 min	28/67 (42%)	28/65 (43%)	0.97 (0.65–1.44)	0.88
Need for injection of an antiepileptic drug after 15 min	19/67 (28%)	15/65 (23%)	1.23 (0.68–2.21)	0.49
Patients with waking signs at 35 min‡	22/56 (39%)	21/51 (41%)	0.95 (0.60–1.51)	0.84
Endotracheal intubation for general anaesthesia at 35 min	9/68 (14%)	12/67 (18%)	0.95 (0.82–1.09)	0.45
Seizures at hospital arrival	1/68 (1%)	2/66 (3%)	0.49 (0.05–5.23)	0.62
Patients awake at hospital arrival‡	29/39 (74%)	31/44 (70%)	0.87 (0.43–1.75)	0.69
Seizure recurrence during stay in hospital	7/67 (10%)	13/68 (19%)	0.55 (0.23–1.28)	0.16
Length of hospital stay, days				
Overall	10 (1–15)	10 (1–15)	..	0.95
In intensive care unit	3 (0–15)	3 (1–15)	..	0.74
<b>Post-hoc analyses</b>				
Delay between the first and second injection of clonazepam, min	8 (5–25)	10 (5–25)		0.73
Cessation of convulsions at 35 min	55/68 (81%)	55/68 (81%)	1.00 (0.85–1.18)	1
Prehospital seizure recurrence in patients with seizure cessation within 35 min of the onset of treatment‡	9/42 (21%)	11/49 (22%)	0.95 (0.44–2.08)	0.91
Neurological state at 15 days after admission to hospital, or earlier if discharged from hospital				
Death§	3/66 (5%)	4/65 (6%)	0.74 (0.17–3.17)	0.72
New neurological deficit¶	1/63 (2%)	8/61 (13%)	0.12 (0.02–0.94)	0.016

Data are in n/N (%) or median (minimum/maximum values) unless otherwise indicated. RR=relative risk. \*Comparison of the time between the first injection and signs of awakening was not presented because of missing data (data not available in four of 30 awake patients [13%] in the levetiracetam group and seven of 28 awake patients [25%] in the placebo group). Comparison of Glasgow Coma Scale for patients without waking signs at 35 min was not presented because that population was too small (data available for 19 patients in the levetiracetam group and 11 patients in the placebo group). †In patients with seizures that stopped after the onset of the treatment. ‡In patients without endotracheal intubation; waking signs are defined as either eyes opening or hand shaking in response to speech. §No death was judged to be a consequence of the drug treatments. ¶In alive patients.

**Table 2: Primary, secondary, and post-hoc outcomes**

# Les voies d'avenir :

- ESSET : fosphénytoïne, valproate de sodium, levetiracetam dans EME après 1 dose de BZD
- LORACLOFT lorazepam, clonazepam +/- phosphénytoïne EME
- VALSE valproate de sodium phase aigüe EME

# Pronostic

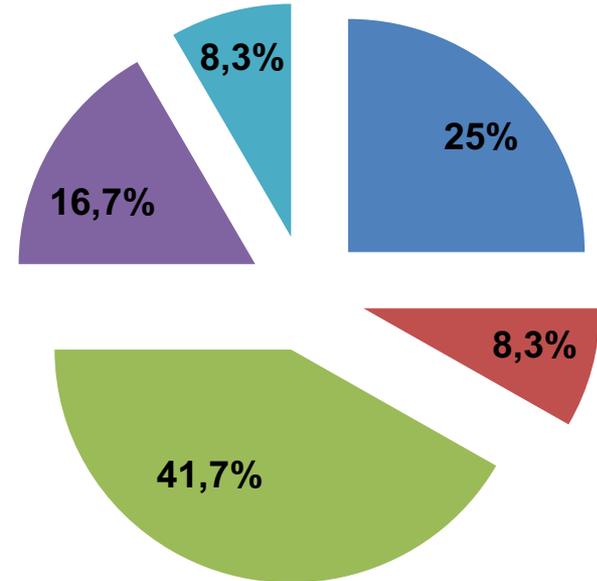
- Mortalité globale :
- 20 % en Virginie
- 7,6 % en Suisse francophone
- 20 % chez l'adulte, 5-7.5 % chez l'enfant (Sfar 2006)
- Directement attribuable à l'EME : 2%.

# Pronostic

- Facteurs pronostiques\* :
  - ▣ Durée > 1h (OR 9.7)
  - ▣ Age : < 1 an, > 65 ans (OR 1.3)
  - ▣ Pathologie responsable ++:
    - Anoxie cérébrale (OR 3.6)
    - AVC
    - Anomalie métabolique
    - Non compliance aux AE, alcool

## Causes de mortalité

- Cancer métastasé
- Infection par le VIH au stade SIDA
- Origine infectieuse
- EME réfractaire
- Complication respiratoire (SDRA)



# Conclusion

---

- Rapidité de la prise en charge essentielle
- Urgence, mise en jeu du pronostic vital :  
Traitement symptomatique ET étiologique
- Anti-épileptique IV d' action prolongée
- EEG outil indispensable
- Clinique parfois trompeuse
- Importance de protocoles pré-établis

# conclusion

---

- EMER : place de l'IOT et de l'AG
- Développement de centre avec EEG continu
- Place du traitement étiologique