

53^e congrès national d'anesthésie et de réanimation
Médecins. Les Essentiels
© 2011 Sfar. Tous droits réservés.

Etat de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant

N. Engrand

E-mail : nengrand@fo-rothschild.fr

Département d'Anesthésie Réanimation, Fondation Ophtalmologique Rothschild, 25-29 rue Manin, 75019 Paris

POINTS ESSENTIELS

- L'EME est défini comme la survenue de crises continues ou subintrantes pendant plus de trente minutes, à l'exception de l'EME généralisé convulsif qui est retenu dès 5 minutes.
- L'EME larvé est défini par la disparition des manifestations motrices avec un coma, et la persistance d'un EME électrique. Il constitue l'évolution d'un EME convulsif non ou mal traité.
- Les comas post-anoxiques ne sont pas considérés comme des EME.
- Les éléments en faveur du « pseudo-état de mal d'origine psychogène » sont l'évitement du regard, l'absence d'apnée et de désaturation artérielle, l'absence de confusion post-critique, et surtout la résistance à l'ouverture des yeux. Il est essentiel de réévoquer ce diagnostic avant d'intuber un patient « en EMER ».
- La crise comitiale se traduit électriquement par des figures en décharges dites « rythmique » (continues), par opposition aux décharges périodiques (discontinues) séparées par des intervalles de temps constants. Les figures sont soit spécifiques (pointes, poly-pointes, pointes-ondes), soit non spécifiques (activité rythmique ample de basse fréquence ou peu voltée mais de haute fréquence).
- Les protocoles thérapeutiques font appel en 1^{ère} intention à une benzodiazépine, et en 2^e intention à la phénytoïne ou au phénobarbital, et parfois au valproate.
- Le traitement des états de mal réfractaires (EMER) fait appel à une anesthésie générale.
- Le midazolam apparaît comme une alternative de choix au classique clonazépam, par voie buccale, nasale, IM ou IV dans l'EME, ou par voie IV dans l'EMER.
- Chez l'enfant la prise en charge de l'EME ne diffère que très peu de celle de l'adulte.
- Les principaux critères de mauvais pronostic des EME sont l'âge, l'EME de novo, l'atteinte généralisée, le coma, l'étiologie, le caractère réfractaire, et la durée.

INTRODUCTION

L'état de mal épileptique (EME) constitue la première manifestation d'épilepsie chez environ 50 % des patients [1]. Il regroupe de nombreuses situations cliniques différentes, mais l'EME tonico-clonique généralisé en est la forme la plus fréquente et la plus grave, et concentrera à ce titre l'essentiel du propos de cette revue. La littérature concernant l'EME est principalement constituée de petites séries ou de plus grandes cohortes descriptives, mais les études randomisées de grande envergure sont rares. Les sociétés savantes pallient le manque de données scientifiques par de très nombreuses recommandations et avis d'experts. Nous retiendrons particulièrement ici les recommandations américaines [2,3,4], ainsi que les récentes recommandations européennes [5], et surtout les recommandations formalisées d'experts (RFE) françaises, parues en 2009 [6].

DÉFINITIONS, FORMES CLINIQUES ET CLASSIFICATION DES EME

Les auteurs ont déterminé une durée minimale de crise pour définir un EME. La durée de 30 minutes a initialement été retenue, car c'est le délai à partir duquel les dégâts neuronaux irréversibles apparaissent expérimentalement [7]. Toutefois, étant donné que les crises comitiales simples cèdent en moins de deux minutes, et qu'au-delà de 10 minutes la moitié des crises ne cèdent pas spontanément, les experts ont progressivement raccourci ce délai à 20, puis à 10, puis à 5 minutes [4,8,9]. Les RFE françaises ont finalement gardé la durée de trente minutes, à l'exception de l'EME généralisé convulsif qui présente une gravité particulière par rapport à l'ensemble des autres tableaux d'EME, avec un risque vital estimé majoré à partir de 60 minutes d'évolution. L'EME tonico-clonique généralisé a donc été défini comme la survenue de crises continues ou subintrantes pendant au moins cinq minutes (définition opérationnelle) [6]. Parallèlement l'EME larvé est défini par l'atténuation, voire la disparition des manifestations motrices chez un patient comateux, mais avec persistance d'un EME électrique. Il constitue l'évolution d'un EME tonico-clonique généralisé non ou « mal » traité. En revanche, les crises sérielles avec récupération de la conscience antérieure entre les crises peuvent évoluer vers un EME mais ne rentrent pas dans la définition de celui-ci. L'état de mal réfractaire (EMER) est défini dans la plupart des études comme un EME résistant à au moins deux médicaments antiépileptiques (MAE) différents administrés à la posologie adaptée [5,6]. Enfin, chez l'enfant, les définitions sont les mêmes, mais l'état de conscience est très fluctuant, et d'autant plus difficile à apprécier que l'enfant est plus jeune [6].

Diverses classifications d'EME ont été proposées. La plus simple distingue l'EME généralisé (convulsions présentes ou larvées) et l'EME non convulsif (crises partielles simples ou complexes, absences). Il existe en fait dans la littérature une certaine ambiguïté sur le terme « EME non convulsif » : le « non convulsive status epilepticus » des anglo-saxons désigne le plus souvent l'état de mal absence et l'état de mal partiel complexe avec confusion mentale, mais de plus en plus de travaux s'intéressent aux EME généralisés infra-cliniques qui se manifestent par un coma avec peu ou pas de signe moteur, le plus souvent chez des patients qui présentent une pathologie cérébrale aiguë. Les RFE retiennent cette distinction, et classent les différentes formes d'EME de façon pragmatique, en fonction de leur gravité et donc du degré d'urgence thérapeutique qu'ils requièrent (**tableau 1**) [6]. Cette revue se

limitera principalement à l'EME généralisé de l'adulte et de l'enfant que nous désignerons pour simplifier « EME convulsif » (EMEC) ou « EME non convulsif » (EMENC).

<u>EME avec pronostic vital engagé à court terme</u> - EME convulsif généralisé tonico-clonique (d'emblée ou secondairement généralisé) - EME larvé
<u>EME avec pronostic vital et/ou fonctionnel engagé à moyen terme</u> - EME confusionnel partiel complexe - EME convulsif focal avec ou sans marche Bravais-Jacksonienne
<u>EME n'engageant pas le pronostic vital à court terme</u> - EME convulsif généralisé myoclonique - EME absence - EME à symptomatologie élémentaire, sans rupture de contact (hallucinations, aphasie . . .) - épilepsie partielle continue

Tableau 1.- Classification opérationnelle des EME, basée sur l'engagement du pronostic et donc sur le degré d'urgence thérapeutique. D'après [6].

EPIDEMIOLOGIE

L'évaluation de l'incidence des EME se heurte à plusieurs difficultés : qualité du recueil prospectif, problème de définitions communes, type de populations concernées... Il faut également insister sur le risque de surestimation des EME si les comas post-anoxiques sont inclus dans les études, puisque l'on sait maintenant que la très grande majorité de ces comas relève d'encéphalopathies non convulsives, même si elles s'accompagnent souvent de clonies. A contrario, les EMENC sont parfois difficiles à détecter, entraînant alors une sous-estimation des incidences. Par exemple, pour illustrer ces facteurs confondants, une étude a trouvé que 8 % des comas inexplicables pourraient relever d'EMENC, mais la première cause en était l'anoxie cérébrale (42 %) [10].

L'incidence des EME dans les études prospectives est estimée entre 10/100 000 (études suisse et italienne en 2000 et 2003 [11,12], et 41/100 000 (étude nord-américaine) [13].

Les différences de chiffres s'expliquent principalement par deux facteurs : 1) les populations concernées, puisque les études américaines incluent une grande part de population immigrée qui accède peu aux soins, alors que les systèmes de soins européens semblent mieux couvrir l'ensemble des habitants ; 2) l'inclusion des comas post-anoxiques, dans les travaux américains, mais pas dans les travaux européens. L'ensemble des études épidémiologiques retrouve des pics d'incidence chez le jeune enfant (moins de trois ans) et chez le sujet de plus de 60 ans, une petite prédominance masculine (60 %), et une proportion de terrain épileptique connu de 40 à 50 % [6]. La récurrence des EME se chiffre entre 6 et 13 % des cas, dans les 2 à 7 années ultérieures. Les types de crises sont majoritairement partiels (2/3 à 3/4 des cas). La durée moyenne est de 3,8 jours dans l'étude suisse [11], mais elle reste inférieure à 24 heures dans la moitié à deux tiers des cas. En France, une récente étude coordonnée par l'équipe de réanimation de Versailles menée sur 18 centres, a répertorié 248

patients en EME, dont 77 % en préhospitalier [14]. Les patients de moins de 18 ans et les comas post-anoxiques étaient exclus. Le ratio hommes/femmes était de 60/40. L'âge médian était de 53 ans (écarts interquartiles 42 à 64 ans). La moitié des patients étaient connus épileptiques, et 20 % avaient déjà présenté un EME. Le délai médian avant prise en charge était de 40 (5 à 80) minutes, et la durée totale médiane de 85 (48 à 180) minutes. Plus intéressant, 20 % des patients évoluaient vers un EMER, et 13 % vers un EME larvé. Une très grande majorité des patients était ventilée (85 %), pour une durée de 3 (2 à 6) jours. Il s'agit à ce jour de la seule étude prospective qui ait rapporté l'épidémiologie des EME en France, ainsi que leur pronostic et les facteurs qui le déterminent.

DIAGNOSTIC

Diagnostic clinique

On ne reviendra pas sur la description de la crise convulsive généralisée qui est aisément reconnaissable par l'observation. Si les crises se succèdent ou se prolongent, l'activité musculaire diminue (pouvant se limiter par exemple à de simples mouvements des paupières, ou des yeux), alors que l'activité électrique reste maximale [1]. À ce stade peuvent survenir les troubles neuro-végétatifs qui contribuent à entretenir l'EME et à majorer les lésions cérébrales. En l'absence de traitement, le tableau évolue vers une défaillance circulatoire, respiratoire et métabolique qui aboutit au décès.

Le diagnostic d'EMENC peut être difficile, se limitant à une conscience fluctuante, des mouvements anormaux oculaires, une aphasie ou des anomalies de posture [1]. Il constitue souvent l'évolution tardive d'un EME convulsif. Il doit être évoqué systématiquement en cas de coma inexplicé, surtout s'il persiste des petits mouvements des yeux, de la bouche, des pouces ou des orteils. Il doit être confirmé par la réalisation d'un EEG en urgence. Dans une célèbre étude prospective multicentrique sur 518 cas d'EME, Treiman et al. [15] ont relevé 26 % d'EMENC. Alors que les EMENC étaient plus fréquents en cas de lésion neurologique ou de maladie épileptique sous-jacente, les EMENC survenaient plus souvent dans un contexte d'agression systémique engageant le pronostic vital. Il faut noter que la première cause de détresses vitales concernées était des arrêts cardio-circulatoires (38 %), ce qui relativise d'autant le message, mais les autres EMENC étaient probablement bien des EME larvés.

De façon distincte de l'évolution des EMENC, les EMENC peuvent également résulter d'une activité infraclinique chez des patients de neuro-réanimation hospitalisés pour d'autres causes qu'un EME. Ainsi de plus en plus de travaux ont montré que l'EEG continu en réanimation détectait de nombreuses crises comitiales infracliniques voire des EME, dans les situations d'agression cérébrales aiguës, comme le traumatisme crânien, l'hémorragie méningée, ou les AVC [16]. Dans toutes ces situations, la survenue d'activité comitiale se chiffre à 20 % des cas environ, malgré la prophylaxie par phénytoïne, avec une proportion de un à deux tiers d'EME [17].

