



**HAL**  
open science

# États de mal épileptique convulsifs ventilés à la phase initiale: étude rétrospective multicentrique du taux d'états de mal réfractaires et des modalités de gestion de l'anesthésie générale à la phase précoce en réanimation

Sinead Zeidan

## ► To cite this version:

Sinead Zeidan. États de mal épileptique convulsifs ventilés à la phase initiale: étude rétrospective multicentrique du taux d'états de mal réfractaires et des modalités de gestion de l'anesthésie générale à la phase précoce en réanimation. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02304286

**HAL Id: dumas-02304286**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02304286v1>**

Submitted on 3 Oct 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 211

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

États de mal épileptique convulsifs ventilés à la phase initiale :  
étude rétrospective multicentrique du taux d'états de mal  
réfractaires et des modalités de gestion de l'anesthésie  
générale à la phase précoce en réanimation

Présentée et soutenue publiquement  
le 8 octobre 2018

Par

***Sinéad ZEIDAN***

Née le 9 décembre 1990 à Courbevoie (92)

Dirigée par Mme Le Docteur Sophie Demeret, PH

Jury :

M. Le Professeur Vincent Navarro, PU-PH ..... Président

M. Le Professeur Bertrand Guidet, PU-PH

M. Le Docteur Romain Sonnevile, MCU-PH

M. Le Docteur Hervé Outin, PH

## REMERCIEMENTS

Je remercie le Dr Sophie Demeret, pour m'avoir encadrée tout au long de ce travail de thèse, avec disponibilité et bienveillance. Merci de m'avoir tant appris lors de mon passage en réanimation neurologique.

Je remercie le Pr Vincent Navarro, pour avoir accepté de présider ce jury de thèse, ainsi que le Pr Bertrand Guidet, le Dr Romain Sonnevile et le Dr Hervé Outin pour avoir accepté d'être membres de ce jury de thèse.

Je souhaite également exprimer ma gratitude envers les médecins, infirmier(ère)s, aide-soignant(e)s aux côtés desquels j'ai pu apprendre et prendre confiance progressivement au fil de mon internat de neurologie.

Je remercie Alexandra Elbakyan, pour son aide inestimable dans mes recherches bibliographiques.

A mes cointernes, avec qui j'ai pu partager mes moments de doute, d'angoisse, mais aussi de bonheur dans ce formidable métier.

Aux patients que j'ai rencontrés, pour tout ce qu'ils m'ont appris, sur la médecine et sur la vie.

A la « Quimiac Team », et tous les autres qui s'y sont greffés par la suite : cette grande famille d'amis a été un socle au cours de toutes ces années, que de bons moments en mémoire et à venir !

A mes parents, mon frère et ma sœur, pour leur soutien, à toutes les étapes. J'ai une chance inouïe de vous avoir.

A Souad, pour sa générosité et sa disponibilité.

A Sami, pour son attention de tous les instants, son humour, son amour, son esprit. Et aussi pour m'avoir aidée à surmonter les obstacles informatiques au cours de ce travail !

A Colin, qui a bien égayé mes dernières semaines de travail avec ses gazouillis.

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>AE</b>	Antiépileptique
<b>AG</b>	Anesthésie générale
<b>AMPA</b>	Acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionique
<b>CNEP</b>	Crise non épileptique psychogène
<b>EEG</b>	Electro-encéphalogramme
<b>EME</b>	Etat de mal épileptique
<b>EME-G-R</b>	Etat de mal épileptique convulsif généralisé réfractaire
<b>EME-G-NR</b>	Etat de mal épileptique convulsif généralisé non réfractaire
<b>EME-P-R</b>	Etat de mal épileptique convulsif partiel réfractaire
<b>EME-P-NR</b>	Etat de mal épileptique convulsif partiel non réfractaire
<b>EMSE</b>	Epidemiology-based Mortality score in Status Epilepticus
<b>GABA</b>	Acide gamma-aminobutyrique
<b>IGS</b>	Indice de Gravité Simplifié
<b>ILAE</b>	International League Against Epilepsy
<b>NA</b>	Non applicable
<b>NADPH</b>	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
<b>ND</b>	Non déterminé (information manquante)
<b>NMDA</b>	acide N-méthyl-D-aspartique
<b>PAVM</b>	Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique
<b>SDRA</b>	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
<b>STESS</b>	Status Epilepticus Severity Score
<b>VM</b>	Ventilation mécanique

## TABLE DES MATIERES

---

REMERCIEMENTS .....	2
LISTE DES ABREVIATIONS .....	4
TABLE DES MATIERES .....	5
INTRODUCTION.....	7
PREMIERE PARTIE : L'ETAT DE MAL EPILEPTIQUE (EME).....	9
1. Définitions .....	9
1.1. Historique : une définition soumise à des révisions multiples .....	9
1.2. Définition et classification de l'International League Against Epilepsy de 2015 ....	10
2. Physiopathologie .....	12
2.1. Mécanismes en jeu dans l'état de mal épileptique .....	12
2.2. Mécanismes de l'état de mal épileptique réfractaire/super réfractaire.....	13
2.3. Conséquences de l'état de mal épileptique .....	14
3. Epidémiologie, étiologies et pronostic .....	17
3.1. Epidémiologie .....	17
3.2. Etiologies des EME.....	17
3.3. Pronostic.....	18
4. Prise en charge de l'EME.....	25
4.1. Les données de la littérature .....	25
4.2. Les recommandations thérapeutiques .....	28
4.3. L'état de mal épileptique : une fenêtre thérapeutique étroite et complexe .....	34
PARTIE 2 : OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	36
PARTIE 3 : METHODES .....	37
1. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	37
2. Recueil de données et variables étudiées .....	37
2.1. Modalités de recueil des données .....	37
2.2. Caractéristiques des patients .....	38
2.3. Définition et caractérisation de l'état de mal épileptique.....	38
2.4. Prise en charge avant l'admission en réanimation .....	40
2.5. Prise en charge en réanimation.....	40
2.6. Evolution et pronostic .....	41
3. Analyse statistique.....	41
PARTIE 4: RESULTATS .....	43
1. Sélection des dossiers.....	43
2. Caractéristiques cliniques.....	45
3. Prise en charge pré hospitalière.....	52
3.1. Traitement antiépileptique.....	52
3.2. Ventilation mécanique.....	54
3.3. Ordre des lignes thérapeutiques, conformité aux recommandations et proportion d'arrêt des crises après chaque ligne de traitement. ....	55
3.4. Imagerie cérébrale .....	58
4. Prise en charge en réanimation.....	59
4.1. Gestion de l'anesthésie générale .....	59
4.2. Surveillance électroencéphalographique .....	61
5. Evolution des patients .....	61
5.1. Récidive de l'EME .....	61
5.2. Séjour en réanimation : durée de séjour, complications, mortalité .....	65
5.3. Analyse des données pronostiques selon la durée de l'anesthésie générale.....	68
PARTIE 5 : DISCUSSION .....	70

1. Prise en charge initiale et proportion d'EME réfractaires.....	70
2. Gestion de l'anesthésie générale et pronostic .....	73
3. Forces et limites de notre étude.....	76
<b>PARTIE 6 : CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>79</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>80</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>89</b>
Annexe 1 : Scores cliniques .....	89
Annexe 2 : Tableaux.....	91
<b>RESUME.....</b>	<b>92</b>



## INTRODUCTION

---

L'état de mal épileptique (EME) est la deuxième urgence neurologique après les accidents vasculaires cérébraux. C'est une urgence vitale pouvant entraîner, outre le décès, de lourdes séquelles fonctionnelles. L'EME peut se présenter sous différentes formes cliniques associées à un pronostic variable, les états de mal partiels étant généralement associés à une meilleure évolution.

L'état de mal convulsif tonico-clonique généralisé constitue l'une des formes les plus fréquentes et les plus graves d'EME. Sa prise en charge, situation fréquemment rencontrée par les équipes de SAMU en France, repose sur une stratégie thérapeutique progressive comprenant trois lignes de traitement utilisées successivement : les benzodiazépines (première ligne), les antiépileptiques de longue durée d'action (deuxième ligne), et, en cas d'état de mal épileptique réfractaire, persistant après les deux traitements précédents, les médicaments anesthésiques (troisième ligne). Contrairement aux deux premiers paliers de traitement qui reposent sur des études randomisées contrôlées, le traitement des états de mal épileptique réfractaires n'a été validé par aucune étude thérapeutique prospective, et ne repose que sur des avis d'experts.

En cas d'EME convulsif généralisé réfractaire, les experts recommandent de recourir à un coma thérapeutique en guise de troisième ligne de traitement, dans le but de stopper l'activité critique des neurones, prévenir les lésions neuronales irréversibles, mais aussi les défaillances vitales extra-neurologiques liées à l'EME (notamment respiratoire) et le décès. Cette anesthésie générale nécessite une intubation orotrachéale en urgence afin de placer le patient sous ventilation mécanique. Toutefois, l'EME réfractaire n'est pas la seule indication de l'intubation, celle-ci pouvant être mise en place pour la protection des voies aériennes en contexte de coma post critique. En cas d'état de mal réfractaire, la durée de l'anesthésie générale en réanimation varie selon les recommandations d'experts de 24h à 48h, avec une décroissance progressive sur 6h à 12h.

Ce niveau de traitement comporte des risques parfois vitaux, associés aux complications générales de réanimation (infections nosocomiales, notamment pneumopathies acquises sous ventilation mécanique, complications de décubitus, auto extubation...), et à celles spécifiques de l'anesthésie générale (hypotension artérielle, syndrome occlusif, retard de réveil).

Aucune donnée ne permet de savoir si la poursuite de l'anesthésie générale en réanimation est justifiée pour diminuer le risque de récurrence de l'état de mal épileptique. Ainsi, le rapport bénéfice – risque de l'anesthésie générale pour les états de mal épileptique réfractaires en réanimation n'est pas connu.

Au vu de ces données, il apparaît primordial de bien cibler la catégorie de patients nécessitant un coma thérapeutique, et de recueillir davantage de données pour déterminer la durée optimale de l'anesthésie générale en cas d'EME réfractaire, ceci afin de respecter le fameux « *primum non nocere* » cher à la médecine.

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur les patients admis en réanimation pour un état de mal épileptique qui ont été ventilés au cours de leur prise en charge pré hospitalière. Les objectifs de cette étude menée dans quatre services de réanimation ont été de déterminer la proportion d'états de mal réfractaires parmi ces patients, de décrire la gestion de l'anesthésie générale au cours des premières heures en réanimation, de recueillir les complications du séjour en réanimation et le pourcentage de récurrence d'état de mal épileptique en réanimation, et de rechercher une corrélation avec la durée de sédation.

Nous décrivons dans un premier temps l'état des données de la littérature scientifique concernant l'état de mal épileptique, puis nous rapporterons les objectifs, méthodes et résultats de notre étude rétrospective avant d'en discuter les implications.

# PREMIERE PARTIE : L'ETAT DE MAL EPILEPTIQUE (EME)

---

## 1. Définitions

### 1.1. Historique : une définition soumise à des révisions multiples

Une crise d'épilepsie correspond à l'occurrence transitoire, démarquée dans le temps, avec un début et une fin nette, de signes et/ou symptômes dus à une activité neuronale excessive ou synchrone (1).

Le concept d'état de mal épileptique a été soumis à de multiples révisions et modifications au fil du temps (2) : il a été initialement inclus dans la classification de l'ILAE (International League Against Epilepsy) de 1970, et défini à l'époque comme une crise épileptique qui persiste pendant une durée suffisante ou se répète assez pour entraîner une maladie fixée et persistante, cette « durée suffisante » n'étant pas établie. L'état de mal épileptique était classé en différents types selon la sémiologie épileptique (3).

En 1981, l'ILAE modifie légèrement cette définition de l'état de mal épileptique comme une crise persistant assez longtemps ou se répétant suffisamment pour que la récupération entre les crises ne se produise pas (4). Là encore la durée n'est pas précisée.

En 1993, les recommandations de l'America's Working Group on Status Epilepticus admettent une durée de crise supérieure ou égale à 30 minutes, en raison de données expérimentales chez l'animal qui montrent des dommages neuronaux au-delà de cette durée (5). Cependant cette définition n'est pas compatible avec la pratique clinique, car un traitement est en général nécessaire avant ce seuil de 30 minutes, le pronostic des patients étant aggravé en cas de retard de traitement.

En 1999, un nouveau paradigme est proposé afin de dépasser le fossé existant entre la réalité clinique quotidienne d'une pathologie dont la gravité est corrélée à la précocité du traitement, et la compréhension encore très limitée de la physiopathologie de l'état de mal épileptique. Lowenstein et al. décrivent ainsi une définition mécanistique et une définition opérationnelle de l'état de mal épileptique généralisé tonico-clonique :

- la définition opérationnelle de l'état de mal épileptique est une crise épileptique d'une durée supérieure ou égale à 5 minutes, ou la répétition d'au moins deux crises distinctes sans complet retour à la conscience ;
- la définition mécanistique considère l'état de mal épileptique comme une maladie dans laquelle il y a un échec des facteurs responsables habituellement de l'arrêt des crises (2).

Ainsi, on considère qu'un état de mal épileptique tonico-clonique généralisé correspond à une activité critique clinique et/ou électroencéphalographique  $\geq 5$  min, ou à une activité critique récurrente sans retour à un état de conscience normal entre les crises.

## 1.2. Définition et classification de l'International League Against Epilepsy de 2015

### 1.2.1. Définition de l'état de mal et dimensions opérationnelles

En 2015, l'ILAE publie une nouvelle définition et classification de l'état de mal épileptique, dont le but est d'englober tous les types d'états de mal épileptique en prenant en compte les connaissances physiopathologiques les plus récentes ainsi que la nécessité à la fois de permettre une application clinique directe et des décisions thérapeutiques en urgence, mais aussi de mener des études épidémiologiques et cliniques (1).

Cette définition s'appuie sur l'existence de deux étapes clés dans le déroulement d'un état de mal épileptique : un temps opérationnel t1 à partir duquel la crise, anormalement prolongée, ne s'arrêtera pas sans traitement antiépileptique, et un temps opérationnel t2 à partir duquel le risque de lésion neuronale excitotoxique devient important, justifiant une intensification thérapeutique pour prévenir les séquelles à long terme (6). Les temps t1 et t2 sont voués à être réévalués selon les avancées de la recherche sur les différents types d'état de mal épileptique.

Pour l'état de mal tonico-clonique généralisé, le temps t1 a été établi à 5 minutes, et le temps t2 à 30 minutes. Concernant les autres types d'état de mal, les données sont limitées pour l'état de mal partiel (7), et quasi nulles concernant l'état de mal absence. De plus, le risque de lésion neuronale et ses conséquences dépendent de la localisation du foyer épileptique et d'autres facteurs incluant l'étiologie, l'âge et l'intensité de l'état de mal. Les délais t1 et t2 retenus pour chaque type d'état de mal sont indiqués dans le tableau suivant :

Type d'EME	Délai opérationnel t1	Délai opérationnel t2
<b>EME tonico-clonique</b>	5 min	30 min
<b>EME focal avec conscience altérée</b>	10 min	>60 min
<b>EME absence</b>	10-15min (données limitées)	Inconnu

Délai t1 : un traitement urgent de l'EME doit être débuté ; Délai t2 : des conséquences à long-terme de l'EME sont à craindre. D'après E. Trinka et al., Epilepsia, 2015 (1)

### 1.2.2. Classification des états de mal épileptiques

On distingue les états de mal épileptiques avec symptômes moteurs au premier plan, et ceux sans symptômes moteurs au premier plan. L'ILAE propose la classification suivante :

EME avec symptômes moteurs au premier plan	EME sans symptômes moteurs au premier plan
<ul style="list-style-type: none"><li>▶ <b>EME convulsif</b><ul style="list-style-type: none"><li>● Généralisé</li><li>● Début focal secondairement généralisé</li><li>● début indéterminé focal ou généralisé</li></ul></li><li>▶ <b>EME myoclonique</b><ul style="list-style-type: none"><li>● avec coma</li><li>● sans coma</li></ul></li><li>▶ <b>EME moteur focal</b><ul style="list-style-type: none"><li>● Crises focales motrices répétées (jacksoniennes)</li><li>● Epilepsie partielle continue</li><li>● EME adversif</li><li>● EME oculoclonique</li><li>● Parésie ictale</li></ul></li><li>▶ <b>Etat de mal tonique</b></li><li>▶ <b>EME hyperkinétique</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ <b>EME non convulsif avec coma (incluant l'EME larvé)</b></li><li>▶ <b>EME non convulsif sans coma</b><ul style="list-style-type: none"><li>● <u>Généralisé</u> :<ul style="list-style-type: none"><li>- EME absence typique</li><li>- EME absence atypique</li><li>- EME absence myoclonique</li></ul></li><li>● <u>Focal</u> :<ul style="list-style-type: none"><li>- sans altération de la conscience</li><li>- état de mal aphasique</li><li>- avec altération de la conscience</li></ul></li><li>● <u>Caractère focal ou généralisé inconnu</u> :<ul style="list-style-type: none"><li>- état de mal autonome</li></ul></li></ul></li></ul>

Les EME les plus graves sont les EME convulsifs généralisés et les EME larvés. L'EME larvé (« subtle status epilepticus » en anglais) correspond à l'évolution défavorable d'un EME tonico-clonique généralisé non ou insuffisamment traité, avec atténuation voire disparition des manifestations motrices alors que le patient est comateux et que l'EME électrique persiste (8). Il s'agit d'une entité rare dont le diagnostic nécessite le recours à l'électroencéphalogramme (EEG).

### 1.2.3. Notion d'état de mal réfractaire et super réfractaire

La définition du caractère réfractaire ou supra réfractaire d'un EME repose sur sa résistance au traitement antiépileptique administré. La stratégie thérapeutique dans les EME comporte trois paliers : les traitements de première ligne (benzodiazépines), de seconde ligne (antiépileptique de longue durée d'action) et de troisième ligne (médicaments anesthésiques).