Diagnostiques différentiels

En dehors des frissons, des secousses myocloniques, et des dystonies généralisées, qui se reconnaissent le plus souvent facilement, la principale confusion diagnostique peut intervenir avec le « pseudo-état de mal épileptique d'origine psychogène », ou plutôt maintenant l' « état de mal non épileptique ». Dans ce cas, la conscience persiste pendant les crises. Les éléments en faveur de l'origine psychogène des mouvements anormaux sont le sexe féminin (70 % des cas), leur exubérance, la présence systématique de témoins, la présence de mouvements axiaux, l'évitement du regard lors de la rotation de la tête, l'absence d'apnée et de désaturation artérielle pendant les crises, les pleurs post-critiques, l'absence de confusion post-critique, et surtout la résistance à l'ouverture des yeux [18,19]. En effet lors d'une crise épileptique, les yeux sont ouverts et les globes révolvés. Ce syndrome pourrait être relativement fréquent, puisqu'il représenterait environ 20 % des cas de patients adressés pour convulsions [18], pouvant même conduire à une intubation abusive, comme cela a par exemple été le cas pour 4 patients (sur 6 états de mal non convulsifs) dans une étude sur 26 patients adressés pour EME réfractaires [20]. Il faut aussi connaître la coexistence possible entre ce type de syndrome et une épilepsie authentique (environ 10 %) [21]. Il est donc essentiel de réévoquer ce diagnostic avant d'intuber un patient en EMER, d'autant que par définition il ne répond pas au traitement antiépileptique (TAE). Un dosage des CPK sériques a été proposé pour différencier un EME d'un état de mal non épileptique, avec un seuil discriminant autour de 100 UI/l [22]. Néanmoins le délai minimum de 3 heures avant son élévation ne rend cette méthode utile qu'à posteriori.

Le tableau d'état de mal myoclonique avec altération de la conscience peut aussi se voir en cas d'encéphalopathie post-anoxique, qui traduit une souffrance cérébrale diffuse non spécifique (qui touche le cortex et les noyaux gris centraux), le plus souvent en l'absence d'activité électrique épileptiforme [6]. Les myoclonies sont typiquement à prédominance axiale et ne répondent pas au TAE. L'EEG peut montrer des pointes, mais pas organisées en décharges. Toutefois, dans moins de 10 % des cas, les comas post-anoxiques présentent une réelle activité épileptique. Le diagnostic repose alors sur la simultanéité des clonies et des paroxysmes électriques sur la vidéo EEG, sachant que le plus souvent, en cas d'encéphalopathie non spécifique, les deux phénomènes coexistent, mais de façon indépendante [19]. Les benzodiazépines peuvent parfois faire disparaître les myoclonies et les pointes EEG en cas d'encéphalopathie post-anoxique. Leur injection ne constitue donc pas un test thérapeutique discriminant.

En réanimation, s'il peut exister des EME infracliniques, tout mouvement anormal n'est, a contrario, pas forcément de l'épilepsie. Un récent travail a montré qu'un enregistrement vidéo couplé à l'EEG en réanimation polyvalente (31 % de patients souffrant de pathologies neurologiques) ne diagnostiquait une épilepsie que dans 14 cas sur 52 (27 %), dont une seule crise tonico-clonique généralisée [23]. Les autres mouvements anormaux étaient des trémulations (23 %, frissons essentiellement), des secousses myocloniques (13 %), des mouvements « semi-dirigés » lents des jambes ou du tronc (13 %, manifestations le plus souvent d'inconfort), ou divers mouvements isolés. La fréquence relative des mouvements épileptiques était sous-estimée par le fait que la vidéo-EEG n'était réalisée que lorsqu'il ne s'agissait à l'évidence pas d'épilepsie.

Électro-encéphalogramme (EEG)

Un des intérêts des RFE françaises est de préciser clairement les critères électriques d'activité épileptique, ainsi que de publier des tracés typiques [24]. La crise comitiale se traduit électriquement par une disparition de l'activité physiologique de base (rythmes alpha et bêta), et par l'apparition de figures en décharges dites « rythmique », c'est-à-dire continues, par opposition aux décharges périodiques qui sont discontinues, séparées par des intervalles de temps constants. Ces décharges peuvent être constituées de figures dites spécifiques : pointes, suivies ou non d'ondes (« pointes-ondes »), ou en salves (« poly-pointes »), ou non spécifiques (activité rythmique ample de basse fréquence ou peu voltée mais de haute fréquence) [24]. Ces anomalies sont le plus souvent stéréotypées, simultanées avec les manifestations cliniques, et cèdent après injection de benzodiazépine. Elles peuvent également persister entre les manifestations critiques, ce qui constitue un argument en faveur du diagnostic, mais sans caractère rythmique, ce qui signe l'arrêt des crises. Tout comme pour la description clinique, il existe des aspects qui peuvent prêter à confusion. Les décharges périodiques latéralisées (PLEDs : *lateralized periodic epileptiform discharges*, BiPLEDs : *Bilateral PLEDs*) ou généralisées (GPEDs : *generalized periodic epileptiform discharges*), ou les activités rythmiques delta représentent des activités « épileptiformes » qui ne constituent pas à proprement parler de l'épilepsie, même si elles lui sont fréquemment associées, en particulier chez les patients de réanimation [25]. Les BiPLEDs et les GPEDs sont principalement retrouvés dans les encéphalopathies post-anoxiques [24]. Les PLEDs sont plus fréquentes après une encéphalite herpétique, un AVC, ou EME larvé. Ces figures ne sont pas réversibles après injection de benzodiazépine, mais peuvent s'associer à d'authentiques figures épileptiques, qui elles le seront.

Les ondes triphasiques sont des complexes « onde négative (au dessus de la ligne isoélectrique), onde positive, onde négative plus lente », qui sont rencontrées dans les encéphalopathies métaboliques (insuffisance rénale, hyperammoniémie, hyponatrémie...), toxiques (valproate, céfépime...), ou spongiformes [24]. Cliniquement, les signes associent un trouble de conscience et des myoclonies.

Les bouffées-suppressions (« bursts suppressions ») sont constituées de bouffées d'ondes principalement lentes, entrecoupées de périodes de dépression électrique majeures de plusieurs secondes. Elles se rencontrent en cas de souffrance cérébrale majeure, d'anesthésie ou d'hypothermie, mais peuvent aussi être un stade tardif et sévère d'EME [24].

En cas de doute, l'injection de benzodiazépine pendant l'enregistrement peut aider au diagnostic, s'il corrige les anomalies électriques et améliore cliniquement le patient.

L'intérêt de l'EEG réside dans le diagnostic positif (EMENC), le diagnostic différentiel (crises non épileptiques, encéphalopathie post-anoxique ou métabolique), le diagnostic étiologique (encéphalite herpétique...), la surveillance (efficacité du traitement, niveau de sédation...) l'évaluation du pronostic (PLEDs, bouffées-suppressions...). Il devrait idéalement être systématiquement couplé à un enregistrement vidéo et être disponible 24h/24. Sa réalisation ne doit pas retarder la prise en charge d'un EME lorsque celui-ci est évident. Les RFE françaises précisent que tout patient hospitalisé pour EME doit pouvoir bénéficier d'un EEG le plus tôt possible [6]. Dans l'étude multicentrique de Legriel et al. [14], 77 % des patients en bénéficiaient.

DÉMARCHE ÉTIOLOGIQUE

Étiologies des états de mal épileptiques

Il existe de nombreuses séries rapportant les causes d'EME. Il est habituel de distinguer l'EME survenant chez l'épileptique connu de l'EME inaugural. Le **tableau 2** reprend les principales causes d'EME chez l'adulte et chez l'enfant. Le point important n'est pas leurs fréquences respectives, qui restent globalement comparables selon les études, mais le fait que plusieurs étiologies peuvent coexister et se potentialiser. On citera par exemple le piège classique du traumatisme crânien passé inaperçu chez le patient éthylique épileptique connu. La recherche étiologique est donc essentielle, afin de ne pas pérenniser un facteur favorisant proépileptogène, mais elle ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique [6].

Étiologies chez l'adulte	Fréquence relative
Sous-dosage de médicaments antiépileptiques	34 %
séquelle lésion cérébrale (AVC 80 % cas)	24 %
AVC < 7 jours (AIC, HIP, thrombophlébite cérébrale)	22 %
Troubles métaboliques	15 %
Sevrage ou intoxication alcoolique aiguë	13 %
Tumeur cérébrale (primitive ou secondaire)	7 %
Infection hors SNC	7 %
Méningites, encéphalites	3 %
Traumatisme crânien	3 %
Médicament (intolérance, surdosage, sevrage), toxique	3 %
Indéterminée	3 à 10 %

Étiologies chez l'enfant	Fréquence relative
Fièvre	52 %
Lésions cérébrales aiguës	39 %
Sous-dosage médicament antiépileptique	21 %
Autres étiologies	< 10 %

Tableau 2.- Principales causes des EME chez l'adulte et chez l'enfant. D'après [26].

AIC : accident ischémique cérébral. HIP : hématome intraparenchymateux.

D'une manière générale, chez le patient épileptique la première cause d'EME est le sous-dosage en médicament antiépileptique (MAE) (non observance, modification de traitement, interaction médicamenteuse...), l'intoxication ou le sevrage alcoolique, la

prescription de médicaments proconvulsivants, et les infections intercurrentes. En l'absence de facteur déclenchant évident ou en cas de modification des types de crises, la démarche diagnostique doit être celle de l'EME inaugural.

En cas d'EME inaugural, les principales causes sont les AVC (à la phase aiguë ou séquellaire), les troubles métaboliques, puis les tumeurs et les infections. Après 60 ans, la principale cause est l'AVC à sa phase aiguë (ischémique hémorragique, hémorragie méningée, thrombophlébite cérébrale). La série de Versailles a retrouvé ces quatre principales causes (AVC récent : 19 %, sevrage ou intoxication éthylique : 18 %, sous-dosage de MAE 17 %, troubles métaboliques 14 %) [14].

Chez l'enfant, les convulsions hyperthermiques représentent plus de la moitié des cas, suivies des lésions cérébrales chroniques et des sous-dosages de MAE [26]. Une crise convulsive hyperthermique se transforme en EME hyperthermique dans 5 % des cas [27]. Chez le nourrisson de moins de 6 mois, les principales causes à rechercher sont l'hyponatrémie et les infections. Chez le nouveau-né, les deux principales causes sont l'encéphalopathie hypoxique ischémique (43 %) et les hémorragies cérébrales (33 %), suivies des désordres métaboliques (13 %), des infections (7%), et des malformations cérébrales (6%) [28].

Bilan paraclinique

Les troubles métaboliques (hyponatrémie, hypoglycémie, hypocalcémie) doivent être recherchés en priorité [6]. Une recherche de toxiques sera associée en fonction du contexte.

Chez le patient épileptique connu, ces examens n'ont pas d'intérêt. En revanche des crises successives feront pratiquer des dosages plasmatiques des molécules constituant son traitement habituel, afin d'adapter ce dernier, ou de détecter une mauvaise observance thérapeutique.

Une fois le patient stabilisé, l'imagerie cérébrale doit être envisagée. Les recommandations françaises et américaines recommandent une utilisation large de l'imagerie, et peuvent être résumées de la façon suivante [6] :

- le scanner doit d'abord être réalisé sans injection de produit de contraste. En fonction du résultat, une injection vasculaire, une IRM, voire une artériographie cérébrale seront discutées (AVC, tumeur...);
- le scanner est urgent, que la crise soit inaugurale ou récurrente, en cas de nouveau déficit focal, de crises initiales partielles, de traumatisme récent, de fièvre, d'antécédent de cancer, de traitement anticoagulant, ou d'immunodépression (SIDA, corticothérapie...). Le scanner est également urgent en cas de première crise chez un patient de plus de 40 ans (probabilité plus élevée de tumeur, et d'AVC si plus de 60 ans), en cas de diagnostic incertain, ou en cas de crises récurrentes, si le type ou la durée des crises a changé, ou si la confusion post-critique s'est majorée ;
- il n'y a pas d'indication de scanner en urgence en cas de convulsion hyperthermique typique ou de crise simple chez un patient épileptique ;
- en dehors de l'urgence, et dans la mesure du possible, une IRM est préférable au scanner [30].

Dans l'étude de Legriél et al. [14], un scanner ou une IRM étaient réalisés dans 90 % des cas.

La ponction lombaire (PL) à la recherche d'une méningite est indiquée en cas de fièvre, d'immunodépression, ou de recherche étiologique négative [6]. Celle-ci sera précédée d'un scanner cérébral si l'on dispose du temps suffisant, ou en cas de déficit neurologique focalisé [30]. Il faut connaître la possibilité d'une pléiocytose modérée du LCR, dans 15 à 20 % des EME, en l'absence d'infection ou de traumatisme. Toutefois, même si la méningite est un diagnostic rare chez un patient pris en charge pour EME, une pléiocytose impose un traitement antibiotique urgent jusqu'à élimination formelle de cette hypothèse [2,30]. Dans l'étude de Legriél et al. [14], une PL était réalisée dans 53 % des cas.

Chez l'enfant avec des convulsions hyperthermique, la PL est nécessaire en cas de d'EME, mais pas en cas de crises isolées [31]. En effet, une méningite bactérienne a été retrouvée chez 17 % d'entre eux, dans une série de Chin et al., versus 1,2 % en cas de crise isolée [32].

En cas d'EME fébrile chez l'adulte ou chez l'enfant, si la PL n'est pas immédiatement réalisable, il est recommandé de débiter immédiatement un traitement antibiotique probabiliste et de l'acyclovir [6].

Chez l'enfant encore, une hypocalcémie ou une hypomagnésémie profondes doivent être évoquées et corrigées après dosage plasmatique [6]. Chez le nourrisson, en l'absence de cause évidente, de la pyridoxine doit être injectée, en milieu de réanimation, sous monitoring EEG [6].

TRAITEMENT DE L'EME

Le traitement de l'EME a pour principal objectif de limiter les lésions cérébrales : les crises doivent cesser le plus rapidement possible et ne pas récidiver. Parallèlement, les facteurs déclenchant et les complications systémiques doivent être immédiatement pris en charge. Il est primordial d'entreprendre rapidement un traitement « agressif » puisque l'on sait que la décompensation métabolique cérébrale survient après 1/2 heure d'activité comitiale, et que plus la crise dure plus le risque d'EME réfractaire et d'épilepsie chronique augmente [1].

Ce traitement fait l'objet de recommandations professionnelles, qui reposent davantage sur des avis d'experts que sur des études de grande ampleur comparant les molécules disponibles. Ces recommandations soulignent toutefois l'importance d'établir et de respecter un protocole thérapeutique prédéterminé [6]. Ce dernier comprendra un traitement de première intention, un traitement de deuxième intention, et le traitement d'un EMER.

Molécules disponibles

Les drogues antiépileptiques répondent principalement à deux mécanismes d'action différents : schématiquement, les benzodiazépines et les barbituriques entraînent une hyperpolarisation neuronale post-synaptique par stimulation des récepteurs GABA_A, alors que la phénytoïne et le valproate de sodium sont des stabilisateurs de membrane. Toutes ces molécules sont lipophiles, ce qui facilite leur passage à travers la barrière

hématoencéphalique, mais ce qui augmente aussi leur accumulation dans les compartiments périphériques (tissu adipeux...). Le **tableau 3** résume les principales propriétés cliniques des molécules disponibles. Leurs propriétés pharmacologiques ont été détaillées dans un chapitre spécifique de la conférence d'experts française de 2009 [33].

(tableau 3)

Benzodiazépines

Du fait de leur rapidité d'action et de leur bonne tolérance, les benzodiazépines constituent le traitement de première intention de la crise comitiale. Leur efficacité varie de 60 à 90 % selon les formes et l'étiologie de l'EME [4,6], mais peu d'études ont comparé ces molécules entre elles. Alldredge et al. [34] ont testé l'efficacité du lorazépam et du diazépam IV dans le traitement préhospitalier de 205 EME convulsifs généralisés, de façon randomisée en double aveugle. Le lorazépam était significativement plus efficace que le diazépam (59 % vs 42 % ; 21 % dans le groupe placebo) en ce qui concerne l'objectif principal qui était l'arrêt des convulsions avant l'admission en milieu hospitalier (20 à 30 minutes), mais l'effet des deux molécules était identique à 40 minutes. Le lorazépam, qui de par sa moindre liposolubilité présente un volume de distribution plus faible que celui du diazépam, a l'avantage d'une durée d'action supérieure (plus de 12 heures) et d'une accumulation inférieure [1]. Il est recommandé en première intention aux États-Unis [2], mais il n'a pas l'AMM en France dans cette indication, et sa forme IV n'y est pas disponible. En revanche, on utilise en Europe volontiers le clonazépam (Rivotril®) [35], car sa durée d'action est plus longue que celle du diazépam (6-8 h vs 15-30 min). L'efficacité du clonazépam est comparable à celle du lorazépam sur des travaux anciens de petits effectifs [36], mais cette molécule est absente de la littérature anglo-saxonne depuis les années 80.

Le midazolam est intéressant, de par son très faible délai d'action (< 1 min), et son efficacité dans le traitement de l'EMER. De nombreuses séries rétrospectives ont fait état de son efficacité dans le traitement des crises épileptiques ou de l'EME, depuis plus de vingt ans, que ce soit par administration intraveineuse ou intramusculaire, chez l'adulte ou chez l'enfant [37,38]. Une étude prospective a comparé le midazolam (0,2 mg/kg en IM) au diazépam (0,3 mg/kg en IV), en termes d'efficacité et de délai d'action, chez des enfants présentant une crise épileptique d'une durée supérieure à 10 minutes [39]. Le taux d'efficacité était identique, mais l'injection IM de midazolam permettait une cessation significativement plus rapide de la crise (8 vs 11 min).

Les propriétés pharmacocinétiques du midazolam permettent également son administration par voie intranasale ou sublinguale (0,3 mg/kg), avec un effet mesurable sur l'EEG dans les 5 à 10 minutes suivantes [40], et une efficacité au moins équivalente à celle du diazépam intrarectal [41] ou intraveineux [42]. Une récente métaanalyse, regroupant 6 études (774 patients) a conclu à la supériorité du midazolam sur le diazépam, quelle que soit la voie [43]. La midazolam buccal est donc plus rapidement administré et plus efficace que le diazépam IR, et aussi efficace que le diazépam IV. Les complications respiratoires sont aussi

fréquentes avec ces deux benzodiazépines. Ainsi, certains auteurs recommandent actuellement l'administration du midazolam par les proches du patient, en particulier chez l'enfant [9].

En raison des propriétés des benzodiazépines (redistribution dans les tissus adipeux, accumulation en cas d'administration prolongée, tachyphylaxie), un relais par une autre classe thérapeutique est habituellement recommandé pour prévenir les récurrences : phénytoïne, phénobarbital, ou valproate [6,30]. En outre, il a été décrit l'installation précoce d'une résistance aux benzodiazépines au cours de l'EME, qui ne survient pas avec les barbituriques (notion de « plasticité fonctionnelle » du récepteur) [44].

Phénytoïne et fosphénytoïne

La phénytoïne est un stabilisateur de membrane, qui bloque les courants entrants Na^+ et Ca^{2+} neuronaux. Elle inhibe donc la propagation des potentiels d'action, ce qui explique son efficacité anticomitiale, mais également son effet potentiellement arythmisant. En revanche, elle présente l'avantage d'être peu dépressur central et respiratoire. Elle est utilisée en première intention en relais des benzodiazépines, ou en deuxième intention, surtout dans l'objectif d'éviter une intubation. Sa forme IV (Dilantin®) doit être administrée à une posologie de 20 mg/kg (jusqu'à 30 mg/kg dans les recommandations américaines) [2,4], et injectée lentement (< 50 mg/min) en raison de sa toxicité veineuse et du risque de nécroses distales parfois sévères (« purple glove syndrome ») [45]. La phénytoïne peut entraîner des arythmies (allongement du QT) ou une dépression cardio-vasculaire, qui doivent alors faire ralentir ou stopper sa perfusion [2,30]. Un relais par voie orale ou entérale est habituellement réalisé à la dose de 100 mg trois fois par jour chez l'adulte, ou de 3-8 mg/kg/jour chez l'enfant. En raison de sa faible marge thérapeutique et de la variabilité interindividuelle de son métabolisme, la surveillance de la concentration plasmatique est recommandée, bien que cette dernière soit mal corrélée à l'efficacité clinique [1].

La fosphénytoïne (Prodilantin®) est une forme hydrosoluble, qui contrairement à la phénytoïne ne contient pas de propylène-glycol et d'éthanol, et dont le pH est à 9 au lieu de 12. Ceci autorise l'administration par voie IM, et réduit la toxicité veineuse, permettant une injection IV plus rapide [46]. Toutefois la fosphénytoïne étant convertie en phénytoïne en 8 à 15 minutes, le délai d'action est comparable à celui de la phénytoïne. De plus, elle en conserve les effets secondaires cardio-vasculaires et inducteur enzymatique puissant [47]. À ce jour la supériorité d'efficacité de la fosphénytoïne sur la phénytoïne n'a pas été démontrée [48]. La justification de son surcoût par la diminution des effets secondaires reste débattue.

Phénobarbital

Le phénobarbital est un barbiturique de cinétique lente. Il est l'un des anticonvulsivants les plus utilisés, même s'il demeure un traitement de deuxième intention du fait de son délai d'action (environ 20 minutes). Son efficacité est estimée à 45-60 % des cas [4]. Un relais par voie sous-cutanée ou entérale doit être débuté dès que possible. Ses effets dépressur cardio-vasculaire et sédatif sont modérés, mais potentialisés par les benzodiazépines ils peuvent conduire à la nécessité d'intubation [30].

Valproate de sodium

Le valproate de sodium par voie injectable a fait l'objet de nombreuses publications depuis une dizaine d'années dans le traitement de l'EME [49]. Il entraîne peu de troubles de la conscience. Ses effets indésirables sont dominés par son hépatotoxicité, traduite le plus souvent par une élévation isolée des transaminases qui se corrige à l'arrêt du traitement [50] ; mais des comas mortels avec hyperammoniémie et hyperlactatémie sont possibles, le plus souvent sans hépatite, par déficit secondaire en carnitine [51]. Des troubles de l'hémostase peuvent aussi survenir, par thrombopénie ou par inhibition de la production hépatique du facteur XIII. Un contrôle de la concentration plasmatique doit donc être réalisé après 24 h de traitement. Son efficacité a été rapportée chez l'homme jusqu'à 80 % des cas dans l'EME [52,53], avec une bonne tolérance hémodynamique [52,53]. Cette efficacité et cette bonne tolérance du valproate ont été aussi retrouvées chez l'enfant dans une étude non randomisée de 40 cas [54].

Le valproate a été comparé à la phénytoïne ou au midazolam dans au moins trois études randomisées (sans aveugle), avec efficacité jugée sur un EEG. Dans le travail de Misra et al. [55], le valproate a permis la résolution des crises dans 66 % des 35 cas d'EMEC en première intention (adultes et enfants), versus 42 % des 33 cas pour la phénytoïne ($p < 0,05$). En cas d'EMER, l'efficacité du valproate après phénytoïne était de 79 % (19 cas), vs 25 % pour la phénytoïne après valproate (12 cas, $p < 0,05$). Néanmoins il faut noter que le valproate seul ne permettait l'absence de récurrence dans les 24 heures que chez 10 patients / 35, et la phénytoïne chez 8 patients sur 33 (NS). Dans le travail de Argawal et al. [56], l'efficacité de ces deux drogues était de 88 % (valproate) et de 84 % (phénytoïne) chez 100 patients adultes et enfants en EME réfractaire aux benzodiazépines. Les effets secondaires étaient rares dans les deux groupes. Enfin, le valproate IV s'est également montré aussi efficace que le diazépam IV dans une série de 40 enfants en EMER (80 vs 85 %, NS), mais plus rapidement (5 vs 17 min $p < 0,05$), et avec moins d'effets secondaires (pas d'hypotension ni de nécessité de ventilation mécanique, vs 50 et 60 % pour le diazépam, $p < 0,05$) [57].