L'état de mal épileptique réfractaire est défini par la persistance de l'EME clinique ou électroencéphalographique malgré un traitement de première ligne et de deuxième ligne bien conduits (9). Les dernières recommandations françaises sur la prise en charge de l'état de mal épileptique insistent sur l'importance de la posologie utilisée mais aussi d'un délai suffisant après avoir débuté le traitement avant de conclure à l'inefficacité des deux premières lignes d'antiépileptiques (10). Par ailleurs, le diagnostic d'EME réfractaire ne peut pas être porté devant la seule persistance d'un coma avec disparition de toute manifestation motrice (un EEG étant alors nécessaire pour retenir le diagnostic d'EME), ou de crises itératives avec reprise de la conscience en inter critique (10).

L'état de mal épileptique super réfractaire est défini par la persistance ou la récurrence de l'état de mal après au moins 24h d'un traitement de troisième ligne (cette définition inclut les cas où la récurrence d'EME survient lors de la décroissance du traitement anesthésique après ce délai de 24h) (11).

## 2. Physiopathologie

Les données sur la physiopathologie de l'état de mal épileptique reposent sur les informations fournies par les modèles animaux d'EME.

### 2.1. Mécanismes en jeu dans l'état de mal épileptique

L'état de mal épileptique peut être considéré comme une maladie résultant soit de l'échec des mécanismes permettant l'arrêt des crises, soit de l'installation de mécanismes qui conduisent à des crises anormalement prolongées (12). Il peut également être considéré comme un échec de la transition de l'état critique à l'état post critique. Sur les modèles animaux, l'activité épileptique devient auto-entretenu à partir de 30 minutes (13). En d'autres termes, l'activité critique prolongée finit par épuiser les mécanismes d'arrêt des crises et/ou promeut des mécanismes pro-épileptogènes. Selon une review de Chen et al (14), lorsque les crises se produisent :

- Les premières secondes sont dominées par les conséquences de la phosphorylation des protéines : ouverture/fermeture de canaux, relargage de neurotransmetteurs et neuromodulateurs, désensibilisation des récepteurs.

- Les secondes à minutes qui suivent sont le moment du « receptor trafficking » (15):
  - endocytose des GABA<sub>A</sub>-récepteurs synaptiques (qui ont un rôle inhibiteur) et redistribution dans les zones extra synaptiques (pouvant diminuer l'efficacité des traitements par benzodiazépines (16),(17)) ;
  - augmentation des sous-unités des récepteurs NMDA et AMPA (qui ont un rôle excitateur) au niveau des synapses.
  
- Dans les minutes à heures suivant le début de l'état de mal épileptique, on assiste à des changements au niveau des neuropeptides, petits peptides stockés dans des vésicules au niveau des interneurons, et libérés lors de décharges à haute fréquence. Ils exercent des fonctions de neuromodulation, pour la plupart au niveau de récepteurs couplés à la protéine G, modifiant ainsi le relargage de neurotransmetteurs ou les effets de l'activation de récepteurs post-synaptiques (18). Les changements observés lors de l'état de mal épileptique sont souvent inadaptés avec majoration des peptides pro-convulsivants (substance P et neurokinine B) et diminution des anticonvulsivants (dynorphine, galanine, somatostatine, et neuropeptide Y).
  
- Dans les heures/jours/semaines qui suivent, des changements à long terme se produisent dans l'expression des gènes (modifications génétiques et épigénétiques), dont les mécanismes et implications sont encore mal connus. On peut noter néanmoins que l'étude des modèles animaux d'état de mal épileptique a montré des altérations dans l'expression de gènes (notamment via le facteur de transcription REST (19)), dans la méthylation de l'ADN (20), et dans la régulation des microARN (21), qui pourraient contribuer à une diminution du seuil épileptogène et à une épileptogénèse ultérieure (22). A titre d'exemple, on peut citer les gènes de la famille des récepteurs P2X (canaux ioniques ATP-dépendants, contribuant à la transmission neuronale et gliale), dont l'expression est perturbée au niveau de l'hippocampe dans les suites d'un EME (23).

## 2.2. Mécanismes de l'état de mal épileptique réfractaire/super réfractaire

L'existence d'un EME super réfractaire indique potentiellement que dans certains cas, l'état post critique n'existe pas en tant qu'état stable, et par conséquent lorsque l'anesthésie est retirée le cerveau retourne à son état critique. Selon Walker (12), il existe deux raisons possibles :

- la présence d'un processus inflammatoire ou infectieux entretient le phénomène (il faut donc traiter la cause) : exemple des encéphalites auto-immunes ;
- la cause sous-jacente et/ou l'EME ont conduit à des lésions cérébrales qui rendent l'état post critique intrinsèquement instable. Ce processus pourrait être lié aux changements tels que la mort neuronale (en particulier d'interneurones), l'inflammation, la rupture de la barrière hémato-encéphalique, l'altération de la connectivité des réseaux, de l'expression de récepteurs/canaux ioniques, du relargage de neurotransmetteurs. On peut citer notamment l'internalisation de sous-unités synaptiques des récepteurs du GABA<sub>A</sub> (diminuant l'efficacité des benzodiazépines)(24)(16)(17), l'activation des récepteurs NMDA du glutamate, l'altération des récepteurs AMPA qui deviennent perméables au calcium (avec accumulation intra cellulaire de calcium et mort neuronale) (25).

### 2.3. Conséquences de l'état de mal épileptique

L'état de mal tonico-clonique généralisé est le seul entraînant un risque vital dès les premières heures en raison de ses effets systémiques. Par ailleurs, l'activité épileptique prolongée peut entraîner des lésions neuronales prédominant sur les hippocampes, à l'origine de troubles mnésiques et d'une épilepsie séquellaires.

#### 2.3.1. Conséquences systémiques

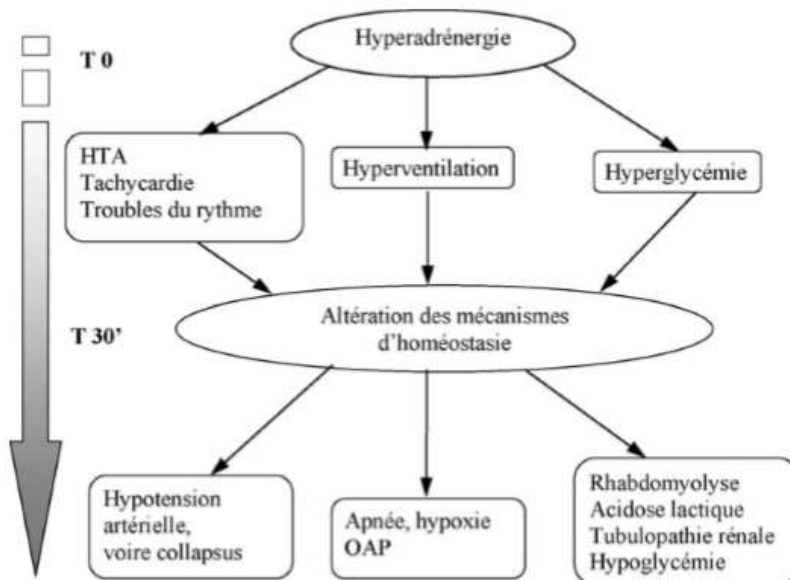
Les conséquences systémiques de l'EME peuvent être divisées en deux phases différentes (26) :

- Lors de la première phase, durant les 30 premières minutes, la demande cérébrale métabolique accrue causée par la décharge neuronale continue entraîne une augmentation du débit sanguin cérébral, et une hyperadrénergic. Cela se traduit par une hypertension artérielle, une hyperglycémie, des sueurs, une hyperthermie, une hypersalivation, et la survenue possible de troubles du rythme cardiaque.
- La deuxième phase, survenant après environ 30 minutes de crises, est caractérisée par l'échec des mécanismes d'autorégulation cérébrale, avec une baisse du débit sanguin cérébral, une augmentation de la pression intracrânienne, et une hypotension systémique. L'apport en



oxygène au niveau cérébral n'est alors plus suffisant, et cela va entraîner une dépression de l'activité électrique corticale et musculaire (27), (28).

Ces phénomènes sont résumés dans la figure suivante (28) :



### Conséquences systémiques de l'EME, d'après Engrand et al. (28)

L'évolution naturelle d'un état de mal épileptique persistant mène au décès en l'absence de traitement.

On peut également citer les complications musculo-squelettiques de l'EME, moins menaçantes pour le pronostic vital mais parfois sévères (fractures des os longs, luxation postérieure de l'épaule (29), et rhabdomyolyse pouvant se compliquer d'insuffisance rénale aiguë).

#### 2.3.2. *Mort neuronale*

Les neurones hippocampiques semblent être les plus concernés par la mort neuronale induite par l'EME, en particulier les régions CA1, CA3, et le hile d'après les modèles animaux (12) (30), (31), (32). Une perte neuronale dans la région CA1 de l'hippocampe a été retrouvée sur les études anatomopathologiques faites chez des humains décédés d'état de mal épileptique convulsif. Ces études ont également démontré une perte neuronale variable au

niveau du thalamus, du cervelet, du noyau caudé, et dans les couches moyennes du cortex (33).

Outre le fait que les conséquences systémiques de l'EME prolongé telles que l'hypoxie, l'acidose, et l'hypotension artérielle peuvent contribuer à la mort neuronale, d'autres mécanismes sont impliqués, notamment l'accumulation de calcium intracellulaire (34) et de dérivés réactifs de l'oxygène, ainsi qu'une dysfonction mitochondriale (35).

En effet, le relargage excessif de glutamate et l'activation des récepteurs NMDA survenant lors de l'EME génèrent un influx intracellulaire de calcium (36), qui va s'accumuler de façon exagérée dans les mitochondries et induire une dépolarisation de leur membrane, avec pour conséquence une baisse de production d'ATP et un insuffisance énergétique, entraînant la mort cellulaire (35). Par ailleurs, l'accumulation intra-mitochondriale de calcium provoque l'augmentation de dérivés réactifs de l'oxygène dans la mitochondrie (37). L'excès de calcium et de dérivés réactifs de l'oxygène va favoriser l'ouverture du mPTP (mitochondrial permeability transition pore), qui est perméable à des protéines pro-apoptotiques comme le cytochrome c (38). Il est à noter que lors des crises d'épilepsie, les dérivés réactifs de l'oxygène peuvent aussi être d'origine extra-mitochondriale, et être produits par la NADPH oxydase NMDA-récepteur dépendante et calcium indépendante (39) (40).

### 2.3.3. *Epileptogénèse*

Une épilepsie du lobe temporal peut survenir dans les suites d'un EME. Hesdorffer et al. estiment à 41% le risque de crise non provoquée à 10 ans d'un épisode de crises aiguës symptomatiques avec EME, versus 13% en l'absence d'EME (à noter que dans cette étude les EME sont définis par une durée supérieure ou égale à 30 minutes) (41). Comme indiqué dans la revue de Chen et Wasterlain (14), le processus d'épileptogénèse induit par l'état de mal épileptique a été observé sur différents modèles animaux d'EME, notamment chez le rat avec le modèle d'EME induit par acide kaïnique (42), et le modèle d'EME induit par la pilocarpine (43). La survenue d'une épilepsie post-EME était influencée par le type de modèle et l'âge de l'animal (44). Chez l'humain, les données sont rares, probablement du fait de la difficulté de dissocier les séquelles liées à l'étiologie et celles liées à l'EME lui-même. Un cas d'épilepsie temporale secondaire à un EME post-intoxication à l'acide domoïque a été décrit, avec des lésions hippocampiques bilatérales observées lors de l'autopsie (45).

Différents mécanismes menant à l'épileptogénèse ont été évoqués, et demeurent débattus : la perte en interneurons GABAergiques (46),(47) ; la réorganisation des réseaux neuronaux

avec le développement de fibres nerveuses excitatrices (« sprouting ») (48),(49),(50),(51) ; une rupture de la barrière hémato-encéphalique (52) ; et une modification dans l'expression de gènes comme évoqué précédemment (paragraphe 2.1).

### 3. Epidémiologie, étiologies et pronostic

#### 3.1. Epidémiologie

Selon les études, l'incidence annuelle de l'EME est estimée de 6 à 41 cas pour 100 000 habitants (53),(54),(55),(56),(9). Il s'agit de la deuxième urgence neurologique la plus fréquente après l'AVC. En terme d'âge, la distribution est bimodale avec un pic de fréquence dans l'enfance et l'autre au-delà de 60 ans. L'incidence est plus élevée chez les hommes, avec un sex ratio de 2 pour 1 dans certaines études (9).

Les études prospectives évaluent le taux d'états de mal réfractaires de 20 à 33% (57), (58), (59),(60) alors que dans les études rétrospectives, le taux d'EME réfractaires s'élève jusqu'à 43% (61), (62). Les données concernant les EME super réfractaires sont rares et leur incidence réelle n'est pas connue. Les publications rapportent des taux allant de 4% (60) à 26% (60,63) des EME. Ces estimations varient selon que les études, essentiellement rétrospectives, concernent tous les EME ou uniquement les convulsifs. On estime grossièrement, sur la base de ces données limitées, le taux d'EME super réfractaires à environ 5 à 15% des EME (9,11,64).

#### 3.2. Etiologies des EME

D'un point de vue étiologique, les causes d'EME sont réparties en différentes catégories selon l'ILAE (1) :

- Les EME symptomatiques, c'est-à-dire de cause connue, comprenant :

- Les causes aiguës (ex : AVC à la phase aiguë, encéphalite, mais aussi sevrage en traitement antiépileptique...)
- Les causes chroniques non évolutives/séquellaires (ex : post-traumatiques, séquelles vasculaires)
- Les pathologies progressives (ex : tumeur cérébrale, démences, épilepsies myocloniques progressives...)

- Les EME cryptogéniques (de cause inconnue).

Environ la moitié des patients présentant un EME sont épileptiques (54),(55),(65). Les étiologies d'EME les plus fréquentes chez l'adulte sont un taux bas de médicaments antiépileptiques, les séquelles de lésion cérébrale, et les AVC aigus (inférieurs à sept jours) (66). Les principales causes d'EME sont résumées dans le tableau ci-après :

**Les différentes causes d'état de mal épileptique, d'après Pichler et Hocker (9):**

<b>Causes aiguës</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ AVC ischémique ou hémorragique</li> <li>▶ Anomalies métaboliques <ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles hydroélectrolytiques</li> <li>• Hypoglycémie</li> <li>• Urémie</li> <li>• Insuffisance hépatique fulminante</li> </ul> </li> <li>▶ Lésion anoxo-ischémique</li> <li>▶ Sepsis</li> <li>▶ Traumatisme cérébral aigu</li> <li>▶ Tumeur cérébrale</li> <li>▶ Causes médicamenteuses/toxiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxicité aiguë médicamenteuse</li> <li>• Sevrage de l'alcool / d'une benzodiazépine / baclofène / barbituriques</li> <li>• Bas niveau de traitement antiépileptique</li> </ul> </li> <li>▶ Infection du système nerveux central</li> <li>▶ Encéphalopathie hypertensive</li> <li>▶ Encéphalite auto-immune (paranéoplasique ou non)</li> </ul>
<b>Causes chroniques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Syndromes épileptiques évolutifs (exemple : syndrome de Lennox-Gastaut)</li> <li>▶ Malformations congénitales, dysplasies corticales</li> <li>▶ Encéphalomalacie dûe à des séquelles structurales du système nerveux central (exemple : séquelle d'AVC/ trauma/ neurochirurgie)</li> <li>▶ Troubles neurodégénératifs (exemple : maladie d'Alzheimer, angiopathie amyloïde...)</li> </ul>

Alvarez et al. ont proposé un algorithme (Status Epilepticus Etiology Identification Tool) afin de guider le bilan étiologique de l'EME, primordial pour guider au mieux le traitement de celui-ci (67).

**3.3. Pronostic**

L'état de mal épileptique est une pathologie grave, associée à une mortalité allant de 9.2% à 39% selon les études (56),(68),(69), et à de possibles séquelles neurologiques. La responsabilité de l'état de mal dans la survenue des séquelles est très difficile à isoler du déficit neurologique en rapport avec la lésion neurologique causale. Cependant, dans les états de mal de novo super réfractaires, sans lésion structurelle sous-jacente (par exemple dans certaines encéphalites auto immunes), des séquelles à type d'épilepsie pharmaco-résistante et de troubles cognitivo-comportementaux peuvent survenir après un EME très prolongé ; une atteinte bi hippocampique a par ailleurs pu être mise en évidence à l'imagerie au cours et dans les suites de certains EME très prolongés (œdème puis atrophie corticale (70) (71)), corroborée par les données d'anatomo-pathologie chez un patient (45).

### 3.3.1. Mortalité associée aux EME

Comme mentionné ci-dessus, la mortalité est selon les études de 9.2% à 39% (56),(68),(69). L'écart important entre les études dépend en grande partie de l'inclusion dans les cohortes étudiées des états de mal post anoxiques, associés à un pronostic neurologique effroyable et à une forte mortalité. La mortalité associée aux EME réfractaires est estimée à 23-48% lorsque les EME post anoxiques sont exclus ; ces données reposent sur des études incluant à la fois des EME convulsifs, non convulsifs avec coma, et non convulsifs sans coma dans certaines publications comme celle de Holtkamp et al. (9) (61,63,64,72–75).