Ces données n'ont pas été considérées comme suffisantes pour recommander l'utilisation du valproate dans l'EME en deuxième intention au même niveau que le phénobarbital ou la phénytoïne dans les RFE françaises [6]. Pourtant elles sont bien plus consistantes que les données concernant le clonazépam par exemple. L'utilisation du valproate mérite donc certainement d'être reconsidérée, dans le cadre de l'EME, en particulier dans les cas où la stabilité hémodynamique est importante (traumatisme crânien, AVC), ou en cas d'EMER.

Lévétiracétam

Le lévétiracétam a fait lui aussi l'objet de nombreuses publications depuis quelques années, en particulier depuis 2008-2009. Son mécanisme d'action reste mal connu. Il agirait probablement en modulant la libération de neurotransmetteurs par fixation sur les vésicules présynaptiques [33]. Sa pharmacocinétique a été très étudiée, en particulier chez l'enfant. Sa biodisponibilité par voie orale est complète et son volume de distribution moyen (0,5 à 0,7 l/kg). Sa demi-vie varie de 4 heures chez l'enfant à 10 heures chez le sujet âgé [33]. Son élimination est principalement rénale. Sa bonne tolérance IV permet d'administrer de fortes doses (jusqu'à 4000 mg/j chez l'adulte), avec des hauts débits d'administration [58]. Ses

effets secondaires ne concernent que le cas du traitement oral chronique et non celui de l'EME (sédation modérée, vertiges, irritation). Toutefois, les études présentent toutes les mêmes insuffisances : entre 30 et 50 cas au plus, profil rétrospectif, indications hétérogènes avec peu d'EMEC, et diverses associations aux autres MAE, doses variables (jusque 9000 mg/j), et surtout une efficacité faible dans le cas de l'EMEC (mais probablement bien meilleure sur les EME focaux) [59]. Une étude plaide pour une efficacité meilleure sur 6 cas d'EMER, mais en 12 à 96 heures [60]. Les études expérimentales restent aussi décevantes dans le cas de l'EME [49], et les données scientifiques paraissent donc encore insuffisantes pour recommander l'utilisation du lévétiracétam dans le traitement de l'EMEC [61]. En revanche certains auteurs le placent comme une alternative intéressante en deuxième ou en troisième intention en cas d'EME partiel complexe [62].

Chez l'enfant, le lévétiracétam a l'AMM en cas d'âge supérieur à 16 ans depuis 2006, mais de nombreuses études ont montré sa bonne tolérance dès l'âge de quelques mois. La dose de charge en cas d'EME est de 25 à 50 mg/kg [63], mais l'efficacité clinique en cas d'EMEC ne semble pas actuellement plus convaincante que chez l'adulte.

Stratégie thérapeutique anticomitiale en 1^{ère} et en 2^e intention

Une seule étude randomisée de grande ampleur a comparé les différentes classes thérapeutiques dans le traitement de l'EME : lorazépam (0,1 mg/kg IV), phénobarbital (15 mg/kg IV), diazépam et phénytoïne (respectivement 0,15 mg/kg et 18 mg/kg IV), phénytoïne seule (18 mg/kg IV) [15]. Elle a montré, sur plus de 500 cas d'EME convulsifs et non convulsifs, une supériorité significative du lorazépam sur la phénytoïne pour faire cesser la crise dans les 20 minutes suivant la fin de l'injection (65 % vs 44 %). L'efficacité des autres traitements comparés deux à deux ne différait pas significativement (58 % pour le phénobarbital et 56 % pour la phénytoïne associée au diazépam). Mais surtout les réponses aux traitements de 1^{ère}, 2^e, et 3^e intention des EME convulsifs étaient respectivement de 56, 7, et 2,3 % [9], ce qui suggère que la précocité du traitement importe plus que la drogue choisie. L'incidence des récurrences, la survenue d'effets secondaires et la mortalité à 30 jours étaient identiques dans les quatre groupes de traitements. Les 26 % d'EME sans convulsion (présomés être pris en charge plus tardivement) répondaient significativement moins bien au traitement anticomitial quel qu'il soit (entre 8 et 24 % de cessation de crise). Il faut noter que dans cette étude, les patients n'étaient inclus qu'après un EME d'évolution déjà prolongée (respectivement 2,8 et 5,8 h pour les EME avec et sans convulsions), et on rappelle surtout qu'il y avait une proportion importante d'encéphalopathies post-anoxiques (6 et 38 % respectivement). Enfin, les EMER n'y étaient pas définis comme tels et le nombre de patients intubés n'était pas connu.

Une autre étude prospective randomisée, plus ancienne et plus restreinte, avait montré sur 36 patients, que le phénobarbital avait tendance à contrôler plus rapidement les crises, était plus simple à utiliser et n'entraînait pas plus de dépression cardio-respiratoire que l'association diazépam et phénytoïne [64].

Le traitement de l'EME ne repose donc que sur peu de données scientifiques. Néanmoins de nombreuses sociétés savantes se sont exprimées pour recommander des

algorithmes thérapeutiques [2-6]. Tous ces protocoles s'accordent pour placer les benzodiazépines en 1^{ère} ligne (par voie IV ou à défaut par voie rectale, voire nasale), avec possibilité d'une réinjection après 5 à 10 minutes en cas d'échec, et la phénytoïne (ou la fosphénytoïne) ou le phénobarbital en seconde ligne, en tenant compte des effets adverstes spécifiques (dépression cardio-vasculaire ou respiratoire). Le consensus américain de 2001 souligne la possibilité d'adjoindre d'emblée une deuxième molécule aux benzodiazépines, et propose comme alternative à la phénytoïne en deuxième intention le valproate ou le midazolam [65]. Les études expérimentales (et le bon sens) plaident en faveur de l'adjonction précoce d'une deuxième molécule de mode d'action différent [9].

Les RFE françaises reprennent ces principes, avec toutefois la particularité de différencier le cas de la prise en charge pendant la première demi-heure d'EME (possibilité de tenter la phénytoïne en cross over en troisième intention en cas d'échec du phénobarbital, ou inversement, en l'absence de facteur aggravant), et celui de la prise en charge après la première demi-heure (nécessité d'adjoindre d'emblée la phénytoïne ou le phénobarbital à la benzodiazépine) (**figure 2**) [6]. En cas d'échec des traitements de première et de deuxième ligne (voire de troisième ligne), l'EME est considéré comme réfractaire, et une anesthésie avec intubation doit être réalisée. En cas d'EME larvé, le schéma est celui de l'EME évoluant depuis plus de 30 minutes. Après le contrôle de l'EME, il est recommandé d'effectuer précocement un relais par une benzodiazépine de longue durée d'action (clobazam ou clonazépam), associé au MAE non benzodiazépine.

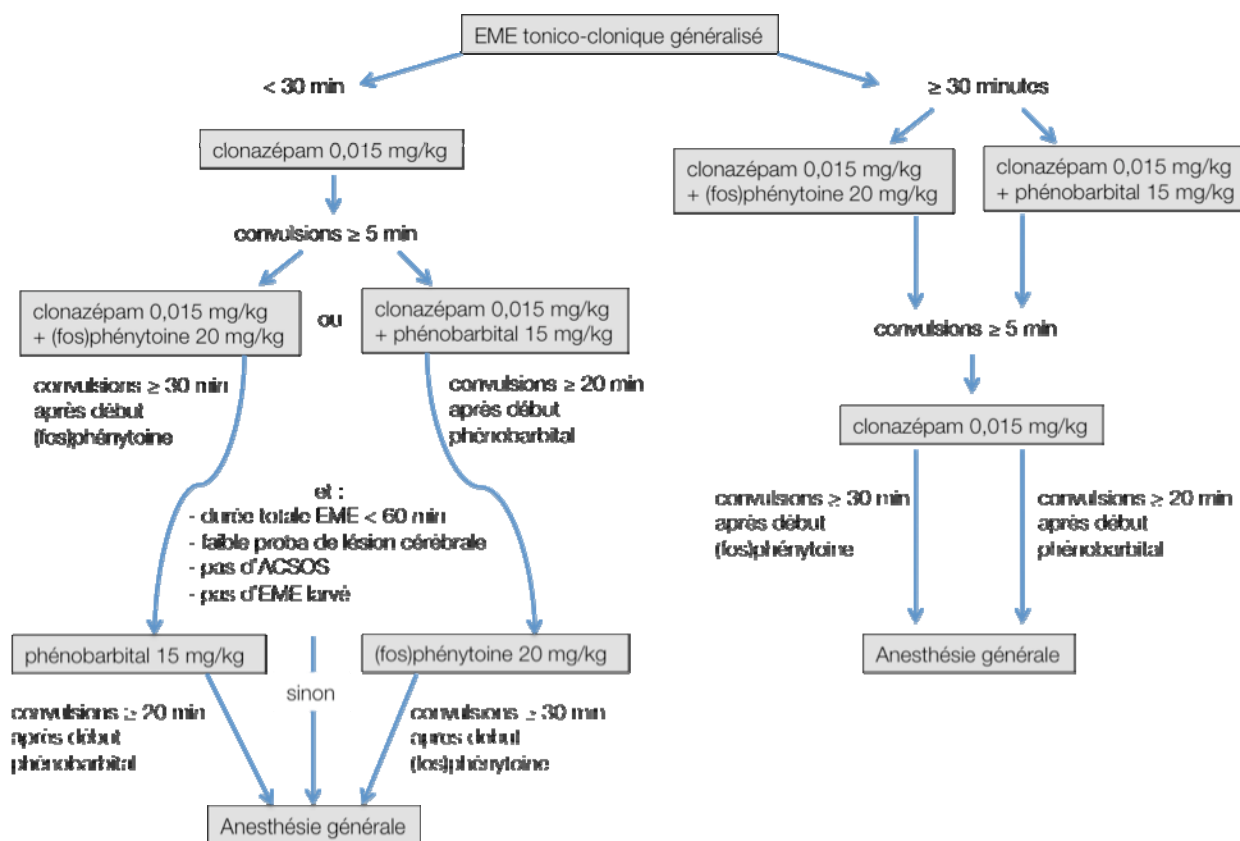


Figure 2.- Algorithme de prise en charge de l'EME. D'après [6].

On pourra noter que le texte court précise pour le traitement de 1^{ère} intention « benzodiazépine », le texte long « clonazépam ou diazépam », et la figure du texte court « clonazépam ». Les études présentées plus haut justifient, à notre sens, l'utilisation du midazolam comme alternative légitime. Les RFE privilégient l'utilisation de la fosphénytoïne plutôt que celle de la phénytoïne, en raison de sa simplicité (moindre toxicité veineuse, compatibilité avec les autres traitements). Le valproate n'est proposé qu'en alternative au phénobarbital ou à la phénytoïne lorsque ceux-ci sont contre-indiqués.

Chez l'enfant, le schéma thérapeutique est le même. Toutefois, le midazolam par voie nasale (0,2 à 0,3 mg/kg), buccale (0,2 à 0,3 mg/kg), ou IM (0,2 à 0,5 mg/kg), est une alternative recommandable eu diazépam IR [6]. La phénytoïne est habituellement préférée au phénobarbital, sans toutefois qu'aucune étude n'ait jamais montré sa supériorité, voire au contraire [66]. Il n'y a pas de donnée pour recommander la fosphénytoïne (qui a l'AMM au-delà de 5 ans) plutôt que la phénytoïne [6].

Enfin, il est recommandé de mettre en place un protocole de service préétabli sur lequel peut s'appuyer l'équipe soignante [5,6]. L'équipe de Toulouse a ainsi récemment montré dans une étude prospective que l'application stricte d'un protocole de première ligne permettait de multiplier par 6,8 les chances de résolution de l'EME généralisé [67]. Les recours aux autres MAE et les durées de séjours en réanimation et à l'hôpital étaient également réduits.

EME REFRACTAIRE

L'EME réfractaire est défini comme un EME ne cédant pas à l'association benzodiazépine et phénytoïne ou benzodiazépine et phénobarbital. Certains auteurs y adjoignent une notion de durée de crises (cliniques ou électriques) supérieure à 60 minutes [68]. L'EMER est le plus souvent associé à une atteinte neurologique sous-jacente, en particulier infectieuse [69]. Certains auteurs militent pour considérer l'EME comme réfractaire plus tôt dans son évolution naturelle, étant établi que les traitements « conventionnels » de 2^e et de 3^e intention n'ont que peu de chances de permettre la cessation des crises [9].

On considère classiquement qu'un tiers environ des EME deviennent réfractaires [62,68]. Toutefois cette proportion est peut-être surestimée puisque d'une part elle était à 20 % dans l'étude de Legriel et al. [14], et d'autre part le seul travail prospectif sur le sujet l'a estimée à 23 % [70]. Dans ce travail, les facteurs de risque d'évolution vers un EMER étaient la sévérité du trouble de la conscience, et l'EME de novo. Mais il faut souligner que 39 % seulement des EME étaient généralisés.

Principes du traitement de l'EMER

Les RFE françaises mettent en garde contre trois écueils :

- les EMER partiels-complexes ou les absences ne présentent pas le même caractère de gravité immédiate que les EME généralisés et ne justifient à ce titre pas des mêmes traitements radicaux ;

- il faut s'assurer que le patient a déjà reçu un traitement complet de 1^{ère} et de 2^e ligne avant de retenir le diagnostic d'EMER ;
- il est impératif d'éliminer à nouveau les diagnostics différentiels des EME (en particulier l'EME psychogène) avant de retenir le diagnostic d'EMER [68].

Le traitement de l'EME réfractaire généralisé convulsif ou larvé fait appel à une anesthésie générale avec un hypnotique qui déprime l'activité électrique corticale, donc l'activité comitiale [9]. Une intubation avec ventilation mécanique et une surveillance hémodynamique rapprochée sont nécessaires, avec un recours fréquent aux catécholamines [71]. Les curares à longue demi-vie seront évités dans la mesure du possible afin de ne pas masquer les convulsions. Bien qu'il existe peu de données scientifiques le justifiant, l'objectif thérapeutique classiquement admis est l'obtention d'un tracé de bouffées-suppressions à l'EEG [6]. Toutefois dans beaucoup de cas, le contrôle des crises est obtenu dès le simple ralentissement du tracé EEG, et certains auteurs ne considèrent pas utile de prendre des risques supplémentaires en approfondissant davantage l'anesthésie [1,72]. A contrario il arrive que seule une dose déprimant complètement l'activité électrique permette la cessation des crises [73]. La cessation persistante des crises constitue donc un objectif thérapeutique plus pertinent qu'un type donné de tracé EEG pour certains auteurs [9,73]. D'ailleurs dans un travail rétrospectif de Rossetti et al. [74], le devenir des patients n'était pas corrélé à l'obtention ou non de bouffées-suppressions : la mortalité des EMER était de 6/20 en cas de bouffées-suppressions versus 2/11 en leur absence (NS). De même le retour à l'état clinique de base était respectivement de 5/20 et de 3/11.

Il n'y a pas non plus de donnée scientifique précisant la durée optimale de cette anesthésie générale, mais l'on admet généralement qu'elle doit être poursuivie 12 à 24 heures après l'obtention de l'état clinico-électrique désiré [1,5,6]. En cas de récurrence comitiale lors de l'allègement de l'anesthésie, cette dernière doit être réapprofondie, et le traitement anticomitial associé renforcé [1].

Molécules disponibles pour le traitement de l'EME réfractaire

L'hypnotique de référence dans l'EMER reste le thiopental car sa pharmacodynamie est idéale (agoniste GABA_A, antagoniste NMDA), mais sa pharmacocinétique le rend difficile à manier. Le principal inconvénient du thiopental est une accumulation importante dans l'organisme avec une demi-vie contextuelle élevée, d'où un risque de retard de réveil prolongé [1,6]. De plus, les barbituriques sont immunodépresseurs, et leur utilisation prolongée pourrait augmenter le risque d'infections nosocomiales [75].

Des alternatives au coma barbiturique ont été proposées, telles que le midazolam ou le propofol. La dose de midazolam recommandée est de 0,1 mg/kg en bolus initial, puis de 0,05 mg/kg toutes les 5 minutes jusqu'à résolution des convulsions, puis en perfusion continue de 0,05-0,3 mg/kg/h [6]. On peut toutefois remarquer que ce schéma est difficilement compatible avec une induction à séquence rapide, qui est également recommandée en cas de recours à l'anesthésie [71]. Le midazolam est en revanche une drogue parfaitement adaptée à l'entretien anesthésique après induction avec le propofol ou le thiopental. Il est par ailleurs bien toléré sur le plan hémodynamique, puisque peu d'épisodes d'hypotension ont été rapportés dans la

littérature [76]. Toutefois, s'il permet d'interrompre l'EME, les récurrences précoces restent fréquentes [77]. Les inconvénients du midazolam sont la tachyphylaxie, avec nécessité de majorer les doses après 24-48 heures pour maintenir l'effet anticomitial [72], ainsi que la demi-vie contextuelle qui s'allonge de façon importante en cas d'administration prolongée, ce qui peut se traduire par un retard de réveil, jusqu'à plusieurs jours [78].

Le propofol agit principalement sur les récepteurs GABA_A, et représente également une alternative dans le traitement de l'EMER. Son efficacité varie de 63 à 78 % selon les études [79,80], et il présente l'avantage de beaucoup moins s'accumuler dans l'organisme que les barbituriques et les benzodiazépines. Toutefois, son administration prolongée pourrait être à l'origine d'une surmortalité par survenue de syndrome de perfusion de propofol (SPP). En effet, une méta-analyse a rapporté une surmortalité probablement attribuable au propofol sur 22 articles décrivant le traitement de l'EME par cette molécule (dont deux seulement comparatifs, non randomisés) [81]. Plus récemment, 14 cas de PPS ont été rapportés sur une série de 31 cas d'EMER traités par propofol, dont deux décès par arrêt cardiaque (La posologie du propofol était en moyenne de 3,4 mg/kg/h pendant presque 4 jours pour les patients qui avaient présenté un PPS, versus 1,8 mg/kg/h pendant 1 jour et demi pour les autres) [82]. A contrario, un travail rétrospectif suisse utilisant le propofol (en moyenne 4,8 mg/kg/h pendant 3 jours) en association au clonazépam sur 31 cas d'EMER, n'a pas retrouvé de surmortalité liée au propofol [83]. Une autre équipe n'a rapporté qu'un PPS sur 27 cas d'EMER traités par propofol (à la dose de 216 mg/h pendant 34 heures en moyenne) [84]. Le seul cas de PPS avait reçu le propofol à la même dose (229 mg/h), mais pendant 107 heures. L'utilisation du propofol dans l'EME doit donc demeurer prudente, dans l'attente d'études et de recommandations complémentaires. L'utilisation du propofol au-delà de 48 heures, surtout à forte dose, impose une surveillance biquotidienne des lactates, triglycérides et enzymes musculaires [6].

Stratégie thérapeutique de l'EMER

De nombreuses séries ont décrit l'utilisation de ces trois molécules dans l'EMER, mais aucune étude n'a à ce jour formellement montré de supériorité de l'une sur les deux autres. Deux études rétrospectives menées sur de faibles collectifs de patients ont retrouvé une équivalence d'efficacité entre le propofol et le midazolam (64 % vs 67 %, sur 20 patients) [79], ainsi qu'entre le propofol et le pentothal (62 % vs 82 %, sur 16 patients) [80]. Toutefois dans ces travaux, les auteurs ont là aussi attiré l'attention sur une tendance à une surmortalité inexplicée chez les patients traités par propofol : 57 % contre 17 % pour le midazolam dans l'étude de Prasad et al [79] ; 80 % contre 50 % pour le pentothal dans l'étude de Stecker et al. [80]. Ces différences n'étaient pas significatives, mais les effectifs étaient très réduits. Une méta-analyse a repris 28 études concernant 193 patients souffrant d'un EMER [85]. La mortalité globale était de 48 %, sans différence significative selon le traitement (pentobarbital, midazolam, ou propofol) ou l'objectif thérapeutique (cessation des convulsions ou suppression de l'activité électrique). Le pentobarbital avait toutefois une meilleure efficacité sur l'interruption des crises à court terme (92 vs 77 %), au prix d'hypotensions artérielles plus importantes. Une seule étude a comparé deux de ces molécules de façon prospective : 14

patients adultes en EMER ont reçu du propofol, versus 9 patients qui ont reçu du thiopental (trois centres suisses) ou du pentobarbital (un centre à Boston) [86]. Les encéphalopathies post-anoxiques étaient exclues, mais 5 patients dans chaque groupe souffraient d'EME partiels complexes. L'objectif primaire qui était le contrôle de l'activité épileptique après 36-48 heures de bouffées-suppressions a été atteint chez 43 % des patients traités par propofol versus 22 % des patients traités par barbituriques (NS), avec des mortalités respectives de 43 % et 34 % (NS). Il n'y avait pas de différence en termes d'infections et d'effets hémodynamiques, mais la durée de ventilation mécanique était supérieure dans le groupe barbiturique. Un seul cas de PPS avait été observé malgré de fortes doses de propofol nécessaires à l'obtention des bouffées-suppressions (5 mg/kg/j, 2-10 mg/kg/j). Ce travail ne tranche donc toujours entre les deux molécules, mais souligne la très grande difficulté à faire des études de grande ampleur dans ce domaine, puisque même les grandes équipes ne parviennent à inclure en trois ans que le sixième des effectifs prévus. Les auteurs concluent sur la nécessité d'une étude qui inclurait 25 à 30 centres sur plusieurs années.

Il arrive que certains EMER résistent aux anesthésiques, ou tout au moins récidivent à chaque interruption de traitement. Ces EMER sont dits « super-réfractaires » ou « malins » (EMEM). Un travail rétrospectif a estimé leur fréquence à 20 % environ (7 cas sur 35 EMER), après obtention de bouffées-suppressions [87]. La durée des EMEM était de 17 jours versus 2 pour les autres EMER, et le nombre de patients présentant des séquelles lourdes était majoré (5/6 versus 4/23). La mortalité était cependant la même (14 vs 18 %). Dans cette petite série rétrospective, les facteurs de risque de résistance aux anesthésiques généraux étaient une encéphalite et un âge plus jeune. Le type d'agent anesthésique ne ressortait pas de manière significative bien que 5 épisodes sur 7 EMEM aient été traités par thiopental contre 2/10 dans le groupe des autres EMER (et 6 /10 par propofol).

Les échecs des agents anesthésiques, tous principalement ou exclusivement agonistes GABA, sont attribués aux modifications de ces récepteurs, et les auteurs recommandent donc d'y associer des molécules de mécanismes d'actions différents [87].