Les causes de mortalité au cours d'un EME sont, par ordre décroissant :

- son étiologie, le patient décédant en raison de la maladie sous-jacente et non de son état de mal directement ;
- les complications de réanimation, proportionnelles à la durée du séjour en réanimation, et donc aussi liées au caractère super réfractaire de l'EME ;
- un état de mal super réfractaire prolongé non maîtrisable (c'est-à-dire récidivant en permanence au sevrage des sédatifs), ou avec des conséquences cérébrales majeures (atrophie cérébrale à l'IRM), débouchant sur un arrêt des soins. Cette dernière catégorie recoupe la première, puisque c'est en grande partie la cause de l'EME qui lui confère ce caractère totalement réfractaire aux thérapeutiques. Cette catégorie d'EME, survenant souvent chez des patients non épileptiques et pour laquelle une étiologie auto-immune est suspectée, est connue sous le terme NORSE (New Onset Refractory Seizures), ou FIRES (Febrile infection-related epilepsy syndrome) (76).

La mortalité augmente chez les patients âgés : dans l'étude de Dham et. al (56), elle est inférieure à 10% avant 50 ans puis augmente progressivement avec l'âge pour atteindre environ 20% au-delà de 80 ans.

### 3.3.2. Devenir des patients et facteurs pronostiques

Les données concernant les facteurs pronostiques sont relativement hétérogènes, dépendant du caractère prospectif ou rétrospectif des études, du type d'EME étudié (généralisé/partiel, convulsif ou non), de l'exclusion ou non des EME post anoxiques, mais aussi du critère de jugement considéré : mortalité et/ou pronostic fonctionnel, évalué le plus souvent par le Glasgow Outcome Scale ou par le score de Rankin modifié à 3 mois (cf. annexe).

Les principaux facteurs pronostiques décrits comme associés à une évolution péjorative sont les suivants :

- L'âge élevé, associé à un mauvais pronostic fonctionnel et à une mortalité plus importante (58),(77),(78) ;
- Les étiologies aiguës d'EME, associées à un mauvais pronostic, en particulier les étiologies dites potentiellement fatales (77), de même que l'EME post anoxique (mortalité proche de 100%). A l'inverse, un antécédent d'épilepsie est un facteur de bon pronostic (78) ;
- L'altération de la conscience à la phase initiale de l'EME (avant l'administration de traitement), notamment les EME non convulsifs avec coma (78) ;
- La présence de signes de localisation à l'arrivée du patient (58) ;
- La durée maximale des crises ( $\geq 1$  heure) (58,78).

Par ailleurs, d'autres facteurs de mauvais pronostic, dont la valeur précise n'est pas claire en raison de données moins complètes, sont évoqués (78), (79) :

- La présence de décharges périodiques épileptiformes ou de burst suppression à l'EEG, pendant ou après l'EME (80),(81) ;
- Un délai prolongé entre le début de l'EME et le traitement initial ;

- Les complications survenant lors de la prise en charge de l'EME : hypotension nécessitant le recours à des traitements vasopresseurs, défaillance respiratoire et infections.
- Une albuminémie basse à la phase initiale de l'EME, associée à la survenue d'EME réfractaire et à une mortalité plus élevée dans une étude prospective, après ajustement sur le Status Epilepticus Severity Score (STESS, cf. description au paragraphe 3.3.3.) et d'autres facteurs tels que l'existence d'une tumeur ou la survenue d'une infection (82).
- Le taux élevé de procalcitonine à la phase initiale de l'EME (77).

Les facteurs prédictifs d'évolution vers un EME réfractaire ont été étudiés dans plusieurs cohortes rétrospectives. Dans l'étude de Sutter et al portant sur des EME convulsifs et non convulsifs, une étiologie aiguë d'EME, un état comateux/stuporeux et un taux d'albumine < 35 g/L à la phase initiale de l'EME sont des paramètres indépendants d'évolution vers un EME réfractaire (83). L'étude de Delaj et al. retrouve comme facteur de risque l'altération de la conscience et un âge  $\geq 65$  ans, et comme facteur « protecteur » une étiologie « séquellaire » (« remote symptomatic ») (60). Les données prospectives de Novy et al. retiennent également l'altération de la conscience, mais aussi la survenue *de novo* de l'EME (57).

Concernant l'évolution propre des EME réfractaires, les données concernant les facteurs pronostiques sont là aussi hétérogènes, d'une part en raison de définitions parfois variables (certaines études définissent l'EME réfractaire sur une durée  $\geq 60$  minutes), et d'autre part en raison de la disparité des populations étudiées (prise en compte ou non des EME post anoxiques, étude exclusivement sur des services de réanimation ou non, proportion d'EME convulsifs ou non, etc.).

Il est important de noter que la majorité des études incluent des états de mal tonico-cloniques généralisés et des états de mal partiels. En France, le recours à l'anesthésie générale dans les EME partiels réfractaires est rare, le rapport bénéfice/risque de l'anesthésie générale étant considéré comme défavorable (10) ; ces états de mal sont traités par une succession d'antiépileptiques par voie orale ou intraveineuse, sans recours à l'anesthésie générale. En l'absence d'essais cliniques et de recommandations d'experts, l'attitude thérapeutique est variable selon les pays, et le recours à l'anesthésie générale peut être précoce.

Selon l'étude rétrospective de Hocker et al., la durée prolongée de l'anesthésie générale et la survenue de pneumonies ou d'arythmies sévères sont associées à un mauvais pronostic fonctionnel, la ventilation mécanique prolongée étant elle associée à une mortalité accrue (exclusion des EME absences, partiels simples et post anoxiques) (75). Selon Sutter et al., dans une étude rétrospective sur 111 EME réfractaires de tous types (partiels, généralisés, convulsivants et non convulsivants), les étiologies post anoxiques et liées à une tumeur cérébrale sont associées de façon indépendante à une surmortalité, de même que la durée de l'EME et la présentation d'EME non convulsif dans le coma ; en revanche il n'y a pas d'influence liée au traitement anesthésique, à la ventilation mécanique, ou au développement d'infections (84) ; la proportion d'EME convulsifs généralisés réfractaires n'est que de 9% dans cette étude.

Plus récemment, plusieurs études rétrospectives se sont penchées sur la question de l'impact des traitements lourds auxquels sont exposés les patients atteints d'EME réfractaires, à l'instar de Sutter et al. qui s'interrogent sur le rapport bénéfice/risque des médicaments anesthésiques dans la prise en charge de l'EME : sont-ils vraiment salvateurs, ou surtout pourvoyeurs de risques iatrogènes (63) ? En effet, ils décrivent un taux d'infections plus élevé et un risque relatif de mortalité de 2.9 chez les patients traités par agents anesthésiques, après ajustement sur la durée et sévérité de l'EME, les comorbidités et les autres traitements antiépileptiques administrés. Il faut préciser que leur population de patients traités par agents anesthésiques ne comporte que 16% d'EME convulsifs généralisés, les principaux types d'EME étant des EME non convulsifs avec coma (46%), et des EME partiels simples, complexes, ou EME absences (38%). Marchi et al. rapportent une surmortalité, un plus grand nombre d'infections, une durée d'hospitalisation plus longue et un moins bon pronostic fonctionnel chez les patients traités par anesthésie générale pour EME, après ajustement sur les facteurs confondants potentiels tels que l'étiologie sous-jacente et les comorbidités ; ces différences étant plus marquées pour les EME autres que convulsifs généralisés et les EME non convulsifs avec coma (85). D'autres études décrivent des résultats concordants (63,86). Les EME partiels étant inclus dans ces différents travaux, l'impact néfaste des sédations est certainement plus marqué chez ces patients évoluant en règle plus favorablement que les EME généralisés sur le plan neurologique et vital. Cependant, il faut noter que la décision clinique d'administration de traitements anesthésiants pourrait être le reflet d'une gravité plus importante de l'EME chez les patients concernés, qui pourrait ne pas être mise en évidence par les analyses multivariées ajustées sur les comorbidités (87,88).



### 3.3.3. Méthodes d'évaluation pronostiques

Afin d'évaluer le pronostic individuel des patients pris en charge pour EME et d'adapter la prise en charge thérapeutique en conséquence, des scores ont été proposés.

Rossetti et al. ont ainsi établi le score STESS (Status Epilepticus Severity Score,) (89), afin de prédire le risque de mortalité avant l'initiation d'un traitement pour EME. Un STESS <2 est associé de façon significative à la survie et au retour à l'état clinique antérieur, et un STESS  $\geq 3$  (STESS-3) est associé à un risque d'évolution défavorable. Le score STESS est détaillé ci-dessous :

Status Epilepticus Severity Score, d'après Rossetti et al. (89)		
Item clinique	Description	Score
<b>Etat de conscience initial (avant traitement)</b>	Alerte ou somnolent/confus	0
	Stuporeux ou comateux	1
<b>Type de crise à la phase initiale</b>	Simple partielle, complexe, épilepsie myoclonique, ou absence	0
	Convulsive généralisée	1
	EME non convulsif avec coma	2
<b>Age</b>	<65 ans	0
	$\geq 65$ ans	2
<b>Antécédent de crise d'épilepsie</b>	Oui	0
	Non	1
<b>TOTAL</b>		<b>0-6</b>

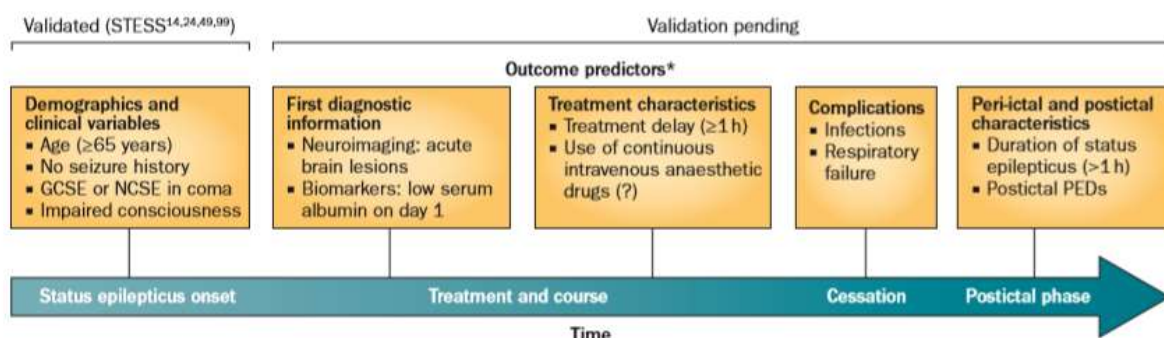
L'étude de cohorte de Sutter et al. visant à valider le STESS retrouve de bonnes performances du score, avec une bonne valeur prédictive négative, mais une valeur prédictive positive relativement basse, indiquant une plus grande capacité à identifier les patients survivants que les non-survivants ; dans cette étude, le seuil du score associé au mauvais pronostic est un STESS  $\geq 4$  (STESS-4 au lieu de STESS -3) (90).

Leitinger et al. ont développé un autre score, l'EMSE (Epidemiology-based Mortality score in Status Epilepticus, mets le score ici), visant également à prédire le risque de décès des patients admis pour EME, basé sur les données épidémiologiques (âge, étiologie, et comorbidités) et sur les données EEG. L'étiologie est cotée de 2 à 65 points (le score le plus élevé correspondant à l'anoxie cérébrale) ; l'âge de 1 à 10 points (le score le plus élevé correspondant à un âge > 80 ans) ; le pattern EEG de 0 (absence d'anomalie significative) à

60 points (tracé de burst suppression spontané) ; enfin, chaque comorbidité est cotée sur une échelle de 10 à 60 points. Plus le score est élevé, plus le risque de décès est important. Les auteurs ont évalué leur score sur les données rétrospectives de 92 patients admis pour EME (exclusion des patients avec hypoxie), et ont retrouvé de meilleures performances pour prédire la mortalité individuelle qu'avec le STESS (que ce soit avec STESS- 3 ou le STESS-4), avec une prédiction correcte dans près de 90% des cas avec un seuil  $\geq 64$  points (91).

Dans une étude prospective récente réalisée sur 162 cas d'EME, comparant les 2 scores (STESS-3 et -4 et score EMSE  $\geq 64$ ), l'EMSE est plus performant pour prédire la mortalité mais aussi la morbidité (évaluée sur le score de Rankin) à 30 jours. Aucun de ces deux scores n'est performant pour prédire l'évolution en EME réfractaire (valeur prédictive négative élevée mais valeur prédictive positive basse) (59), mais il faut rappeler qu'ils ont été développés initialement pour prédire le risque de mortalité.

Sutter et al. soulignent l'importance de développer un outil d'évaluation pronostique qui prend en compte les données évolutives et paracliniques des patients pris en charge pour un EME. Ainsi, ils proposent d'inclure dans un algorithme prédisant la mortalité, outre les données initiales relatives à l'EME décrites par le STESS, des données de neuro-imagerie, de biologie (albuminémie initiale), de thérapeutique (délai de traitement, recours à un traitement anesthésique), d'évolution neurologique (durée de l'EME, données EEG) et systémique (complications infectieuses et respiratoires) (78), comme le montre le schéma suivant d'après Sutter et al. :



**Figure 2** | An algorithm for assessment of outcome predictors over the course of SE. \*Predictors with published measures of their association with death. Abbreviations: GCSE, generalized convulsive SE; NCSE, nonconvulsive SE; PED, periodic epileptiform discharge; SE, status epilepticus; STESS, Status Epilepticus Severity Score.

Cet algorithme n'a pas encore été validé par une étude dédiée.

Plus récemment, Gao et al. ont proposé un score afin d'évaluer le pronostic fonctionnel des EME, appelé le END-IT score (Encephalitis, Nonconvulsive status epilepticus, Diazepam resistance, Image abnormalities, and Tracheal intubation), basé sur 5 items (encéphalite, évolution vers un EME non convulsif, résistance au diazépam, imagerie, intubation endotrachéale) et coté sur 6 points. Un score  $\geq 3$  a une sensibilité de 83.9% et une spécificité de 68.8% pour prédire un pronostic défavorable à 3 mois (défini par un score de Rankin de 3 à 6) (92). Cependant, il a été fait sur des données rétrospectives et nécessite une validation externe par des études prospectives.

## 4. Prise en charge de l'EME

### 4.1. Les données de la littérature

Compte tenu de la grande hétérogénéité des EME, et de l'urgence de la prise en charge, la réalisation d'études cliniques prospectives de qualité est très difficile. Les données disponibles sont essentiellement rétrospectives. Par ailleurs, les études divergent sur de nombreux points : les définitions de l'EME, les molécules étudiées, les dosages, et les critères de jugement.

Seules les premières lignes de traitement dans les états de mal généralisés ont fait l'objet d'essais thérapeutiques prospectifs randomisés contrôlés que nous détaillerons plus précisément. La première étude randomisée contrôlée a été menée par l'équipe Nord-Américaine dirigée par Treiman en 1998 (93), et a porté sur 570 patients en EME généralisés comparant 4 bras de traitement de première intention : lorazépam, phénobarbital, phénytoïne et phénytoïne + lorazépam ; l'efficacité a été retrouvée équivalente en dehors d'une meilleure efficacité du lorazépam comparé à la phénytoïne seule. Plusieurs réserves majeures existent à propos de cette étude : inclusion d'états de mal épileptiques larvés (dont post anoxiques) avec une durée moyenne de l'état de mal à l'inclusion dans l'étude de 2.8 heures, rendant les résultats non applicables aux états de mal généralisés tonico-cloniques.

Plusieurs études ont porté sur les benzodiazépines en première ligne dans l'EME tonico-clonique généralisé. L'étude randomisée contrôlée en double aveugle menée par Alldredge en 2001 a permis d'établir l'efficacité du lorazépam et du diazépam par rapport au placebo (94), avec une différence d'efficacité non significative entre le lorazépam (59%) et le diazépam (43%) ; le taux d'arrêt des crises convulsives était de 21% dans le groupe placebo. La revue

Cochrane de Prasad et al. rapporte une supériorité du lorazépam par rapport au diazépam en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement (95). En France, le lorazépam n'étant pas disponible (hors ATU), c'est le clonazépam qui est utilisé. Une étude observationnelle menée par Alvarez et al. a retrouvé une supériorité du clonazépam par rapport au lorazépam, cependant le lorazépam était fréquemment administré à des doses sous-optimales (96). Le midazolam en IM a été validé par l'étude RAMPART (Rapid Anticonvulsivant Medication Prior to Arrival Trial) en montrant sa non-infériorité par rapport au lorazépam IV en traitement pré-hospitalier de l'EME convulsif (97). L'essai contrôlé randomisé français SAMU-Keppra mené par Navarro et al. n'a pas retrouvé de bénéfice à l'association lévétiracétam + clonazépam par rapport au clonazépam seul pour le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne pré hospitalier de l'EME convulsif généralisé (98).

Concernant les traitements de deuxième ligne, les données sont moins claires. Une méta-analyse faite par Yasiry et Shorvon a repris les différentes études évaluant les traitements de deuxième ligne administrés aux patients présentant un EME convulsif persistant malgré un traitement par benzodiazépines (99). Les études rapportées dans cette méta analyse sont toutes rétrospectives et observationnelles, en dehors d'une étude pédiatrique (100). Les résultats retrouvent que les traitements les plus efficaces pour stopper cliniquement les convulsions sont le valproate (efficacité de 75.7%, IC<sub>95%</sub> [64.7-84.8%]), suivi du phénobarbital (73.6%, mais avec un IC<sub>95%</sub> plus large à [58.3-84.8%]) et du lévétiracétam (68.5%, IC<sub>95%</sub> [56.2-78.7%]) ; la phénytoïne n'est efficace que dans 50.2% des cas en moyenne (IC<sub>95%</sub> [34.2-66.1%]), potentiellement en raison de variabilités de concentrations plasmatiques liées à la pharmacocinétique non-linéaire de cette molécule. La majorité des études de cette méta analyse ne rapporte pas les taux plasmatiques et cette hypothèse n'a donc pas pu être vérifiée. En terme d'effets indésirables, le lévétiracétam et le valproate sont les mieux tolérés, le phénobarbital étant responsable d'une sédation importante associée à un risque de dépression respiratoire, et la phénytoïne pouvant présenter des complications cardiovasculaires. Les données concernant le lacosamide ont été jugées insuffisantes pour être rapportées. L'ESETT (Established Status Epilepticus Treatment Trial), première grande étude prospective randomisée contrôlée dans les états de mal convulsifs résistants aux benzodiazépines comparant le valproate, le levetiracétam, et la fosphénytoïne, est actuellement en cours (101).