De nombreuses autres molécules ont été essayées avec plus ou moins de succès (agents halogénés, topiramate, lévétiracétam, lacosamide, kétamine, paraldéhyde...) [62,68]. Chez l'enfant, les experts français recommandent en priorité l'utilisation du midazolam en raison des nombreux effets secondaires du thiopental et du risque élevé de SPP avec le propofol [6]. Le midazolam paraît assez efficace et sûr [88], mais le risque de récurrence des convulsions semble toutefois plus important avec ce MAE, et le thiopental sera utilisé en cas d'échec [66].

Il est important dans le cadre de l'EMER de débiter précocement le médicament anticomitial choisi pour le relais thérapeutique, de façon à garantir des concentrations plasmatiques efficaces au moment de l'interruption de l'anesthésie.

ÉVOLUTION, SURVEILLANCE EEG

L'équipe de DeLorenzo et Towne a montré que près de la moitié des patients présentaient encore une activité électrique comitiale 24 heures après la cessation clinique des crises lors d'un EME convulsif [89]. Quatorze pour cent des patients étaient même toujours en état de

mal, cliniquement dans le coma, sans mouvement convulsif. Dans l'autre moitié des cas l'EEG montrait soit un tracé normal, atténué ou ralenti de façon globale ou focale, avec un bon pronostic, soit des PLEDs, voire les bouffées-suppressions (non médicamenteuses), dont le pronostic est sévère [90]. Ces résultats soulignent la nécessité impérative de la surveillance EEG pour l'adaptation du traitement ainsi que pour l'évaluation pronostique. La réalisation de ces EEG devrait être quotidienne, dès lors que l'examen neurologique ne se normalise pas rapidement.

Néanmoins il existe des cas rapportés de survie avec récupération correcte des fonctions cognitives après sédation pour EMER de plusieurs semaines [62], et les RFE françaises recommandent de poursuivre le traitement tant qu'il n'y pas d'argument attestant de l'atteinte irréversible du cerveau [6]. La décision d'arrêt de soins doit donc davantage porter le cas échéant sur la cause sous-jacente et les complications intercurrentes que sur la durée de l'EMER en elle-même [62].

Depuis quelques années, la numérisation du signal EEG a permis son monitoring en continu au lit du patient. L'interprétation de l'EEG peut-être assistée par des logiciels d'analyse semi-automatique, qui calculent en particulier le spectre de fréquences du signal en permanence, facilitant ainsi la détection de modifications du tracé. L'intérêt d'un tel monitoring dans l'EME est double : il permet de révéler l'évolution d'un EME généralisé convulsif vers un EME larvé de diagnostic clinique ardu, ainsi que d'administrer le minimum de drogues sédatives nécessaire à l'obtention du tracé désiré.

Par ailleurs l'EEG continu (EEGc) permet également une surveillance des patients susceptibles de présenter un EME sans convulsion, mais dont l'examen neurologique est rendu difficile par la sédation. De plus en plus de travaux soulignent l'intérêt croissant pour cette technique en réanimation, qui permet de détecter nombreuses crises comitiales infracliniques voire des EME, dans les situations d'agression cérébrales aiguës [16]. Son développement pourrait constituer une évolution significative dans la prise en charge des patients de neuro-réanimation, puisqu'elle permettrait de nombreuses aides décisives au traitement [91]. Néanmoins il persiste des limites à cette technique, telles que le nombre restreint de canaux utilisables (entre 2 et 8 selon les dispositifs), la possibilité d'artéfacts liés au milieu de réanimation (mouvements du patient, appareils électroniques...), ou encore l'intermittence des événements EEG. Mais la principale limite est la difficulté d'interprétation des tracés : d'une part la reconnaissance d'un tracé pathologique nécessite un véritable apprentissage, d'autre part on observe de nombreux signaux EEG dont la signification pathologique, voire la définition même reste à préciser [25]. Pour ces raisons, l'EEGc ne peut actuellement pas remplacer l'EEG classique avec analyse effectuée par un expert.

Chez l'enfant, le suivi par EEGc a permis la détection d'EMENC chez 23 % des patients hospitalisés pour coma dans des réanimations pédiatriques [92].

De façon très intéressante, il a récemment été montré que le BIS pouvait remplacer l'EEGc pour la détection des bouffées-suppressions [93]. Dans ce travail, sur 10 patients adultes sédatisés par propofol pour EMER, un $BIS \leq 30$ était très bien corrélé à l'obtention de bouffées-suppressions (sensibilité 99 %, spécificité 98 %), et le « suppression ratio » était également corrélé au taux de bouffées de l'EEGc. En revanche le BIS n'aidait naturellement pas à la caractérisation des bouffées d'origine épileptique, ni à la détection des crises

électriques.

Holtkamp propose de poursuivre la surveillance EEG environ 5 jours après le sevrage des agents anesthésiques, compte tenu du délai de leur élimination, et retient donc ce délai pour définir un EME malin [62,87].

PRONOSTIC, SEQUELLES

Mortalité

La mortalité de l'EME varie selon les études de quelques pour cent [94] à plus de 50 % [95]. Elle est difficile à déterminer car elle est davantage liée à l'étiologie de l'EME qu'à l'EME lui-même [1,30], ce qui complique d'ailleurs la détermination des meilleurs protocoles thérapeutiques de l'EME. En effet la cause influence davantage la mortalité que la durée de 12, 24 ou 48 heures de bouffées-suppressions [96].

Dans l'étude de Treiman et al. [15], l'EMENC était associé à un plus mauvais pronostic que l'EMEC, tant sur le plan vital (mortalités à 30 jours respectives de 65 et 27 %) que fonctionnel, en raison de la gravité des pathologies sous-jacentes et de la moins bonne réponse au traitement. Mais dans ces deux groupes, la mortalité doublait lorsque le traitement de première intention ne suffisait pas à contrôler l'EME.

La survenue de perturbations électriques myocardiques constitue un cofacteur d'aggravation du pronostic [97].

Dans l'étude de Legriel et al. [14], sur 248 patients, la mortalité à trois mois était de 19 %. Chez les survivants, la moitié récupérait sans séquelle (GOS 5) et l'autre moitié gardait des séquelles plus ou moins invalidantes (GOS 2 à 4). Les facteurs de GOS inférieur à 5 étaient : l'âge (OR 1,04/an), la présence de lésion cérébrale (OR 2,7), la durée de l'EME (OR 1,7 / 2 heures), les signes de focalisation (OR 2,08), le caractère réfractaire de l'EME (OR 2,7), et l'IGS II à l'admission (OR 1,04 / point). Enfin dans le travail prospectif des équipes suisses et italiennes sur 128 EME, le caractère réfractaire de l'EME multipliait par trois le risque de décès (39 vs 11 %), et divisait par trois les chances de retour à l'état de base (21 vs 63 %) [70].

La même équipe a établi un score de sévérité, le STESS (*Status Epilepticus Severity Score*), partir d'une série de 127 EME, puis validée sur une série prospective de 34 patients [98]. Les 4 critères retenus étaient l'existence ou non d'un trouble grave de la conscience, le type partiel ou généralisé des crises, l'âge, et les antécédents d'épilepsie. Sa sensibilité et sa VPN pour prédire la mortalité étaient de 1,000, pour un seuil de 3 points ou plus (**tableau 4**). Ce score, qui a pour intérêt d'être très facile à calculer avant tout traitement, a encore été validé prospectivement par la même équipe, sur une série de 154 patients [99]. La VPN de décès du STESS (score ≥ 3) était de 97 %. Une autre équipe a montré sur une série rétrospective de 199 patients en EME, que ces critères (sauf l'âge) étaient plus importants pour prédire le pronostic que la durée de l'EME [100]. En d'autres termes il semble légitime de poursuivre les soins plusieurs jours dès lors que les critères du STESS sont favorables.

Conscience	Conscient, somnolent, confus	0
	Stuporeux, comateux	1
Type de crises	Crises partielles	0
	Crises généralisées convulsives	1
	EME non convulsif avec coma	2
Age	< 65 ans	0
	≥ 65 ans	1
Antécédent d'épilepsie	oui	0
	Non ou inconnu	1
Total		/6

Tableau 4.- Score STESS (*Status Epilepticus Severity Score*). D'après [99].

Un score ≥ 3 est considéré comme sévère. Un score < 3 est fortement corrélé avec la survie du patient.

Chez l'enfant, la mortalité est globalement évaluée entre 2,7 et 5,2 % dans une revue portant sur 63 séries [101]. Elle était plus importante chez les plus jeunes enfants en raison d'une plus grande fréquence d'encéphalopathies progressives. La morbidité était de 15 % hors épilepsie secondaire (déficit neurologique, détérioration mentale). Les principaux déterminants du devenir étaient là encore le facteur causal, l'âge, et la durée de l'EME [66].

Morbidité

L'existence de dommages neuronaux propres à l'EME reste controversée en clinique. Il semble que la survenue d'un EME dans un contexte d'agression cérébrale aiguë aggrave les dégâts neuronaux, et qu'il doit donc être considéré comme un facteur d'agression secondaire [102]. Dans le traumatisme crânien, Vespa et al. [103] ont montré que la survenue de crises comitiales (22 % des cas) s'accompagnait d'une surmortalité, à gravité égale par ailleurs. De même un AVC et un EME aggravent réciproquement et de façon synergique leur pronostics respectifs, puisqu'un EME triple la mortalité des AVC, et le contexte d'AVC multiplie par 8 celle de l'EME [104].

Dans une controverse sur la morbidité des EME sans convulsion, Young et Jordan affirmaient que la durée de l'EME et le délai pour le diagnostic étaient des facteurs pronostiques [102], alors que Aminoff [105] contestait la réalité même de ces conséquences délétères. Ces éditorialistes s'accordaient néanmoins sur le faible risque neurologique d'une crise brève isolée. D'autres experts soulignent les risques liés au traitement sédatif face à leur bénéfice incertain devant des EME de type absence ou partiel-complexe [62].

Chez les sujets survivants, l'EME peut entraîner des troubles du comportement et des déficits cognitifs à long terme, ainsi qu'un risque de récurrences épileptiques. Le risque de séquelle épileptique à long terme est plus marqué en cas d'EMER qu'en cas d'EME non réfractaire [69]. Chez l'enfant, la survenue d'un EME semble favoriser le développement d'une épilepsie focale à distance, mais il apparaît comme une condition ni nécessaire ni suffisante [106]. Chez le nouveau-né, une étude a retrouvé une mortalité à 19 % pour l'ensemble des convulsions néo-natales [28]. La survenue d'un EME était un facteur de risque de séquelles neurologiques sévères et d'épilepsie tardive.

CONCLUSION

L'EME est une urgence thérapeutique car il peut entraîner très rapidement des lésions cérébrales irréversibles (hyperactivation de la cascade excito-toxique, ischémie cérébrale par déséquilibre du couplage métabolique). Le contrôle rapide des convulsions et de leurs conséquences systémiques est donc primordial. La stratégie thérapeutique antiépileptique reste mal codifiée du fait du manque d'études comparatives, mais elle fait l'objet d'un consensus tacite utilisant les benzodiazépines en première intention, et l'alternative phénytoïne ou phénobarbital voire valproate en deuxième intention (association précoce de drogues de mécanismes d'action différents). La mise en place d'un protocole pré-établi semble améliorer la qualité de la prise en charge. Le traitement de l'EME généralisé réfractaire est encore moins scientifiquement documenté, mais il fait appel dans tous les cas à une anesthésie générale. Le midazolam devient l'hypnotique de référence dans cette situation, mais le thiopental reste très employé. L'utilisation du propofol à forte dose et de façon prolongée doit rester prudente, en raison de la suspicion de surmortalité dans un contexte d'agression cérébrale aiguë. La précocité, le caractère bien conduit du traitement, ainsi que le suivi électroclinique sont sans doute plus importants que le choix de la molécule [68].