Les traitements de troisième ligne, indiqués en cas de persistance de l'EME après les deux premières lignes de traitement (EME réfractaire), reposent sur des traitements

anesthésiques administrés en continu par voie intraveineuse pour une durée de plusieurs heures, afin d'induire un coma thérapeutique, d'une profondeur variant de la simple suppression des crises à un tracé plat (isoélectrique) sur l'électroencéphalogramme, en passant par le tracé de « burst suppressions » (bouffées suppressives, correspondant à l'alternance de bouffées d'ondes lentes parfois mêlées à des ondes plus rapides et de périodes de dépression majeure de l'activité cérébrale (102)). Aucune étude n'a à ce jour comparé l'efficacité d'une simple dose de charge de traitement anesthésique par rapport à une sédation de plusieurs heures sur le contrôle des EME ; la durée minimale efficace de sédation n'est donc pas connue. Par ailleurs, la profondeur optimale du coma n'a pas non plus fait l'objet d'études comparatives. A côté des barbituriques (penthotal et thiopental), traitement historique des EME réfractaires, d'autres anesthésiques sont utilisés depuis de nombreuses années : midazolam, propofol et plus récemment kétamine. Aucune étude thérapeutique ne permet de connaître l'anesthésique comportant le meilleur rapport bénéfice-risque : là encore les études prospectives randomisées manquent cruellement.

Le seul essai thérapeutique randomisé contrôlé, visant à comparer le propofol aux barbituriques dans la prise en charge d'EME réfractaires (tous types confondus), n'a pas pu être mené à terme faute de recrutement suffisant (seuls 24 patients enrôlés sur les 150 prévus). Cette étude retrouve néanmoins une efficacité semblable entre propofol et barbituriques, une durée de ventilation mécanique plus importante chez les patients traités par barbituriques, et des complications similaires liées à la prise en charge réanimatoire dans les deux groupes (en particulier des infections et hypotensions sévères) (103). Les raisons de cet échec de recrutement sont probablement liées à la relative rareté des EME réfractaires, et à leur caractère d'urgence : ainsi, la plupart des patients éligibles mais non inclus étaient des patients arrivés de nuit ou le week-end, probablement parce que les médecins de garde sont moins impliqués dans les protocoles d'étude, et également parce qu'il est peut-être plus sûr d'utiliser les traitements que l'on maîtrise le mieux en situation de garde.

Les données concernant le traitement des EME réfractaires reposent donc essentiellement sur des données rétrospectives et hétérogènes. La revue systématique de Claassen et al. comparant le pentobarbital, le midazolam et le propofol dans le traitement de l'EME réfractaire (convulsif ou non) ne montre pas d'association entre la molécule choisie, la profondeur de l'anesthésie et la mortalité ; la profondeur de l'anesthésie étant guidée par l'EEG : simple suppression des crises ou suppression de l'activité de fond (tracé de bouffées suppressives ou tracé isoélectrique). Dans cette revue, le groupe traité avec une anesthésie

générale plus lourde (objectif de suppression de l'activité de fond) est moins à risque de récurrence précoce de crise sous traitement anesthésique (survenant après 6h du début du traitement anesthésique), mais plus à risque d'hypotension artérielle ; il n'y a aucune différence sur l'échec immédiat du traitement (défini comme la récurrence de crises dans les 6 premières heures de traitement anesthésique), ou la nécessité de changement de molécule anesthésique afin de mieux contrôler les crises, et sur le risque de crises lors du sevrage de l'anesthésie (72).

Le cas des EME super réfractaires, c'est à dire persistant ou récidivant après la 24<sup>ème</sup> heure de prise en charge, est encore moins bien étudié, et les rares données disponibles correspondent le plus souvent à des séries de cas. Outre le changement de molécule anesthésique, on peut citer comme approches thérapeutiques le recours à des traitements immuno-modulateurs en cas de suspicion d'encéphalite auto-immune, le régime cétoène, ou l'hypothermie thérapeutique (104).

La prise en charge des autres types d'EME, partiels ou non convulsifs, est bien moins claire : les données sont uniquement rétrospectives ou empiriques, et englobent des formes extrêmement variées d'état de mal épileptique. En raison du pronostic moins sévère de ces EME, un traitement moins agressif est généralement préconisé, basé sur les benzodiazépines et les autres molécules antiépileptiques à choisir en fonction de l'étiologie sous-jacente, sans recours rapide aux agents anesthésiques (105).

## 4.2. Les recommandations thérapeutiques

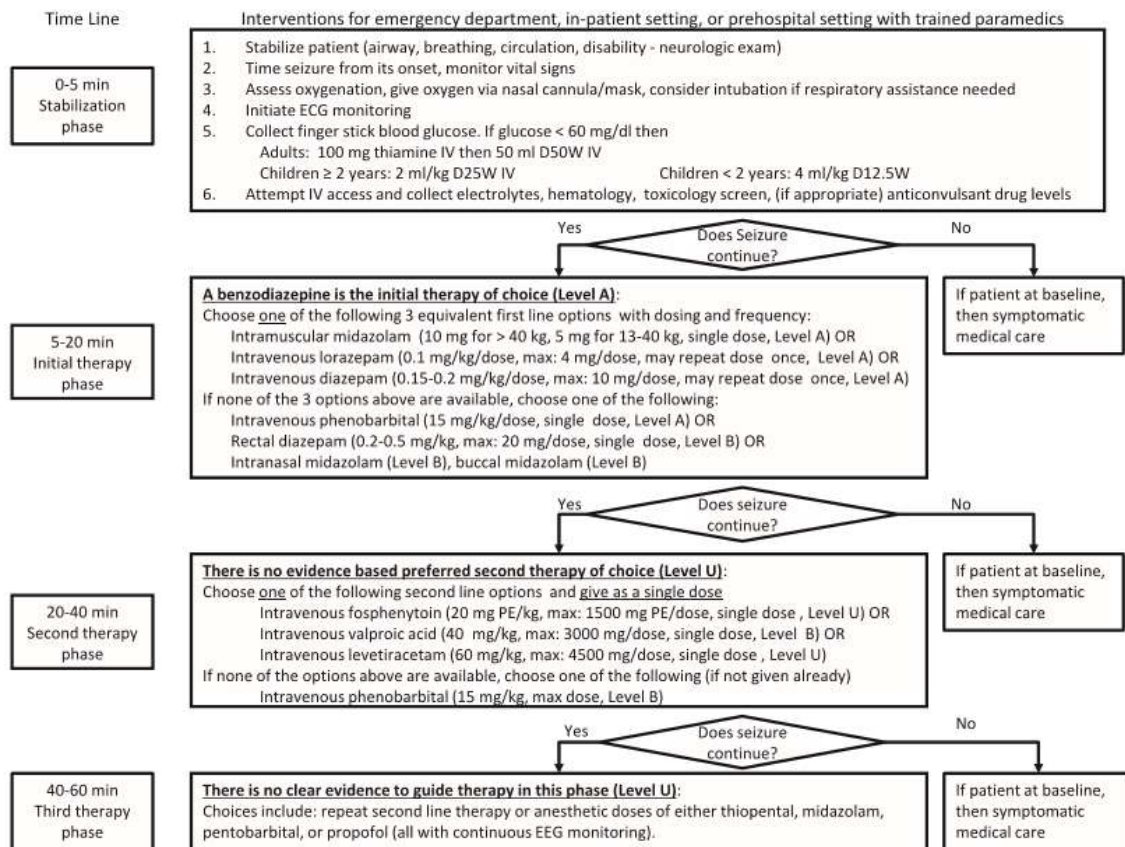
### 4.2.1. Les recommandations internationales

En 2010, l'EFNS (European Federation of Neurological Societies) propose les recommandations suivantes (106) : en cas d'EME généralisé convulsif ou non, un traitement initial par lorazepam IV ou diazepam IV suivi immédiatement de phénytoïne ou fosphénytoïne est préconisé. En cas d'échec, s'il s'agit d'un EME généralisé convulsif (ou d'un EME larvé faisant suite à un EME généralisé convulsif), les auteurs privilégient un recours rapide à l'anesthésie générale, avec un objectif EEG de burst suppression si le propofol ou un barbiturique est employé, ou une suppression électroencéphalographique des crises si le midazolam est utilisé, et ce pendant au moins 24h, en parallèle de l'instauration

d'un traitement de fond antiépileptique. S'il s'agit d'un EME partiel complexe réfractaire, l'essai d'autres molécules antiépileptiques est préconisé, l'anesthésie générale étant jugée trop agressive avec un risque de complications important.

Les recommandations de la Neurocritical Care Society, établies en 2012 (107), portent sur les EME convulsifs et les EME non convulsifs avec coma (correspondant à des EME larvés compliquant un EME convulsif non contrôlé), et préconisent l'utilisation d'une bithérapie associant une benzodiazépine et un traitement antiépileptique de deuxième ligne (fosphénytoïne ou phénytoïne ; valproate en cas d'épilepsie généralisée idiopathique, ou lévétiracétam), même en l'absence de persistance des crises après le traitement par benzodiazépine, pour atteindre rapidement les niveaux thérapeutiques du traitement antiépileptique de longue durée d'action dans le cadre d'un traitement de maintenance. En cas d'EME réfractaire (persistance des crises cliniques ou sur EEG continu), le traitement repose sur l'administration d'un agent antiépileptique de longue durée d'action additionnel en bolus, et, en cas de non contrôle des crises, sur un traitement anesthésique en continu par voie IV (midazolam, propofol ou pentobarbital). Cependant, s'il s'agit d'un EME non convulsif avec coma stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, les auteurs précisent que d'autres traitements anti-épileptiques de 2<sup>ème</sup> ligne en bolus peuvent être essayés avant de recourir à une anesthésie générale. Les auteurs recommandent une titration des anesthésiques afin d'obtenir à l'EEG continu une cessation des crises ou un tracé de burst suppression durant 24 à 48h, avant de débiter un sevrage progressif des sédations.

L'American Epilepsy Society a publié des recommandations en 2016 (108), sur la prise en charge de l'EME convulsif spécifiquement, qui repose sur les 3 même paliers, selon l'algorithme suivant :



On peut noter que pour les EME réfractaires, le choix est possible entre le recours à l'anesthésie générale et la répétition d'un traitement de deuxième ligne, soulignant la problématique du rapport bénéfice risque du passage plus ou moins rapide à l'anesthésie générale.

#### 4.2.2. Les recommandations françaises

Des recommandations françaises ont été émises en 2018 sous l'égide de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) et la Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU) (10). Pour la prise en charge spécifique de l'EME tonico-clonique généralisé, la stratégie thérapeutique repose sur les 3 lignes classiques de traitement :

- Une première ligne par benzodiazépine (de préférence le clonazépam par voie intraveineuse, qui présente une durée d'action prolongée) répétée à 5 minutes en cas de persistance des crises, avec prudence en cas de dépression respiratoire ou chez un sujet fragile/âgé (demi-dose).
- En cas de persistance des convulsions à 5 minutes de la deuxième injection de benzodiazépine, un traitement antiépileptique de deuxième ligne par voie intraveineuse est



recommandé, la molécule devant être choisie en fonction du terrain, de l'étiologie suspectée, et de l'habitude du prescripteur parmi les quatre suivantes :

- le valproate de sodium (contre-indiqué en cas de mitochondriopathie, et à éviter si possible chez les femmes en âge de procréer) ;
- la fosphénytoïne (contre-indiquée en cas de bloc auriculo-ventriculaire et chez les patients ayant une épilepsie généralisée idiopathique) ;
- le phénobarbital (à réserver plutôt aux contre-indications des traitements précédents du fait des troubles de la vigilance) ;
- le lévétiracétam (à réserver plutôt aux contre-indications des traitements précédents du fait du faible niveau de preuve).

● En cas d'EME tonico-clonique généralisé réfractaire, défini par la persistance de convulsions malgré des traitements de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne (à dose optimale et après un délai d'action suffisant de 30 minutes après le début de la perfusion de la deuxième ligne), les auteurs recommandent :

- soit de recourir en troisième ligne à un coma thérapeutique induit par des traitements anesthésiques par voie intraveineuse (propofol, midazolam ou barbituriques), après intubation trachéale en séquence rapide ;

- soit de différer le recours à l'anesthésie générale en administrant un autre antiépileptique de deuxième ligne si l'EME évolue depuis moins de 60 minutes et s'il s'agit d'un patient avec épilepsie connue ne présentant pas de facteur d'agression cérébrale manifeste, ou si le recours à la ventilation mécanique est jugé déraisonnable.

Il est rappelé que les crises sérielles tonico-cloniques généralisées avec confusion inter-critique (mais reprise de conscience), ne doivent pas être confondues avec un EME, même s'il existe un risque d'évolution vers un authentique EME tonico-clonique généralisé justifiant une prise en charge en urgence par des traitements antiépileptiques.

Il est également souligné qu'il est capital de réserver le recours rapide à l'anesthésie générale aux seuls états de mal convulsifs généralisés réfractaires, afin de ne pas « sur-traiter » des patients qui n'en auraient pas besoin, en particulier dans les cas suivants :

- persistance isolée d'un coma (d'autant plus que les traitements administrés tels que les benzodiazépines altèrent la vigilance) ; en effet l'EME larvé est en pratique très

rare et doit être confirmé par un EEG en urgence si la présentation clinique est évocatrice ;

- crises sérielles avec reprise de conscience après deux lignes de traitement ;
- suspicion d'EME psychogènes chez lesquels une escalade thérapeutique serait extrêmement néfaste.

Les indications de recours à l'intubation sont détaillées (cf. tableau ci-dessous), pour différencier les patients en EME réfractaire, justifiant l'intubation pour mettre en route la troisième ligne de traitement, de ceux qui présentent un coma (post critique et/ou secondaire aux thérapeutiques antiépileptiques) qui peut nécessiter une protection des voies aériennes et une sécurisation du transport, auquel cas il est recommandé d'arrêter les sédations à l'arrivée du patient en réanimation afin de faciliter l'évaluation neurologique clinique et électroencéphalographique.

**Indications et non-indications de l'intubation trachéale lors d'un état de mal épileptique tonico-clonique généralisé (EMETCG) :**

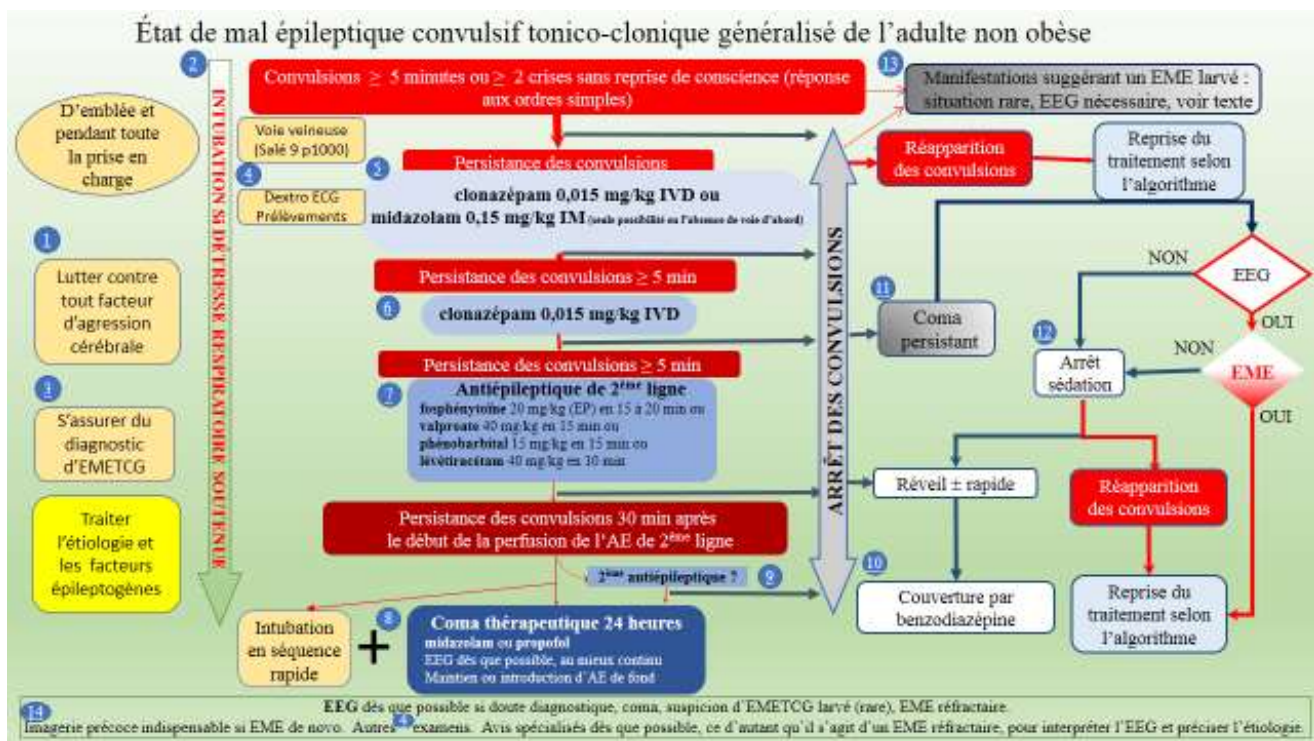
Indications d'intubation et de ventilation mécanique	Quand ne pas recourir à l'intubation et à la ventilation mécanique
Détresse respiratoire aiguë Contexte d'agression cérébrale aiguë sévère <sup>1</sup> EMETCG réfractaire au traitement antiépileptique de deuxième ligne bien conduit Altération de la vigilance malgré l'arrêt des convulsions, avec mauvaise tolérance respiratoire Sécurisation du transport	Crise d'épilepsie TCG avec respiration stertoreuse Traitements antiépileptiques de première ou de deuxième lignes incomplets avec bonne tolérance respiratoire Altération profonde et prolongée de la vigilance malgré l'arrêt des convulsions, avec bonne tolérance respiratoire

En cas d'état de mal réfractaire, il est recommandé de poursuivre le traitement anesthésique pendant au moins 24h suivi d'un sevrage progressif des sédations sur 6h ; la profondeur optimale de la suppression électroencéphalographique (suppression des crises, tracé de burst suppression, tracé isoélectrique) n'est pas établie mais un tracé de suppression des crises voire de burst suppression sous contrôle EEG est proposé.

<sup>1</sup> contexte de traumatisme crânien grave, hémorragie sous-arachnoïdienne, AVC, et toute cause d'HTIC ou de bas débit cérébral aigu.

En cas d'EME tonico-clonique généralisé super réfractaire, il est proposé de reprendre les agents anesthésiques, et de les poursuivre plus de 24h sous contrôle EEG, avec un sevrage plus progressif ; en cas de récurrence ou d'inefficacité, il est proposé de recourir à la kétamine couplée à une benzodiazépine, voire au thiopental, et de discuter le recours à d'autres thérapeutiques (adjonction d'autres antiépileptiques, régime cétogène, immunothérapie).

L'algorithme suivant résume la prise en charge thérapeutique de l'EME tonico-clonique généralisé telle que présentée dans les dernières recommandations françaises :



La prise en charge thérapeutique des autres types d'EME que l'EME tonico-clonique généralisé est moins codifiée. L'accent est mis sur l'importance du diagnostic différentiel et sur la place indispensable de l'EEG dans le diagnostic des EME non convulsifs. Les benzodiazépines peuvent généralement être proposées en 1<sup>ère</sup> ligne ; et le choix du traitement de 2<sup>ème</sup> ligne nécessite un avis neurologique spécialisé et ne revêt pas le degré d'urgence de l'EME tonico-clonique généralisé. Il est précisé que le recours aux agents anesthésiques n'est

envisagé que très rarement car les risques d'une telle approche sont en règle supérieurs au bénéfice escompté.

#### 4.3. L'état de mal épileptique : une fenêtre thérapeutique étroite et complexe

L'enjeu de la prise en charge des états de mal épileptique est de trouver le bon équilibre entre un traitement rapidement efficace et une prise de risque minimum, c'est à dire, comme dans toute la médecine, le meilleur rapport bénéfice/risque.

Pour cela, il est important de déterminer le risque de l'évolution d'un état de mal, sur un plan vital et neurologique. L'état de mal tonico-clonique généralisé est le seul entraînant un risque vital dès les premières heures. Les conséquences cérébrales des crises qui se prolongent sont de deux ordres : le risque de séquelles neurologiques définitives (en particulier des troubles mnésiques et une épilepsie partielle secondaires aux lésions hippocampiques), et le risque de moindre efficacité des traitements antiépileptiques agonistes GABA (c'est à dire la majorité des anesthésiques), et donc d'évolution vers un EME super réfractaire (cf. paragraphes 2.2 et 2.3). Il est important de rappeler qu'aucune donnée n'est disponible pour confirmer ces modifications cérébrales et leurs conséquences au cours de l'EME chez l'homme. Ainsi, les états de mal moteurs partiels prolongés qui n'entraînent souvent aucune aggravation du déficit neurologique pré existant montrent que les lésions neuronales ne sont pas systématiques. L'augmentation du risque de résistance aux traitements antiépileptiques n'est pas facilement démontrable chez l'homme, mais beaucoup des états de mal partiels prolongés répondent à un traitement de première ligne.

De l'autre côté, il faut évaluer les risques liés aux traitements administrés, car l'anesthésie générale et la prise en charge en milieu réanimatoire entraînent une augmentation du risque de morbi-mortalité ainsi que des coûts importants liés aux hospitalisations prolongées.

Il est donc primordial de trouver un équilibre juste dans la prise en charge thérapeutique, en évitant à la fois un traitement insuffisant à risque de séquelles neurologiques ou de mortalité, mais aussi un traitement excessif pourvoyeur d'iatrogénie. Dans cet équilibre bénéfice/risque, la durée et profondeur de l'anesthésie générale pour les EME tonico-cloniques réfractaires est une question importante. La durée de 24h à 48h de poursuite de l'AG en réanimation est complètement aléatoire, et il est possible que le seul bolus d'anesthésie, comme pour les traitements de seconde ligne, soit suffisant. Eviter la poursuite

(ou raccourcir la durée) de l'anesthésie générale diminuerait le temps passé en réanimation, et les complications inhérentes, mais peut-être au prix d'un risque de récurrence plus important de l'EME.

Une autre problématique est la difficulté d'identifier les EME réfractaires parmi les patients adressés en réanimation pour un EME sous ventilation mécanique, certains patients ayant été intubés pour des troubles de la vigilance ou pour la persistance de l'EME sans avoir reçu les premier et second paliers thérapeutiques recommandés. Il peut être difficile de reconstituer clairement la chronologie des événements, et de déterminer le caractère réfractaire ou non de l'EME de ces patients. La place de l'EEG dans cette phase initiale de la prise en charge est minime : indisponible en extrahospitalier, le premier EEG réalisé dans ce contexte aura lieu alors que le malade est déjà sédaté.

Il apparaît donc intéressant d'évaluer les pratiques des médecins du SAMU et des réanimateurs en France face à des patients en EME convulsifs qui ont été ventilés en pré hospitalier : quelle est la proportion réelle d'EME réfractaires parmi eux ? Le caractère réfractaire de l'EME influe-t-il sur la prise en charge en réanimation ? La prise en charge est-elle conforme aux recommandations, et a-t-elle un impact sur l'évolution des patients ?

## PARTIE 2 : OBJECTIFS DE L'ETUDE

---

Cette étude rétrospective multicentrique s'intéresse à une population de patients adultes pris en charge pour un état de mal épileptique convulsif admis en réanimation sous ventilation mécanique. Il s'agit le plus souvent de patients pris en charge par le SAMU en extrahospitalier, mais cela peut également concerner des patients déjà hospitalisés aux urgences ou dans un service de médecine.

Les objectifs sont les suivants :

- Déterminer la proportion de patients en état de mal épileptique réfractaire ;
- Déterminer les raisons de l'intubation chez les patients ne répondant pas aux critères d'EME réfractaire ;
- Etudier les modalités de gestion de l'anesthésie générale en réanimation dans le groupe des patients en EME réfractaire et dans le groupe des patients non réfractaires ;
- Rechercher une corrélation entre le caractère réfractaire de l'EME, la durée de sédation (supérieure ou inférieure à 12h avant sevrage), et la récurrence de l'EME, la durée de ventilation mécanique et de séjour en réanimation, la fréquence des complications et la mortalité en réanimation.

## PARTIE 3 : METHODES

---

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique, menée dans 4 unités de réanimation adulte : réanimation neurologique médicale (hôpital Pitié Salpêtrière), réanimation médicale polyvalente à orientation cardiologique (hôpital Pitié Salpêtrière), réanimation médicale polyvalente (hôpital Pitié Salpêtrière), réanimation médicale polyvalente du Centre Hospitalier de Marne la Vallée (CH MLV).

### 1. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients ont été sélectionnés via le système de codage informatique de chaque hôpital. Les patients admis en réanimation entre le 01/01/2014 et le 31/12/2016 pour état de mal épileptique, sous ventilation mécanique à l'arrivée en réanimation, ont été inclus dans l'étude.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Age < 18 ans ;
- Etat de mal épileptique non convulsif initialement ;
- Instauration de la ventilation mécanique après l'admission en réanimation ;
- Transfert d'un autre service de réanimation ;
- Encéphalopathie post anoxique ;
- Traumatisme crânien aigu;
- Inclusion dans un essai thérapeutique sur l'état de mal épileptique.

### 2. Recueil de données et variables étudiées

#### 2.1. Modalités de recueil des données

Une liste des patients a été établie pour chaque réanimation grâce au codage PMSI : code diagnostique CIM 10 « état de grand mal épileptique » (G410), « autres états de mal épileptique » (G418), ou « état de mal épileptique, sans précision (G419) ; associé à l'acte CCAM « ventilation mécanique intratrachéale avec pression expiratoire positive [PEP] supérieure à 6 et/ou FiO2 supérieure à 60%, par 24 heures » (GLLD008) ou « ventilation mécanique intratrachéale avec pression expiratoire positive [PEP] inférieure ou égale à 6 et

FiO2 inférieure ou égale à 60%, par 24 heures» (GLLD015). Le dossier médical de chaque patient a été examiné. Une première lecture du compte rendu hospitalier a été faite, et les dossiers de patients présentant un ou plusieurs critères d'exclusion ont été éliminés.

Les dossiers retenus ont été analysés minutieusement comme suit :

- Les dossiers médicaux manuscrits ont été récupérés dans les archives de chaque hôpital, et les données concernant la prise en charge initiale pré hospitalière ont été recueillies à partir des comptes rendus manuscrits du SAMU ou des pompiers ;
- Les données concernant la prise en charge hospitalière ont été recueillies sur le dossier médical manuscrit et/ou informatisé. Les données concernant les traitements administrés en réanimation (dosage et durée) et les paramètres de ventilation (durée précise) ont été recueillis sur les pancartes et transmissions des équipes infirmières. Les données pronostiques ont été recueillies via les dossiers médicaux manuscrits ou informatisés.

## 2.2. Caractéristiques des patients

Pour chaque patient, les caractéristiques suivantes ont été recueillies : âge révolu au moment de l'admission en réanimation, sexe, poids, antécédent connu d'épilepsie, intoxication éthylique chronique, score IGS II (Indice de Gravité Simplifié) avec et sans l'item neurologique (score de Glasgow).

## 2.3. Définition et caractérisation de l'état de mal épileptique

La caractérisation de l'état de mal épileptique a été déterminée sur les éléments du dossier : compte rendu de l'équipe pré hospitalière (pompiers ou SAMU) et compte rendu de séjour en réanimation, selon les définitions suivantes (ILAE) :

- Etat de mal épileptique convulsif tonico-clonique généralisé : crise tonico-clonique généralisée persistant plus de 5 minutes ou se répétant sans retour à un état de conscience normale (réponse aux ordres simples) entre les crises.
- Etat de mal épileptique convulsif partiel : crises motrices focales persistant plus de 10 minutes.



- Crises convulsives répétées : crises convulsives rapprochées avec retour à la conscience entre chaque crise.
- Etat de mal épileptique réfractaire : EME résistant aux traitements de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne, c'est-à-dire persistance des convulsions 30 minutes après le début de la perfusion du traitement de 2<sup>ème</sup> ligne.
- Coma post critique : trouble de la vigilance sans manifestations motrices dans les suites d'une ou plusieurs crises convulsives, sans EME.

Ne sont pas considérés en EME réfractaire :

- Les patients mis sous anesthésie générale pour convulsions cliniques persistantes sans avoir reçu au préalable la 1<sup>ère</sup> puis la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement antiépileptique ;
- Les patients en EME dont les convulsions cliniques se sont amendées (spontanément ou après une 1<sup>ère</sup> et/ou 2<sup>ème</sup> ligne de traitement antiépileptique) et qui sont intubés pour coma.

Par ailleurs, nous avons cherché à bien différencier le diagnostic « épileptique » et la cause d'intubation. Ainsi, lorsqu'un patient répondant aux critères d'EME dont les convulsions se sont arrêtées à l'arrivée des secours présente des troubles de vigilance nécessitant une intubation, il est classé dans la catégorie diagnostique « EME non réfractaire », et le coma post critique constitue la cause d'intubation.

Le score de sévérité de l'état de mal épileptique STESS (Status Epilepticus Severity Score) a été défini pour chaque patient à partir des données du dossier médical (cf. score détaillé dans l'introduction, paragraphe 3.3.3.).

L'étiologie de l'état de mal épileptique est catégorisée selon la classification de l'ILAE comme symptomatique aiguë, symptomatique chronique séquellaire, symptomatique chronique progressive, cryptogénique (cf. introduction, paragraphe 3.2).

## 2.4. Prise en charge avant l'admission en réanimation

Les données recueillies lors de la prise en charge initiale ont été :

- durée de l'état de mal épileptique avant traitement ;
- caractérisation de l'EME ;
- nom, dosage et ordre d'administration des antiépileptiques de 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne utilisés ;
- évolution de l'EME après chaque ligne de traitement ;
- indication de l'intubation ;
- réalisation d'une imagerie cérébrale (scanner ou IRM) avant l'admission en réanimation.

Les lignes de traitement antiépileptique sont définies selon les recommandations thérapeutiques actuelles, par leur place dans l'escalade thérapeutique :

- Traitement de première ligne : benzodiazépine (clonazépam, diazépam, midazolam) ;
- Traitement de deuxième ligne : antiépileptique de longue durée d'action (valproate de sodium, fosphénytoïne/phénytoïne, phénobarbital, lévétiracétam) ;
- Traitement de troisième ligne : agent anesthésique par voie intraveineuse (thiopental ou penthotal, midazolam, propofol).

L'ordre réel d'administration de ces différentes lignes, qui n'est pas forcément l'ordre recommandé, est défini ainsi :

- 1/2/3 : 1<sup>ère</sup> ligne, 2<sup>ème</sup> ligne et 3<sup>ème</sup> ligne administrées dans l'ordre recommandé ;
- 1/3/2 : 1<sup>ère</sup> ligne suivie de la 3<sup>ème</sup> puis la 2<sup>ème</sup> ligne ;
- 1/3/0 : 1<sup>ère</sup> ligne suivie de la 3<sup>ème</sup> ligne, sans 2<sup>ème</sup> ligne ;
- 3/0/0 : 3<sup>ème</sup> ligne administrée d'emblée, sans 1<sup>ère</sup> ni 2<sup>ème</sup> ligne.

## 2.5. Prise en charge en réanimation

Les données recueillies lors de la prise en charge en réanimation ont été :

- moment d'admission en réanimation (journée, week-end/jour férié, nuit) ;

- durée de sédation avant initiation du sevrage : durée entre le début de la sédation (au moment de l'intubation) et le début de la décroissance de celle-ci en réanimation ;
- durée du sevrage des sédations : durée entre le début de la décroissance des sédations et l'arrêt ou la ré-augmentation (en cas de récurrence d'EME par exemple) de celles-ci ;
- délai entre l'admission en réanimation et le 1<sup>er</sup> EEG ;
- monitoring EEG continu. .

## 2.6. Evolution et pronostic

Les éléments d'évolution et pronostiques recueillis sur l'ensemble du séjour en réanimation ont été :

- récurrence de l'état de mal épileptique ;
- mortalité en réanimation ;
- durée de séjour en réanimation ;
- durée de ventilation mécanique avant la 1<sup>ère</sup> extubation ;
- ré intubation ;
- survenue de complications :
  - pneumopathie d'inhalation (<48h d'hospitalisation) ;
  - pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (>48h d'hospitalisation) ;
  - infection urinaire ;
  - infection sur cathéter ;
  - hypotension nécessitant des vasopresseurs ;
  - iléus ;
  - autres ;
- récupération de l'état antérieur à la sortie de réanimation.

## 3. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel R. Les variables qualitatives ont été décrites sous forme d'effectifs et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été

décrites par leurs médiane, 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartiles en cas de distribution non normale, et par leurs moyenne et écart-type en cas de distribution normale.

Pour la grande majorité des variables quantitatives, le test non paramétrique de Mann Whitney ou Wilcoxon a été utilisé pour les comparaisons entre deux groupes de patients. Dans le cas de la variable « score IGS II », qui suivait une distribution normale, c'est le test t de Student qui a été utilisé.

L'association entre variables qualitatives a été étudiée à l'aide d'un test exact de Fisher (Fisher-Freeman-Halton en cas de variables à plus de deux modalités) en raison de la petite taille des effectifs.

Le seuil de significativité a été fixé à 0.05 : Si  $p < 0.05$ , il existait une différence significative entre les deux groupes étudiés pour la variable d'intérêt.