REFERENCES

1. Chapman MG, Smith M, Hirsch NP. Status epilepticus. *Anaesthesia* 2001 ; 56 : 648-59.
2. Shearer P, Riviello J. Generalized status epilepticus in adults and children: Treatment guidelines and protocols. *Emer Med Clin Am* 2011 ; 29 : 51-64.
3. Riviello Jr JJ, Ashwal S, Hirtz D, et al. Practice parameter : diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review). *Neurology* 2006 ; 67 : 1542-50.
4. Practice guidelines: development and applications to clinical decision making. A focus on seizures and status epilepticus: key learning points. Fondation for Education and Research in Neurological Emergencies. Ponte Vedra, Florida. 2003.
5. Meierkord H, Boon P, Engelsens B, et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol*. 2010 ; 17 : 348-55.
6. Outin H, Blanc T, Vinatier I, 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. *Rev Neurol*. 2009 ; 165 : 297-305.
7. Kreisman NR, Magee JC, Brizzee BL. Relative hypoperfusion in rat cerebral cortex during recurrent seizures. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991 ; 11 : 77-87.
8. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999 ; 40 : 120-2.
9. Bleck TP. Refractory status epilepticus. *Curr Opin Crit Care*. 2005 ; 11 : 117-20.
10. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 2000 ; 4 : 340-5.

11. Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, et al. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland (EPISTAR). *Neurology* 2000 ; 55 : 693-7.
12. 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.
13. De Lorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996 ; 46 : 1029-35.
14. Legriél S, Azoulay E, Resche-Rigon M, et al. Functional outcome after convulsive status epilepticus. *Crit Care Med.* 2010 ; 38 : 2295-303.
15. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 792-8.
16. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, et al. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology* 2004 ; 62 : 1743-8.
17. Engrand N. EEG continu en réanimation. In : *Mises Au Point en Anesthésie Réanimation*, 2007; pp 287-302.
18. Krumholz A. The 10 most commonly asked questions about nonepileptic seizures. *Neurologist* 2002 ; 8 : 51-6.
19. Navarro V, Fischer C, Convers P. Diagnostics différentiels des états de mal épileptiques. *Rev Neurol.* 2009 ; 165 : 321-7.
20. Walker MC, Howard RS, Smith SJ, et al. Diagnosis and treatment of status epilepticus on a neurological intensive care unit. *QJM* 1996 ; 89 : 913-20.
21. Benbadis SR, Agrawal V, Tatum WO 4th. How many patients with psychogenic nonepileptic seizures also have epilepsy? *Neurology* 2001 ; 57 : 915-7.
22. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, et al. Diagnosis of psychogenic nonepileptic status epilepticus in the emergency setting. *Neurology* 2006 ; 66 : 1727-9.
23. Benbadis SR, Chen S, Melo M. What's shaking in the ICU? The differential diagnosis of seizures in the intensive care setting. *Epilepsia* 2010 ; 51 : 2338-40.
24. Navarro V, Engrand N, Gélisse P. Place de l'EEG dans l'état de mal épileptique. *Rev Neurol* 2009 ; 165 : 328-37.
25. Chong DJ, Hirsch LJ. Which EEG patterns warrant treatment in the critically ill? Reviewing the evidence for treatment of periodic epileptiform discharges and related patterns. *J Clin Neurophysiol* 2005 ; 22 : 79-91.
26. Santoli F, Crespel A. Recherche étiologique lors d'un état de mal épileptique. *Rev Neurol* 2009 ; 165 : 315-9.
27. Ahmad S, Marsh ED. Febrile status epilepticus: current state of clinical and basic research. *Semin Pediatr Neurol.* 2010 ; 17 : 150-4.
28. Pisani F, Cerminara C, Fusco C, et al. Neonatal status epilepticus vs récurrent néonatal seizures. Clinical findings and outcome. *Neurology* 2007 ; 69 : 2177-85.
29. Greenberg MK, Barsan WG, Starkman S. Neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure. *Neurology* 1996 ; 47 : 26-32.
30. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus. *JAMA* 1993 ; 270 : 854-9.

31. Hubert P, Parain D, Vallée L. Management of convulsive status epilepticus in infants and children. *Rev Neurol*. 2009 ; 165 : 390-7.
32. Chin RFM, Neville BGR, Scott RC. Meningitis is a common cause of convulsive status epilepticus with fever. *Arch Dis Child* 2005 ; 90 : 66-9.
33. Navarro V, Mazoit JX. Pharmacologie des agents utilisés dans l'état de mal épileptique. *Rev Neurol*. 2009 ; 165 : 355-65.
34. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 631-7.
35. Scholtes FB, Renier WO, Meinardi H. Generalized convulsive status epilepticus: causes, therapy, and outcome in 346 patients. *Epilepsia* 1994 ; 35 : 1104-12.
36. Sorel L, Mechler L, Harmant J. Comparative trial of intravenous lorazepam and clonazepam in status epilepticus. *Clin Ther* 1981 ; 4 : 326-36.
37. Ghilain S, Van Rijckevorsel-Harmant K, Harmant J, et al. Midazolam in the treatment of epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988 ; 51 : 732.
38. Koul RL, Raj Aithala G, Chacko A, et al. Continuous midazolam infusion as treatment of status epilepticus. *Arch Dis Child* 1997 ; 76 : 445-8.
39. Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C et al. A prospective, randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. *Pediatr Emerg Care* 1997 ; 13 : 92-4.
40. Scott RC, Besag FM, Boyd SG et al. Buccal absorption of midazolam: pharmacokinetics and EEG pharmacodynamics. *Epilepsia* 1998 ; 39 : 290-4.
41. Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 623-6.
42. Mahmoudian T, Zadeh MM. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. *Epilepsy Behav* 2004 ; 5 : 253-5.
43. McMullan J, Sasson C, Pancioli A, et al. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2010 ; 17 : 575-82.
44. Alldredge BK, Lowenstein DH. Status epilepticus: new concepts. *Curr Opin Neurol* 1999 ; 12 : 183-90.
45. Burneo JG, Anandan JV, Barkley GL. A prospective study of the incidence of the purple glove syndrome. *Epilepsia* 2001 ; 42 : 1156-9.
46. Knapp LE, Kugler AR. Clinical experience with fosphenytoin in adults: pharmacokinetics, safety and efficacy. *J Child Neurol* 1998 ; 13(suppl) : 15-8.
47. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 970-6.
48. Loscher W, Reissmuller E, Ebert U. Anticonvulsant effect of fosphenytoin in amygdala-kindled rats: comparaison with phenytoin. *Epilepsy Res* 1998 ; 30 : 69-76.
49. Wheless JW, Treiman DM. The rôle of the newer antiepileptic drugs in the treatment of generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2008 ; 49 Suppl : 74- 8.
50. Cotariu D, Zaidman JL. Valproic acid and the liver. *Clin Chem* 1988 ; 34 : 890-7.

51. Bédry R, Parrot F. Intoxications graves par l'acide valproïque. *Réanimation* 2004 ; 13 : 324-33.
52. Peters CN, Pohlmann-Eden B. Intravenous valproate as an innovative therapy in seizure emergency situations including status epilepticus-experience in 102 adult patients. *Seizure* 2005 ; 14 : 164-9.
53. Limdi NA, Shimpi AV, Faught E, et al. Efficacy of rapid IV administration of valproic acid for status epilepticus. *Neurology* 2005 ; 64 : 353-5.
54. Yu KT, Mills S, Thompson N, et al. Safety and efficacy of intravenous valproate in pediatric status epilepticus and acute repetitive seizures. *Epilepsia* 2003 ; 44 : 724-6.
55. Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: a pilot study. *Neurology* 2006 ; 67 : 340-2.
56. Agarwal P, Kumar N, Chandra R, et al. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure*. 2007 ; 16 : 527-32.
57. Mehta V, Singhi P, Singhi S. Intravenous sodium valproate versus diazepam infusion for the control of refractory status epilepticus in children: a randomized controlled trial. *J Child Neurol*. 2007;22:1191-7.
58. Ramael S, Daoust A, Otoul C, et al. Levetiracetam intravenous infusion: a randomized, placebo-controlled safety and pharmacokinetic study. *Epilepsia*. 2006 ; 47 : 1128-35.
59. Möddel G, Bunten S, Dobis C, Kovac S, et al. Intravenous levetiracetam: a new treatment alternative for refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 ; 80 : 689-92.
60. Patel NC, Landan IR, Levin J, et al. The use of levetiracetam in refractory status epilepticus. *Seizure*. 2006 ; 15 : 137-41.
61. Rosenow F, Knake S. Recent and future advances in the treatment of status epilepticus. *Ther Adv Neurol Disord* 2008 ; 1 : 33-42.
62. Holtamp M. treatment strategies for refractory status epilepticus. *Curr Opin Crit Care* 2011 ; 17 : 94-100.
63. Kirmani BF, Crisp ED, Kayani S, et al. Role of intravenous levetiracetam in acute seizure management of children. *Pediatr Neurol*. 2009 ; 41 : 37-9.
64. Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO, et al. Treatment of status epilepticus: a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology* 1988 ; 38 : 202-7.
65. Karceski S, Morrell M, Carpenter D. The expert consensus guideline series. Treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2001 : A1-50.
66. Hubert P, Parain D, Vallée L. Prise en charge d'un état de mal épileptique de l'enfant. *Rev Neurol*. 2009 ; 165 : 390-7.
67. Aranda A, Foucart G, Ducassé JL, et al. Generalized convulsive status epilepticus management in adults: a cohort study with evaluation of professional practice. *Epilepsia*. 2010 ; 51 : 2159-67.
68. Rossetti AO, Santoli F. Traitement pharmacologique de l'état de mal réfractaire. *Rev Neurol* 2009 ; 165 : 373-9.

69. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, et al. Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 ; 76 : 534-9.
70. Novy J, Logroscino G, Rossetti AO. Refractory status epilepticus: a prospective observational study. *Epilepsia*. 2010 ; 51 : 251-6.
71. Engrand N, Demeret S, Savary D, et al. Traitement non spécifique de l'état de mal épileptique. *Rev Neurol*. 2009 ; 165 : 348-54.
72. Marik PE, Varon J. the management of status epilepticus. *Chest* 2004 ; 126 : 582-91.
73. Krishnamurthy KB, Drislane FW. Depth of EEG suppression and outcome in barbiturate anesthetic treatment for refractory status epilepticus. *Epilepsia* 1999 ; 40 : 759-62.
74. Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus: effect of treatment aggressiveness on prognosis. *Arch Neurol*. 2005 ; 62 : 1698-702.
75. Devlin EG, Clarke RS, Mirakhor RK, et al. Effect of four i.v. induction agents on T-lymphocyte proliferations to PHA in vitro. *Br J Anesth* 1994 ; 73 : 315-7.
76. Fountain NB, Adams RE. Midazolam treatment of acute and refractory status epilepticus. *Clin Neuropharmacol* 1999 ; 22 : 261-7.
77. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG et al. Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 2001 ; 57 : 1036-42.
78. Naritoku DK, Sinha S. Prolongation of midazolam half-life after sustained infusion for status epilepticus. *Neurology* 2000 ; 54 : 1366-8.
79. Prasad A, Worrall BB, Bertram EH, et al. Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2001 ; 42 : 380-6.
80. Stecker MM, Kramer TH, Raps EC et al. Treatment of refractory status epilepticus with propofol: clinical and pharmacokinetic findings. *Epilepsia* 1998 ; 39 : 18-26.
81. Niermeijer JM, Uiterwaal CS, Van Donselaar CA. Propofol in status epilepticus: little evidence, many dangers? *J Neurol* 2003 ; 250 : 1237-40.
82. Iyer VN, Hoel R, Rabinstein AA. Propofol infusion syndrome in patients with refractory status epilepticus: an 11-year clinical experience. *Crit Care Med*. 2009 ; 37 : 3024-30.
83. Rossetti AO, Reichhart MD, Schaller MD, et al. Propofol treatment of refractory status epilepticus: a study of 31 episodes. *Epilepsia* 2004 ; 45 : 757-63.
84. Power KN, Flaatten H, Gilhus NE, et al. Propofol treatment in adult refractory status epilepticus. Mortality risk and outcome. *Epilepsy Res*. 2011 ; 94 : 53-60.
85. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 2002 ; 43 : 146-53.
86. Rossetti AO, Milligan TA, Vulliémoz S, et al. A randomized trial for the treatment of refractory status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2011 ; 14 : 4-10.
87. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, et al. A "malignant" variant of status epilepticus. *Arch Neurol*. 2005 ; 62 : 1428-31.
88. Ozdemir D, Gulez P, Uran N, et al. Efficacy of continuous midazolam infusion and mortality in childhood refractory generalized convulsive status epilepticus. *Seizure* 2005 ; 14 : 129-32.