## PARTIE 4: RESULTATS

---

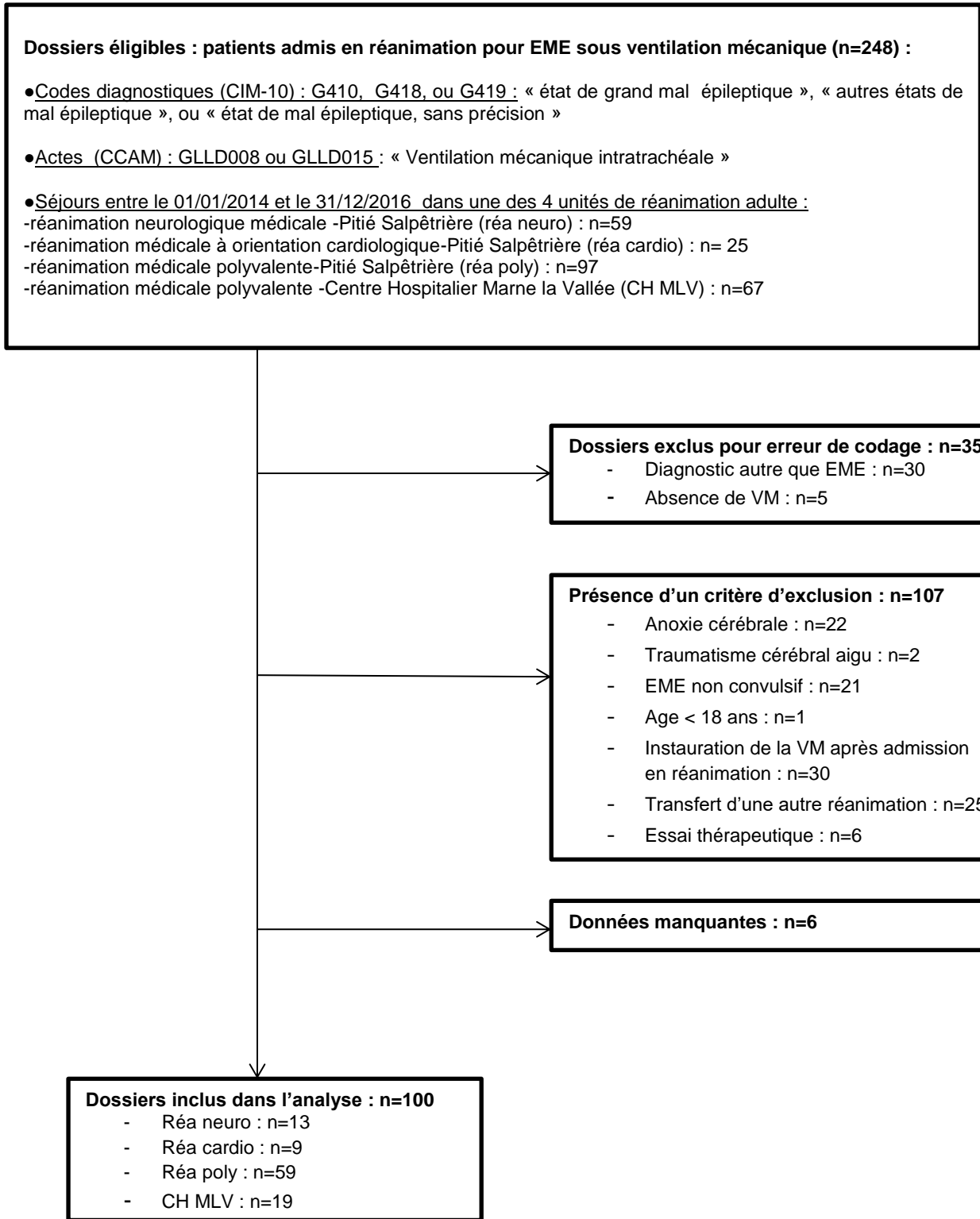
### 1. Sélection des dossiers

Au sein des 4 réanimations, 248 séjours codés « état de mal épileptique » associés à une « ventilation mécanique » au cours des années 2014, 2015 et 2016 ont été analysés.

Cent quarante-huit dossiers ont été exclus pour les motifs suivants :

- Présence d'un critère d'exclusion :
  - âge < 18 ans (n=1)
  - diagnostic étiologique : anoxie cérébrale (n=22) ; traumatisme crânien aigu (n=2) ;
  - EME non convulsif (n= 21) ;
  - instauration de la ventilation mécanique après l'entrée en réanimation (n=30) ;
  - transfert d'un autre service de réanimation (n=25) ;
  - inclusion dans un essai thérapeutique sur l'état de mal épileptique (n=6).
- erreurs de codage (diagnostic d'admission autre qu'EME, n=30 ; et absence de ventilation mécanique, n=5).
- données manquantes (n=6).

Cent dossiers ont été inclus et analysés (cf. figure 1). Le tableau A1 en annexe expose le détail des dossiers inclus et exclus par centre.

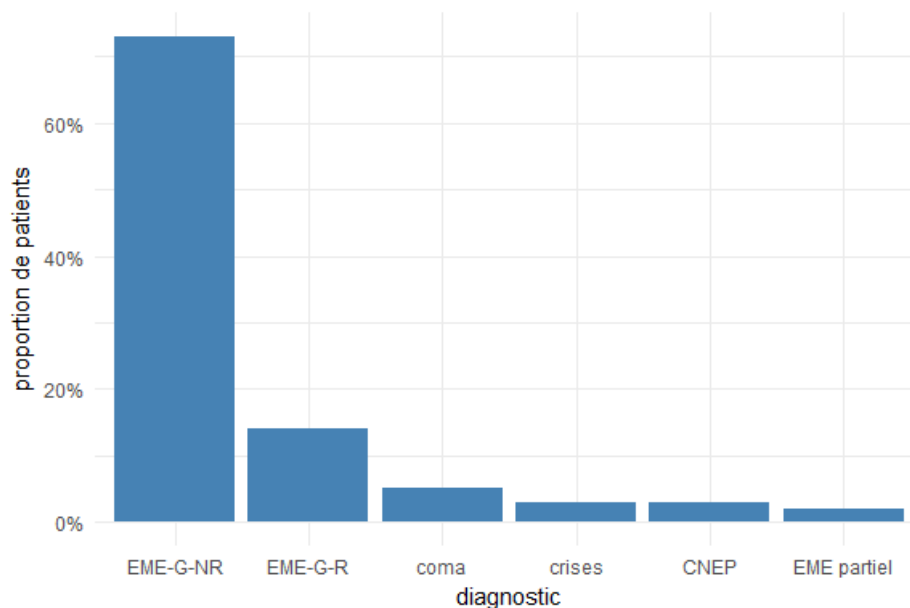


**Figure 1. Diagramme de flux de l'étude**  
 EME : état de mal épileptique ; VM : ventilation mécanique

## 2. Caractéristiques cliniques

Les caractéristiques des patients sont rapportées dans le tableau 1. L'âge médian des patients est de 55.5 ans (moyenne 53.46 ans, écart-type 17.7) ; 70 % des patients sont de sexe masculin. Plus de la moitié des patients sont épileptiques connus. Le nombre médian de crises convulsives au moment de la prise en charge initiale est de 4 (moyenne de 4.31), avec un maximum de 9 crises. La durée de la crise convulsive la plus longue n'est connue que pour 37 patients, avec une médiane de 9 minutes et un maximum de 18 minutes.

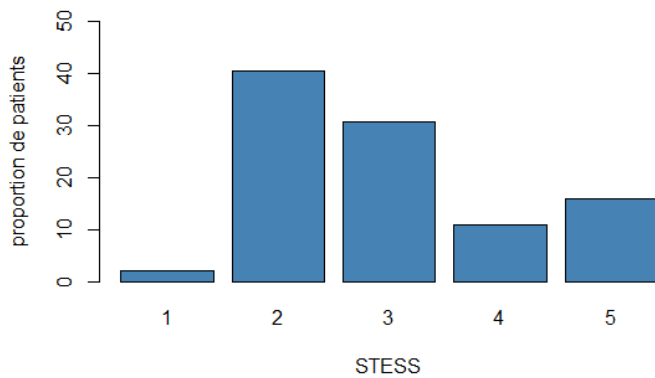
Quatre-vingt-sept pour cent des patients présentent un EME convulsif généralisé contre 2% d'EME convulsifs partiels. Onze pour cent des patients ne présentent pas un vrai EME : 3% ont des crises répétées avec reprise de la conscience, 5% sont en coma post critique après une ou plusieurs crises de durée < 5 minutes, et 3% présentent des crises psychogènes (figure 2). Parmi les 87 patients en EME généralisé, 16.1% (14 patients) ont un état de mal réfractaire (EME-G-R).



**Figure 2 : statut du patient au moment de sa prise en charge**

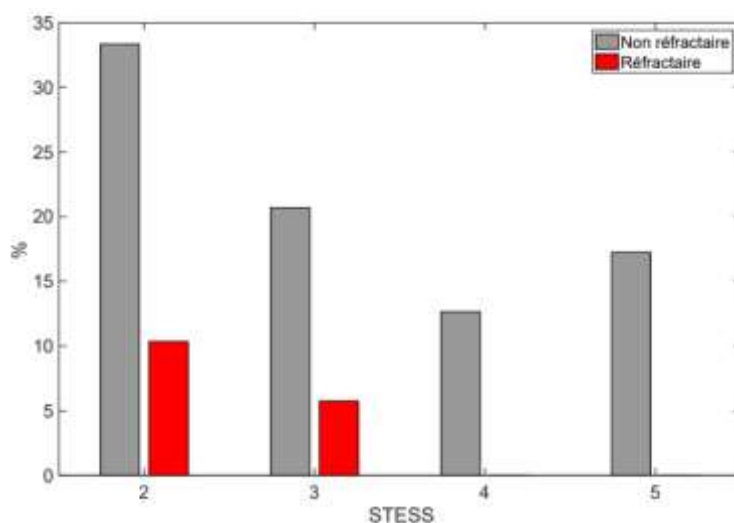
EME-G-NR : EME tonico-clonique généralisé non réfractaire ; EME-G-R : EME tonico-clonique généralisé réfractaire ; Coma : coma post critique ; Crises : crises convulsives répétées ; CNEP : crises non épileptiques psychogènes ; EME partiel : EME convulsif partiel

La répartition du score STESS montre que la majorité (57%) des patients a un score STESS  $\geq 3$ , corrélé à une mortalité accrue, comme le montre la figure 3 :



**Figure 3: Proportion de patients par score du STESS, ensemble de la population (n=100)**

Lorsque l'on compare le groupe des EME convulsifs généralisés réfractaires (EME-G-R, n=14) et non réfractaires (EME-G-NR, n=73), on note que le groupe des EME-G-R présente un nombre médian de crises convulsives significativement plus important au moment de la prise en charge initiale (7 versus 4,  $p=0.003$ ). Par ailleurs, les EME-G-R ont un score STESS paradoxalement plus bas que les non réfractaires (médiane à 2 versus 3,  $p=0.02$ , cf. tableau 1 et figure 4), principalement du fait d'un item « âge » plus faible. On peut noter la proportion plus importante d'épileptiques connus dans le groupe des EME réfractaires (64% versus 53%), ainsi que d'étiologie chronique séquellaire (43% versus 31%), ces deux paramètres étant probablement liés (tableau 1).



**Figure 4: Comparaison du score STESS entre les EME convulsifs généralisés réfractaires (EME-G-R, n=14) et non réfractaires (EME-G-NR, n=73)**



<b>Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des patients au moment de la prise en charge</b>				
	<b>Ensemble (n=100)</b>	<b>EME-G-NR (n=73)</b>	<b>EME-G-R (n=14)</b>	<b>p</b>
<b>Age (années), médiane [IQR]</b>	55.50 [40.00, 65.25]	56.00 [40.00, 69.00]	52.50 [44.50, 59.00]	0.419
<b>Sexe masculin, n(%)</b>	70 (70.0)	48 (65.8)	11 (78.6)	0.534
<b>Antécédent d'épilepsie, n(%)</b>	54 (54.0)	39 (53.4)	9 (64.3)	0.563
<b>Ethylisme connu, n(%)</b>	24 (24.0)	18 (24.7)	4 (28.6)	0.825
<b>Etiologie de l'EME, n(%)</b>				0.721
Aiguë symptomatique	39 (39.0)	33 (45.2)	6 (42.9)	
Cryptogénique	1 (1.0)	1 (1.4)	0 (0)	
Progressive symptomatique	16 (16.0)	11 (15.1)	2 (14.3)	
Chronique séquellaire	32 (32.0)	21 (28.8)	6 (42.9)	
ND	12 (12.0)	7 (9.6)	0 (0.0)	
<b>Nombre de crises, médiane [IQR]</b>	4 [3-5] <i>ND=13 patients</i>	4 [3-5] <i>ND=7 patients</i>	7 [5-8] <i>ND=3 patients</i>	<b>0.003</b>
<b>Durée de la crise convulsive la plus longue (min), médiane [IQR]</b>	9 [6-13] <i>ND=63 patients</i>	9 [6-12.75] <i>ND =43 patients</i>	10 [7.5-12.5] <i>ND= 11 patients</i>	0.9
<b>STESS, médiane [IQR]</b>	3.00 [2.00- 4.00]	3.00 [2.00- 4.00]	2.00 [2.00- 3.00]	<b>0.02</b>
<b>Etat de conscience initial</b>				1.000
-Alerte ou somnolent/confus (0)	5 (5.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	
-Stuporeux ou comateux (1)	95 (95.0)	72 (98.6)	14 (100.0)	
<b>Type de crise (phase initiale)</b>				NA
-Simple partielle, complexe, épilepsie myoclonique, ou absence (0)	1 (1.0)	0 (0.00)	0 (0.00)	
-Convulsive généralisée (1)	99 (99.0)	73 (100.0)	14 (100.0)	
-EME non convulsif avec coma (2)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
<b>Age</b>				<b>0.008</b>
-<65 ans (0)	71 (71.0)	47 (64.4)	14 (100.0)	
-≥ 65 ans (2)	29 (29.0)	26 (35.6)	0 (0.00)	
<b>Antécédent de crise d'épilepsie</b>				0.563
-Oui (0)	54 (54.0)	39 (53.4)	9 (64.3)	
-Non (1)	46 (46.0)	34 (46.6)	5 (35.71)	
<b>Score IGS II, moyenne (SD)</b>	51.48 (14.76)	51.73 (15.23)	50.79 (16.51)	0.835
<b>IGS II sans l'item neurologique, moyenne (SD)</b>	30.22 (13.93)	30.02 (13.18)	25.43 (14.95)	0.403

EME : état de mal épileptique ; EME-G-R : EME convulsif généralisé réfractaire ; EME-G-NR : EME convulsif généralisé non réfractaire ; IGS II : Indice de Gravité Simplifié II ; IQR : intervalle interquartile ; ND : non déterminé (information manquante) ; STESS : Status Epilepticus Severity Score.

Sur l'ensemble de la population de l'étude, les étiologies des EME sont dans 39% des cas une pathologie aiguë symptomatique, dans 32% une lésion cérébrale séquellaire et dans 16% des cas une lésion cérébrale progressive. Les données du dossier médical ne permettent

pas de conclure quant à l'étiologie de l'EME dans 12 % des cas (figure 5). Vingt-quatre pourcent des patients ont une consommation excessive d'alcool de façon chronique (tableau 1), mais l'EME est attribué à l'alcool comme cause aiguë dans 8% des cas (figure 6).

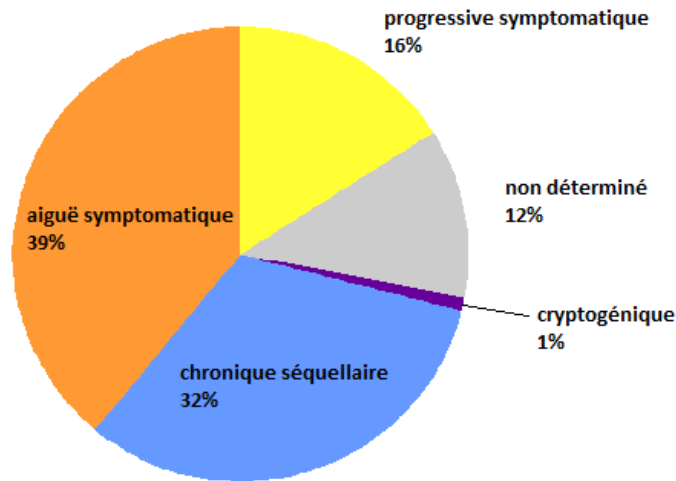


Figure 5 : catégories étiologiques chez l'ensemble de la population d'étude (n=100)

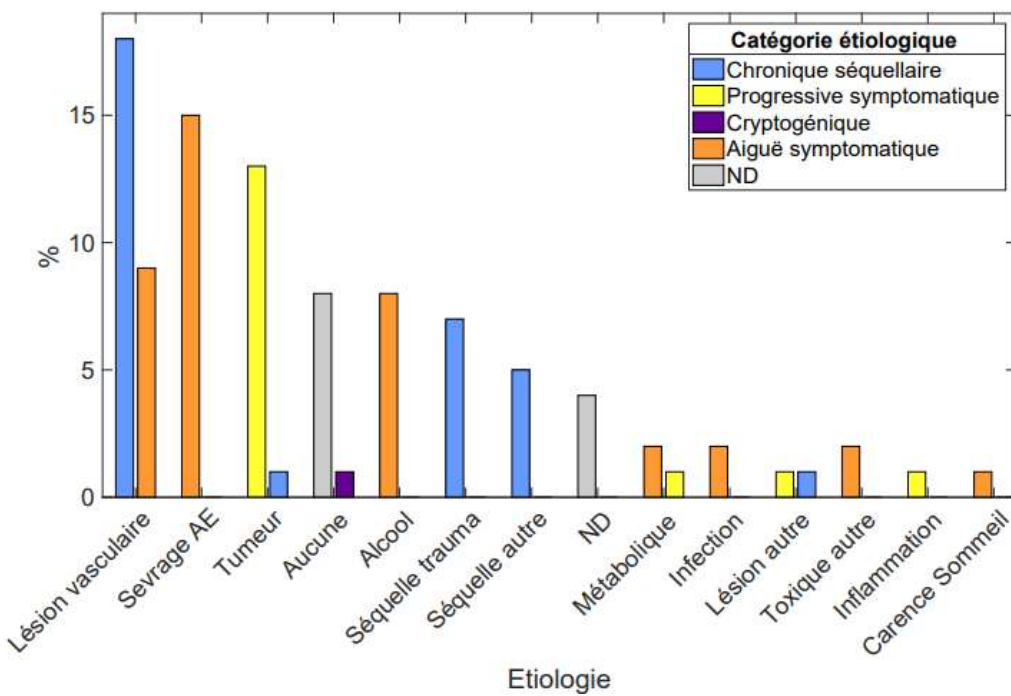


Figure 6 : détail des étiologies d'EME chez l'ensemble de la population d'étude (n=100)

Parmi la population des 54 patients épileptiques connus, la cause de l'EME est de type aiguë symptomatique chez 42.6% des patients (n=23, figure 7) : un sevrage en antiépileptiques est le plus souvent retrouvé dans 27.8% des cas (n=15), un sevrage alcoolique dans 9.3% (n=5), une lésion vasculaire aiguë dans 3.7% (n=2), et une privation de sommeil dans 1.9% (n=1) (figure 8). Concernant les lésions vasculaires aiguës, il s'agit d'hématomes cérébraux spontanés chez un patient, et d'infarctus cérébraux chez l'autre patient.

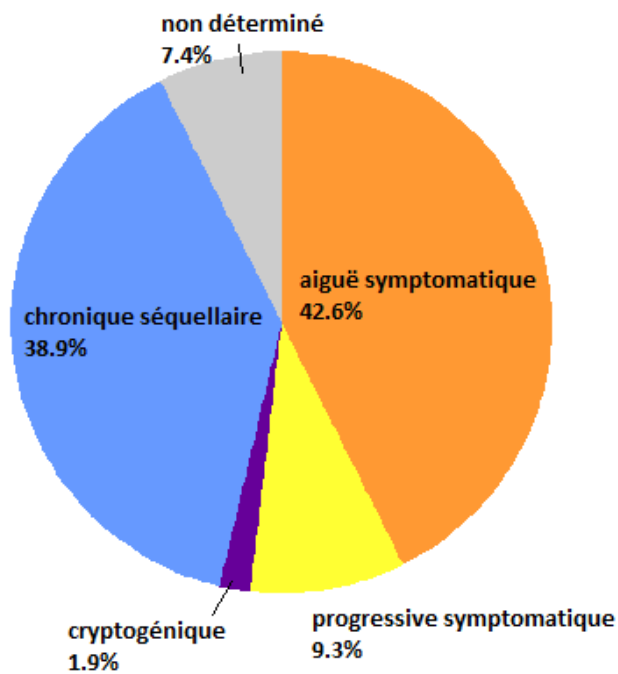
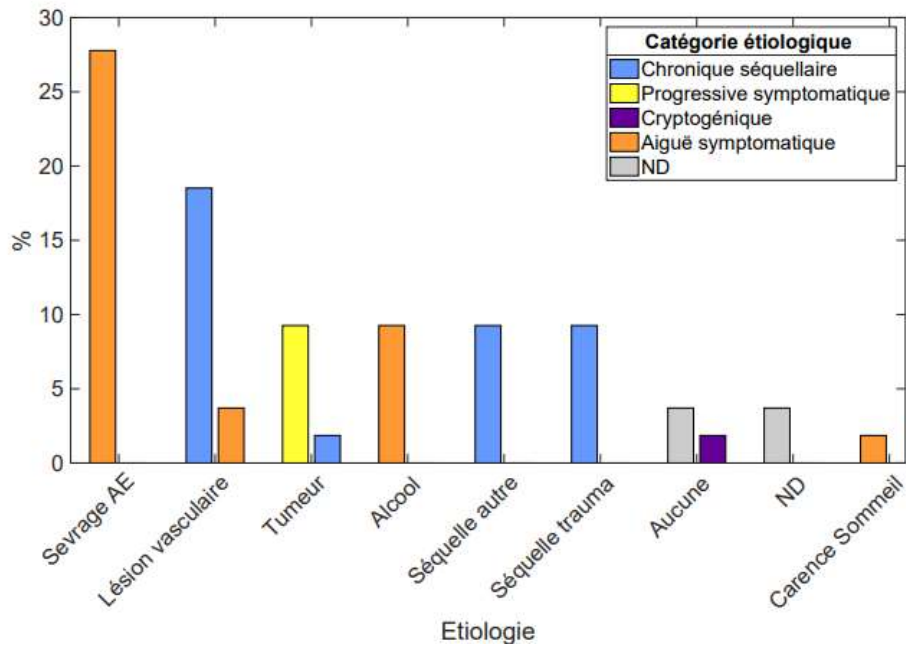


Figure 7 : catégories étiologiques chez les patients avec antécédent d'épilepsie (n=54)



**Figure 8 : détail des étiologies d'EME chez les patients avec antécédent d'épilepsie (n=54)**

Les EME de novo (n=46) sont causés par une lésion vasculaire dans 32.6% des cas (n=15 patients) (de type aiguë symptomatique dans 15.2% des cas (n=7 patients) et séquellaire dans 17.4% des cas (n=8)), et par une tumeur dans 17.4% des cas (n=8). Le bilan étiologique ne retrouve aucune cause dans 13% des cas (figures 9 et 10). Concernant les lésions vasculaires aiguës, les diagnostics rencontrés sont : le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (n=1), l'accident vasculaire cérébral ischémique (n=2), l'hématome sous-dural aigu (n=1), la thrombose veineuse cérébrale (n=2).

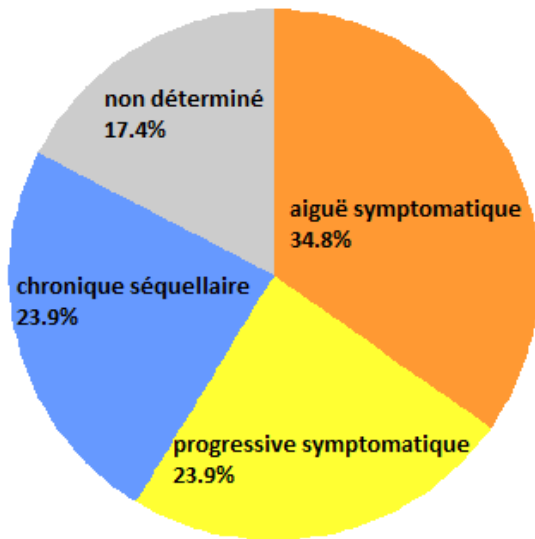


Figure 9 : catégories étiologiques chez les patients sans antécédent d'épilepsie (EME de novo) (n=46)

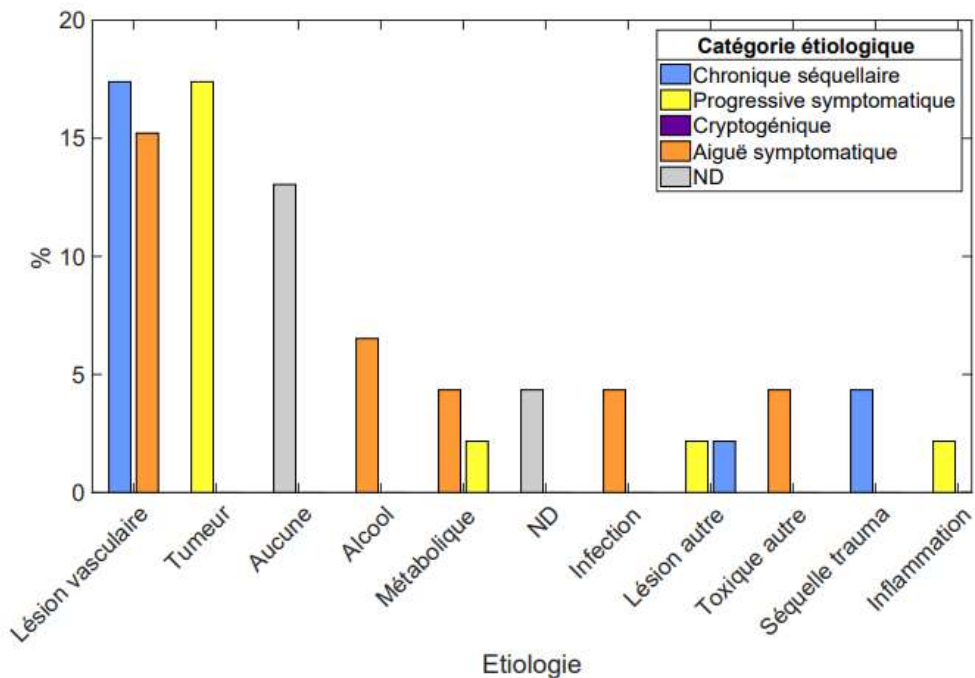


Figure 10 : détail des étiologies d'EME chez les patients sans antécédent d'épilepsie (EME de novo) (n=46)

### 3. Prise en charge pré hospitalière

Nous allons à présent étudier la prise en charge initiale de l'ensemble des patients, puis comparer les patients présentant un EME convulsif tonico-clonique généralisé réfractaire (EME-G-R) et non réfractaire (EME-G-NR).

#### 3.1. Traitement antiépileptique

##### 3.1.1. Délai de traitement initial

Le délai médian entre le début estimé de l'EME et l'administration du traitement antiépileptique de première ligne est de 45 minutes (intervalle interquartile [18.00, 65.00]) chez l'ensemble des patients (moyenne 46.23 minutes). Il n'existe pas de différence significative entre les EME convulsifs généralisés réfractaires et non réfractaires (respectivement 30.00 [12.50, 55.00] minutes et 47.50 [30.00, 65.00],  $p=0.314$ , cf. tableau 2).

##### 3.1.2. Lignes thérapeutiques

Les données concernant les molécules utilisées en 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne sont exposées dans le tableau 2.

Quatre-vingt-seize pourcent des patients ( $n=96$ ) reçoivent un traitement de première ligne par benzodiazépine ; l'information n'est pas connue pour 1 dossier, et 3 patients ne reçoivent pas de traitement de première ligne mais des anesthésiques d'emblée.

Lorsqu'une benzodiazépine est utilisée, il s'agit dans 87.5% des cas du clonazépam, suivi du diazépam (12.5%), sans différence d'efficacité entre les deux molécules : arrêt des convulsions après clonazépam dans 41.4% des cas ( $n=29$  sur les 70 patients traités par clonazépam qui convulsent toujours à l'arrivée des secours) versus 45.5% des cas ( $n=5/11$ ) après diazepam ( $p=1$ ).

Une deuxième injection est réalisée chez 49% des patients traités par benzodiazépines ( $n=47$ ) ; et ce pour persistance des convulsions chez 43 patients, avec une efficacité dans 32.6 % des cas ( $n=14/43$ ), versus 55.6% des patients traités par une seule injection de benzodiazépines ( $n=20/36$ ). Le recours éventuel à une deuxième injection de benzodiazépines n'est pas connu pour 2 patients.

Trente-quatre pour cent des patients ne reçoivent pas de traitement de deuxième ligne avant la troisième ligne et l'intubation. La molécule de seconde ligne la plus utilisée est la

fosphénytoïne (48%), avant la phénytoïne (7%), le phénobarbital (7%) et le lévétiracétam (3%). Aucune différence d'efficacité statistiquement significative n'existe entre les différents groupes (arrêt des convulsions dans 32.1% (n=9/28) des cas après la fosphénytoïne, 66.7% (n=4/6) après la phénytoïne, 50 % (n=1/2) après le lévétiracétam et 20% (n=1/5) après le phénobarbital, p=0.659).

Concernant la troisième ligne thérapeutique (anesthésie générale), un bolus d'anesthésique avec propriété antiépileptique est utilisé dans 43% des cas pour l'intubation : thiopental pour 26 patients (26%), propofol pour 15 patients (15%), et plus rarement midazolam (2%); 37% des patients sont intubés avec une molécule sans propriété antiépileptique (étomidate). L'information n'est pas fournie pour 20 patients.

La molécule antiépileptique utilisée en perfusion continue après l'induction est par ordre de fréquence : le midazolam (65%), le propofol (17%), et le thiopental (10%). Le type de molécule n'est pas précisé pour 8 patients. En général, une seule molécule est utilisée en perfusion continue à visée sédatrice à l'entrée en réanimation (n=93, 93.0%); seuls 3% des patients reçoivent 2 molécules de troisième ligne en perfusion continue à l'arrivée en réanimation (information non spécifiée pour 4 dossiers).

Les patients en EME-G-NR reçoivent majoritairement du midazolam en perfusion continue pour entretenir les sédations, tandis que la répartition des anesthésiants est plus hétérogène chez ceux en EME-G-R, avec un recours plus fréquent au thiopental, que ce soit en induction lors de l'intubation, ou en perfusion continue (cf. tableau 2).

Les données concernant la durée de la crise convulsive la plus longue sont très limitées et sont disponibles pour seulement 3 des patients en EME-G-R : les 2 patients traités par thiopental ont une durée plus longue (10 mn et 15 mn) que le patient traité par d'autres anesthésiques (5 mn) (p=0.67). On retrouve une tendance similaire vers une durée maximale de crise convulsive plus longue chez les patients traités par thiopental dans l'ensemble de la population d'étude, non statistiquement significative (médiane 12.5 vs. 8 minutes, p=0.2). En revanche, le nombre de crises convulsives et le STESS sont similaires que les patients soient traités par thiopental ou non.

<b>Tableau 2– lignes thérapeutiques</b>				
	<b>Ensemble (n=100)</b>	<b>EME-G-NR (n=73)</b>	<b>EME-G-R (n=14)</b>	<b>p</b>
<b>Délai début EME-1<sup>ère</sup> ligne(min), médiane[IQR]</b>	45.00 [18.00, 65.00]	47.50 [30.00, 65.00]	30.00 [12.50, 55.00]	0.314
<b>1<sup>ère</sup> ligne, n(%)</b>				0.505
<b>Clonazépam</b>	84 (84.0)	62 (84.9)	11 (78.6)	
<b>Diazépam</b>	12 (12.0)	9 (12.3)	3 (21.4)	
<b>ND</b>	1 (1.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	
<b>Aucune</b>	3 (3.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	
<b>2<sup>ème</sup> dose de benzodiazépines, n(%)</b>				0.196
<b>Oui</b>	47 (47.0)	30 (40.5)	8 (57.1)	
<b>Non</b>	47 (47.0)	40 (54.8)	5 (35.7)	
<b>ND</b>	3 (3.0)	2 (2.7)	1 (7.1)	
<b>NA</b>	3 (3.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	
<b>2<sup>ème</sup> ligne, n(%)</b>				0.373
<b>Fosphénytoïne</b>	48 (48.0)	32 (43.8)	10 (71.4)	
<b>Lévétiracétam</b>	3 (3.0)	3 (4.1)	0 (0.0)	
<b>Phénobarbital</b>	7 (7.0)	2 (2.7)	3 (21.4)	
<b>Phénytoïne</b>	7 (7.0)	6 (8.2)	1 (7.1)	
<b>ND</b>	1 (1.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	
<b>Aucune</b>	34 (34.0)	29 (39.7)	0 (0.0)	
<b>3<sup>ème</sup> ligne-entretien, n(%)</b>				<b>0.015</b>
<b>Midazolam</b>	65 (65.0)	51 (69.9)	5 (35.7)	
<b>Propofol</b>	17 (17.0)	11 (15.1)	4 (28.6)	
<b>Thiopental</b>	10 (10.0)	4 (5.5)	4 (28.6)	
<b>ND</b>	8 (8.0)	7 (9.6)	1 (7.1)	
<b>Drogue utilisée pour l'intubation, n(%)</b>				<b>0.046</b>
<b>Etomidate</b>	37 (37.0)	30 (41.1)	1 (7.1)	
<b>Midazolam</b>	2 (2.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	
<b>Propofol</b>	15 (15.0)	10 (13.7)	3 (21.4)	
<b>Thiopental</b>	26 (26.0)	15 (20.6)	7 (50.0)	
<b>ND</b>	20 (20.0)	16 (21.9)	3 (21.4)	

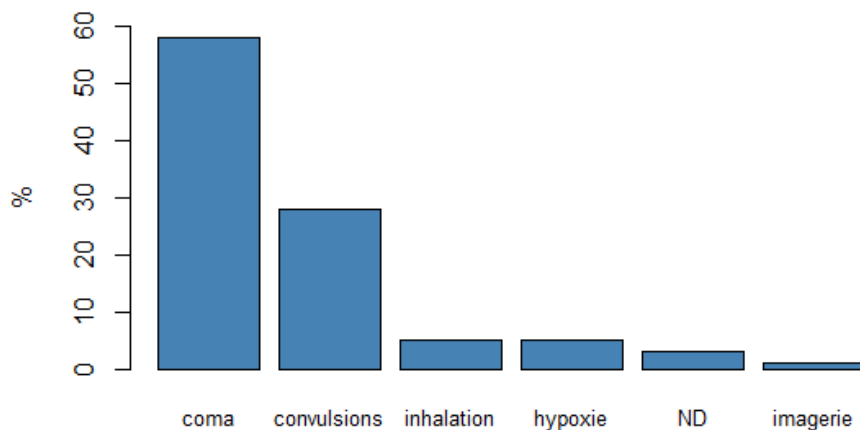
EME : état de mal épileptique ; EME-G-R : EME convulsifs généralisés réfractaires ; EME-G-NR : EME convulsifs généralisés non réfractaires ; IQR : intervalle interquartile ; NA : non applicable ; ND : non déterminé (information manquante).

### 3.2. Ventilation mécanique

La première cause de mise sous ventilation mécanique est représentée par les troubles de vigilance (n=58, 58%), puis par les convulsions persistantes (n=28, 28%, dont 14 EME



convulsifs généralisés réfractaires). L'inhalation et l'hypoxie sont des causes plus rares (5% respectivement). Pour 1 patient, la seule raison de mise sous ventilation mécanique a été la nécessité de réaliser une imagerie cérébrale. Pour 3 patients, la raison de la mise sous ventilation mécanique n'était pas explicitée (figure 11).