89. DeLorenzo RJ, Waterhouse E, Towne AR et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1998 ; 39 : 833-40.
90. Jaitly R, Sgro JA, Towne AR et al. Prognostic value of EEG monitoring after status epilepticus: a prospective adult study. *J Clin Neurophysiol* 1997 ; 14 : 326-34.
91. Jordan KG. Continuous EEG monitoring in the neuroscience intensive care unit and emergency department. *J Clin Neurophysiol* 1999 ; 16 : 14-39.
92. Jette N, Claassen J, Emerson RG, et al. Frequency and predictors of nonconvulsive seizures during continuous electroencephalographic monitoring in critically ill children. *Arch Neurol*. 2006 ; 63 : 1750-5.
93. Musialowicz T, Mervaala E, Kälviäinen R, et al. Can BIS monitoring be used to assess the depth of propofol anesthesia in the treatment of refractory status epilepticus? *Epilepsia*. 2010 ; 51 : 1580-6.
94. Hauser WA. Status epilepticus: epidemiologic considerations. *Neurology* 1990 ; 40(suppl) : 9-13.
95. Waterhouse EJ, DeLorenzo RJ. Status epilepticus in older patients: epidemiology and treatment options. *Drugs Aging* 2001 ; 18 : 133-42.
96. Bergey GK. Refractory status epilepticus : is EEG suppression an appropriate treatment target during drug-induced coma ? What is the Holy Grail ? *Epilepsy Curr* 2006 ; 6 : 119-20.
97. Boggs JG, Painter JA, DeLorenzo RJ. Analysis of electrocardiographic changes in status epilepticus. *Epilepsy Res* 1993 ; 14 : 87-94.
98. Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. A clinical score for prognosis of status epilepticus. *Neurology* 2006 ; 66 : 1736-8.
99. Rossetti AO, Logroscino G, Milligan TA, et al. Status Epilepticus Severity Score (STESS) A tool to orient early treatment strategy. *J Neurol* 2008 ; 255 : 1561-6.
100. Drislane FW, Blum AS, Lopez MR, et al. Duration of refractory status epilepticus and outcome: loss of prognostic utility after several hours. *Epilepsia*. 2009 ; 50 : 1566-71.
101. Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, Scott RC. Outcome of paediatric convulsive status epilepticus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006 ; 5 : 769-79.
102. Young GB, Jordan KG. Do nonconvulsive seizures damage the brain? Yes. *Arch Neurol* 1998 ; 55 : 117-9.
103. Vespa PM, Nuwer MR, Nenov V et al. Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. *J Neurosurg* 1999 ; 91 : 750-60.
104. Waterhouse EJ, Vaughan JK, Barnes TY et al. Synergistic effect of status epilepticus and ischemic brain injury on mortality. *Epilepsy Res* 1998 ; 29 : 175-83.
105. Aminoff M. Do nonconvulsive seizures damage the brain? No. *Arch Neurol* 1998 ; 55 : 119-20.
106. Ahmad S, Marsh ED. Febrile status epilepticus: current state of clinical and basic research. *Semin Pediatr Neurol*. 2010 ; 17 : 150-4.

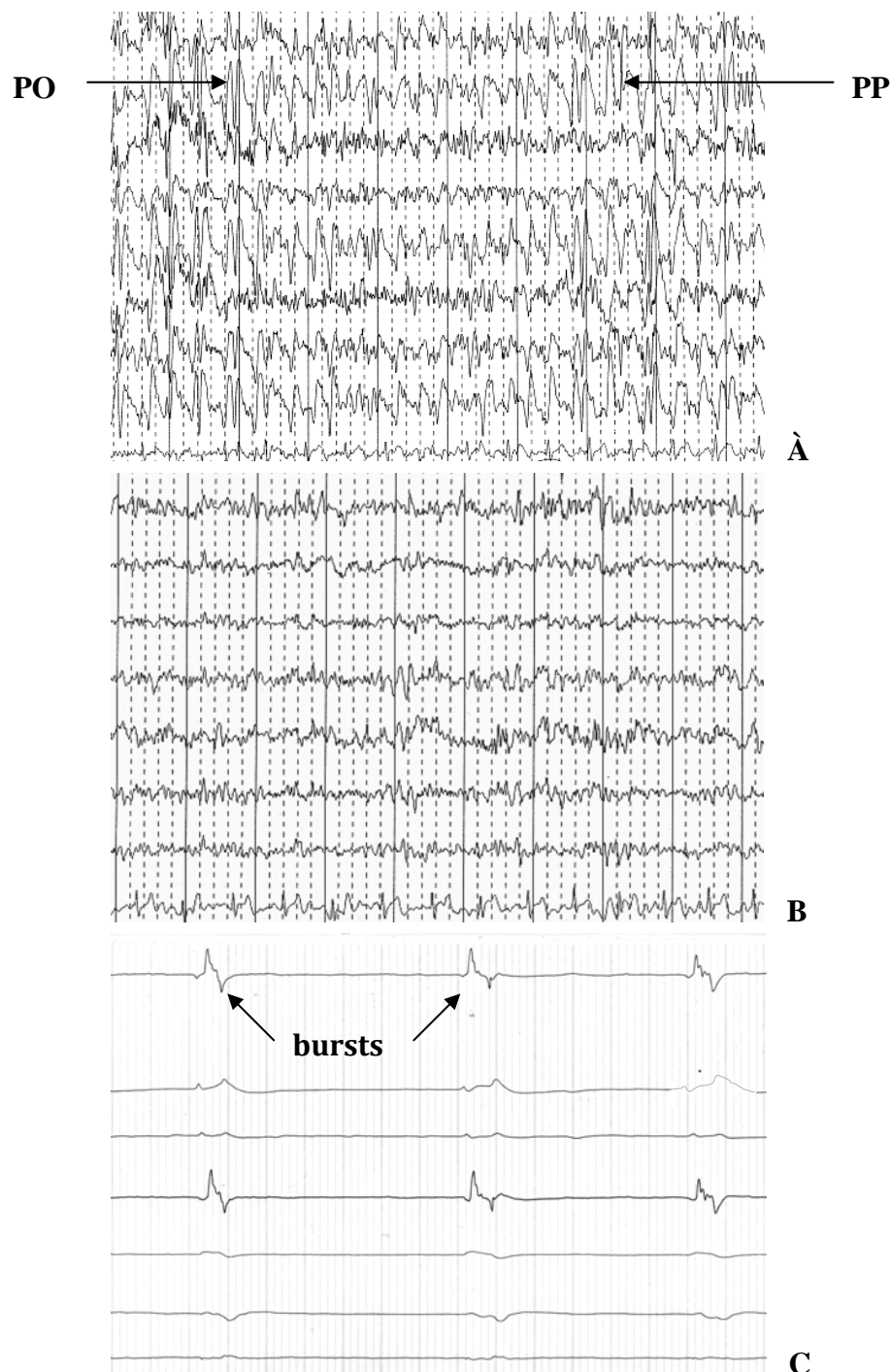


Figure 1 : Tracés électro-encéphalographiques

À : Etat de mal comitial : inscription de pointes ondes (PO) et de poly-pointes (PP) diffuses, de fréquence irrégulière. B : Après traitement : réapparition d'une activité de base irrégulière (rythmes alpha et bêta). Présence de rythmes rapides d'origine médicamenteuse. C : Aspect de « bouffées-suppression » : alternance de périodes de dépression intense de l'activité électrique avec des bouffées de paroxysmes amples.

	Dose de charge	Délai d'action	Durée d'action	Entretien	Avantages	Effets indésirables
Midazolam (Hypnovel®)	0,2 mg/kg IVD voie buccale ou nasale□:	1 min	1/4 h - 4 h	0,1 à 0,3 mg/kg/h	Maniabilité Tolérance en entretien Doit remplacer le diazépam intra-rectal	Dépression centrale et respiratoire Possibilité de retard de réveil
Clonazépam (Rivotril®)	1 mg IVD à renouveler	1 à 3 min	6 à 8 h	2 à 4 mg/24 h	Rapidité d'action	Sédation marquée
Diazépam (Valium®)	10 mg IVD à renouveler 1 fois en 10 min si échec	1 à 3 min	15 à 30 min	Déconseillé	Rapidité d'action	Dépression centrale et respiratoire
Phénytoïne (Dilantin®)	15 à 30 mg/kg IVL (< 50 mg/min)	10 à 30 min	12 à 24 h	Renouveler après 12 h (1/2 dose) ou Dihydan® 100 mg x 3/j par voie entérale	Absence d'effet déresseur central ou respiratoire	Allongement du QT Dépression cardiovasculaire Toxicité veineuse Induction enzymatique
Fosphénytoïne (Prodilantin®) hydrosoluble	15 mg EP/kg* (100-150 mg EP/min)	10 à 30 min	12 à 24 h	4 à 5 mg EP/kg/24h en 1 ou 2 prises IM ou IV (100 mg EP/min) ou idem phénytoïne	Voie IM possible en entretien Moindre toxicité veineuse que phénytoïne	Effets cardiovasculaires idem que phénytoïne
Phénobarbital (Gardéнал®)	10 mg/kg IVL (< 100 mg/min)	10 à 15 min	6 à 24 h	Si récurrence 5 mg/kg, Intervalles > 20 min Voies IM ou entérale possibles	Efficacité	Dépression centrale et respiratoire Induction enzymatique
Valproate de sodium (Dépakine®)	15 à 25 mg/kg en 5 min	15 min	24 h ?	1 à 1,5 mg/kg/h	Efficace dans l'EME réfractaire. Peu d'effet déresseur central ou respiratoire. Peu d'accumulation	Hépatotoxicité Encéphalopathie
Lévétiracétam (Keppra®)	250 à 1500 mg po ou IV de 15 min		6 – 8 h	De 250 à 1500 mg 2 fois par jour, po ou IV de 15 min Diminuer si insuffisance rénale	Peu toxique. Pas d'hépatotoxicité. Pas d'interaction médicamenteuse. Pas d'induction enzymatique. Potentiellement utile dans l'EME.	Somnolence, céphalées troubles neuro-psy... Pas d'AMM pour l'EME.
Propofol (Diprivan®)	2 mg/kg en IV de 1 min	2 à 3 min	15 à 20 min	3 à 5 mg/kg/h	Efficacité	Nécessité d'IOT Dépression cardiovasculaire Eviter les fortes doses prolongées (surmortalité)
Thiopental (Nesdonal®)	3 à 5 mg/kg puis 50 mg/5 min	Immédiat	Courte	Perfusion continue 0,5 à 1,5 g/8 h (1 à 5 mg/kg/h)	Efficacité presque absolue Anti-épileptique de référence	Dépression cardiovasculaire Ventilation assistée Hypothermie Retard de réveil

EP : équivalent phénytoïne sodique = 1 mg EP = 1,5 mg de fosphénytoïne sodique.

Tableau 3.- Principales propriétés des médicaments antiépileptiques.