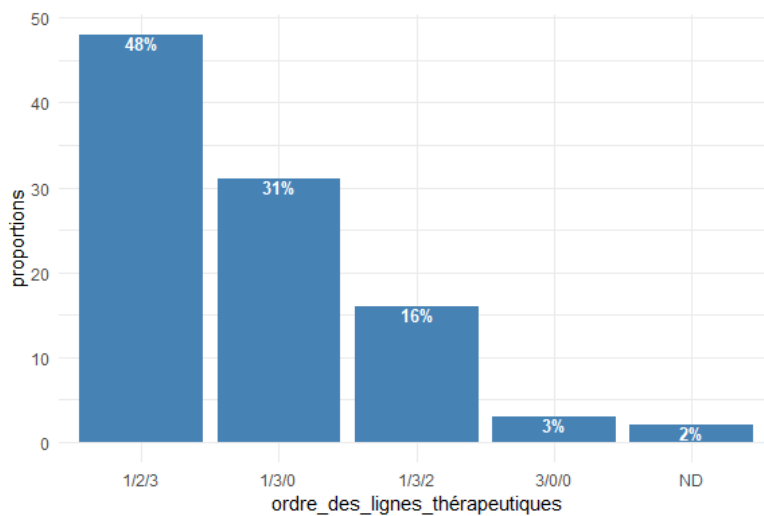


**Figure 11 : indications de mise sous ventilation mécanique dans l'ensemble de la population d'étude (n=100)**

### 3.3. Ordre des lignes thérapeutiques, conformité aux recommandations et proportion d'arrêt des crises après chaque ligne de traitement.

Moins de la moitié (n=48, 48.0%) des patients admis en réanimation pour EME sous ventilation mécanique ont reçu les deux premières lignes de traitement avant l'intubation (cf. figure 12) : 40 EME généralisés, 1 EME partiel, 2 patients avec crises convulsives répétées, 3 patients avec coma post critique, 2 CNEP. Parmi ces 48 patients, 27 (56.3%) ont reçu 2 doses de benzodiazépines, et 19 (39.6 %) 1 seule dose (donnée manquante pour 2 patients). Dix-sept d'entre eux (35.4 %) ont été intubés pour des convulsions persistantes: 14 EME convulsifs généralisés réfractaires, 1 EME partiel convulsif réfractaire et 2 patients avec crises psychogènes. Ainsi, dans le groupe des 48 patients ayant reçu les traitements selon les recommandations, 29.2% (14 patients) ont un EME convulsif généralisé réfractaire. Si l'on prend en compte uniquement les EME généralisés, on obtient un taux d'EME généralisés réfractaires de 35%.

Quarante-sept patients (47.0%) ont reçu uniquement une 1<sup>ère</sup> ligne avant l'instauration de l'anesthésie générale, dont 16 ont été traités par une 2<sup>ème</sup> ligne une fois la 3<sup>ème</sup> ligne débutée (figure 12). On peut noter que la proportion de patients intubés pour convulsions persistantes est plus faible dans ce groupe de patients (n=11/47, soit 23.4% de ce sous-groupe) que chez les patients traités selon les recommandations (n=17/48, soit 35.4% de ce sous-groupe, cf. figure 14).



**Figure 12. Ordre des lignes thérapeutiques chez l'ensemble des patients (n=100)**

Près de 40% des patients intubés pour convulsions persistantes sont mis sous anesthésie générale directement après la 1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique ou sans attendre la fin de la 2<sup>ème</sup> ligne, et ne sont donc pas véritablement réfractaires (figure 13).

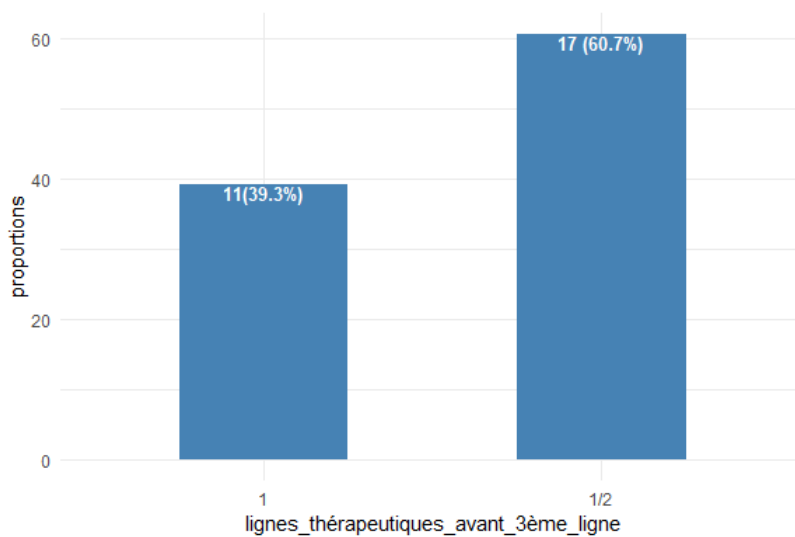


Figure 13. Lignes thérapeutiques reçues avant l'induction chez les patients intubés pour convulsions persistantes (n=28)

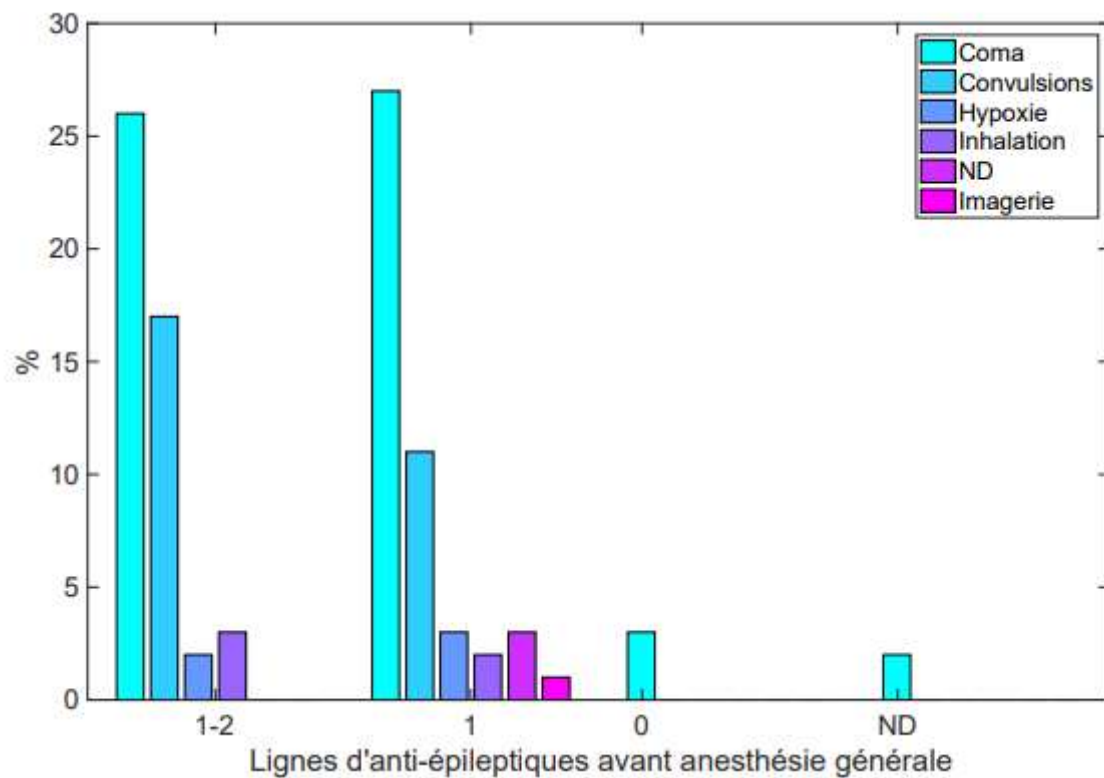


Figure 14. Répartition des causes d'intubation selon le protocole de traitement antiépileptique précédant l'anesthésie générale

1 : 1<sup>ère</sup> ligne de traitement antiépileptique seule

1-2 : 1<sup>ère</sup> puis 2<sup>ème</sup> ligne de traitement antiépileptique ;

0 : aucun traitement antiépileptique de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne avant l'instauration de l'anesthésie générale ;

ND : non déterminé (information manquante)

L'ordre des lignes thérapeutiques varie sensiblement entre les centres d'étude : ainsi, la majorité des patients admis en réanimation au centre hospitalier de Marne La Vallée n'ont pas reçu pas de 2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique avant l'intubation (tableau 3).

<b>Tableau 3 : Protocole de traitement selon le centre</b>		
<b>Ordre des lignes d'AE (n, %)</b>	Réa CH MLV (n=19)	Hôpital Pitié Salpêtrière (n=81)
	<b>p=0.0001</b>	
<b>1/2/3</b>	4 (21.1)	44 (54.3)
<b>1/3/0</b>	13 (68.4)	18 (22.2)
<b>1/3/2</b>	0 (0.00)	16 (19.8)
<b>3/0/0</b>	2 (10.53)	1 (1.2)
<b>ND</b>	0	2 (2.5)

AE : antiépileptiques ; CH MLV : Centre Hospitalier Marne-la-Vallée ; 1/2/3 : 1<sup>ère</sup> ligne suivie de la 2<sup>ème</sup> ligne puis 3<sup>ème</sup> ligne ; 1/3/0 : 1<sup>ère</sup> ligne suivie de la 3<sup>ème</sup> ligne seule ; 1/3/2 : 1<sup>ère</sup> ligne suivie de la troisième ligne puis 2<sup>ème</sup> ligne ; 3/0/0 : 3<sup>ème</sup> ligne seule ; ND : non déterminé (information manquante)

Les convulsions cliniques se sont arrêtées après la 1<sup>ère</sup> ligne dans 34% des cas (n=34,) à l'issue d'une injection (n=20) ou de 2 injections (n=14) de benzodiazépines ; après la 2<sup>ème</sup> ligne dans 15% des cas (n=15); et après la troisième ligne dans 28% des cas (n=28,) précédée dans 2/3 des cas par les traitements de 1<sup>ère</sup> et seconde ligne (information non spécifiée pour 4 dossiers). Les patients chez lesquels les benzodiazépines ont été efficaces reçoivent le plus souvent un traitement de troisième ligne directement après la première ligne (n=26 sur 34 patients, soit 76.5%), ce qui reflète les intubations pour troubles de vigilance persistants. De façon intéressante, l'EME s'arrête spontanément pour 19 patients (16 EME-G-NR et 3 comas post critiques), intubés en raison de troubles de vigilance persistants le plus souvent après avoir reçu une 1<sup>ère</sup> ligne seule (n=6) ou suivie d'une 2<sup>ème</sup> ligne (n=9), malgré l'absence de convulsion clinique à l'arrivée du SAMU.

### 3.4. Imagerie cérébrale

La majorité des patients (76%) bénéficient d'une imagerie cérébrale avant l'arrivée en réanimation. La proportion est similaire entre les groupes EME convulsif généralisé réfractaire et non réfractaire (78.6 vs 76.7%, p=1) ; en revanche le recours à l'imagerie est plus fréquent chez les patients non épileptiques connus (95.7% vs 59.3%, p=1.31 x10<sup>-5</sup>).

La plupart des patients bénéficient d'un scanner cérébral (68%) ; le recours à l'IRM cérébrale avant l'arrivée en réanimation reste marginal (7%).

## 4. Prise en charge en réanimation

### 4.1. Gestion de l'anesthésie générale

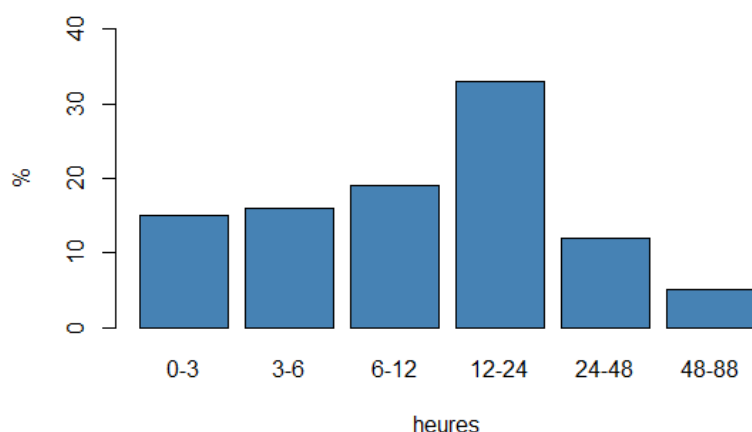
Les patients sont le plus souvent admis sur une garde de nuit/weekend (59.0%). Les sédations sont interrompues à l'arrivée en réanimation pour 10 patients : 9 patients avec EME-G-NR et 1 patient avec crise psychogène.

La majorité des patients reçoivent une seule molécule anesthésiante en perfusion continue durant les 24 premières heures en réanimation (n=78, 78.0%) ; 15 patients (15%) en reçoivent 2, simultanément (n=8) ou successivement (n=7).

Le traitement de troisième ligne est modifié à l'arrivée en réanimation pour 43 patients (43.0%) : il s'agit en majorité d'un traitement par midazolam remplacé par du propofol (n=34). Neuf des 10 patients traités par thiopental à l'arrivée en réanimation voient leur traitement modifié (propofol (n=8) ou midazolam (n=1)). Il n'y a jamais de changement de molécule à l'arrivée en réanimation lorsqu'il s'agit du propofol (n=17). La molécule la plus utilisée pendant les premières 24h en réanimation est le propofol (n=61, 61%), suivie par le midazolam (31.0%) et le thiopental (n=1%).

La durée médiane de sédation avant initiation du sevrage est de 12.25h [5-18.00], avec une moyenne de 16.2h (écart-type de 16.6) (figure 15). La durée totale médiane de sédation avant arrêt complet ou ré augmentation (en cas de récurrence de crise ou d'EME) est de 17h [9-26.6] (moyenne de 24.7h, écart-type 37.9). Le sevrage est brutal (ON/OFF) pour la majorité des patients (59%, dont 7 patients avec EME-G-R) ; pour les autres la durée médiane de sevrage est de 10h [5-20], avec une moyenne de 20.6h et un écart-type de 40.

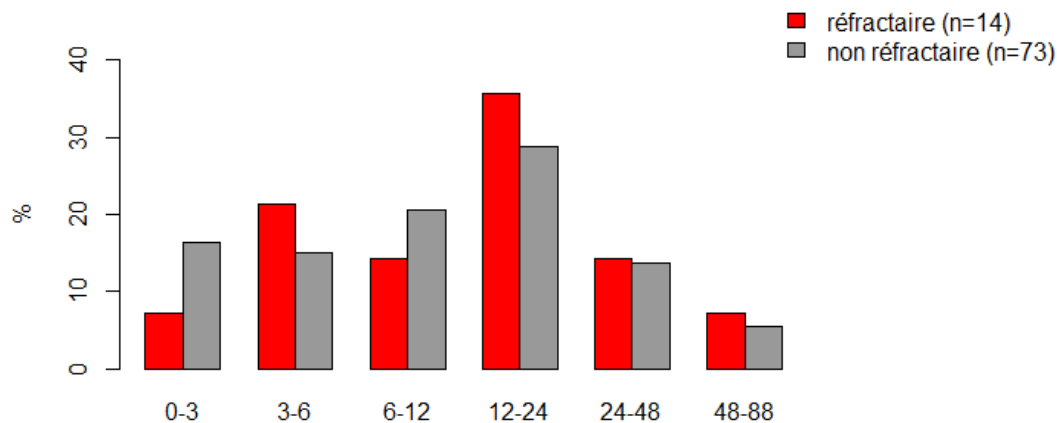
Un des patients de l'étude est maintenu sous traitement anesthésique pendant plusieurs jours après initiation du sevrage en raison d'un SDRA (durée totale de sédation : 336h). Lorsqu'on l'écarte de l'analyse, on obtient une durée moyenne totale de sédations de 21.6h (écart-type 21.2).



**Figure 15. Répartition de la durée de sédation avant initiation du sevrage chez l'ensemble des patients (n=100)**

L'anesthésie utilisée dans les groupes des EME généralisés réfractaires et non réfractaires (cf. tableau 5) diffère légèrement: dans le groupe des EME réfractaires, 79% des patients sont traités par propofol et 14% par midazolam versus 63% et 37% respectivement dans le groupe des EME non réfractaires ; ces différences sont non statistiquement significatives. La durée de sédation avant le sevrage ne diffère pas significativement entre ces 2 groupes, avec une majorité entre 12 et 24h (tableau 5 et figure 16).

<b>Tableau 5 – Gestion des sédations dans les groupes des EME généralisés réfractaires et non réfractaires</b>			
	<b>EME-G-R</b>	<b>EME-G-NR</b>	<b>p</b>
<b>n</b>	14	73	
<b>Nombre de 3<sup>ème</sup> lignes pendant les premières 24h en réanimation (%)</b>			0.129
0	0 (0.0)	6 (8.2)	
1	14 (100.0)	53 (72.6)	
2	0 (0.0)	14 (19.2)	
<b>Molécule de 3<sup>ème</sup> ligne pendant les premières 24h en réanimation (%)</b>			0.059
midazolam	2 (14.3)	24 (35.8)	
propofol	11 (78.6)	43 (64.2)	
thiopental	1 (7.1)	0 (0.0)	
<b>Durée de sédation avant initiation du sevrage (h) (médiane [IQR])</b>	12.75 [6.50, 14.75]	12.00 [4.5, 20.0]	0.795
<b>Durée de sevrage des sédations (médiane [IQR])</b>	1.00 [0.00, 13.50]	0.00 [0.00, 5.5]	0.282
<b>Durée totale de sédation avant arrêt/réaugmentation (h) (médiane [IQR])</b>	16.50 [12.62, 31.00]	17.0 [9.00, 23.00]	0.349



**Figure 16. Répartition de la durée de sédation avant l'initiation du sevrage chez les EME convulsifs généralisés réfractaires et non réfractaires**

## 4.2. Surveillance électroencéphalographique

Le délai médian entre l'admission en réanimation et le 1er EEG est de 17h (IQR : [9.8-24]) (moyenne de 20.2h). Il est similaire entre les patients EME-G-R et EME-G-NR (médiane de 18h). Seize patients ne bénéficient pas d'EEG durant leur séjour en réanimation.

Seuls 8 patients (8%) font l'objet d'un monitoring EEG, exclusivement dans le service de réanimation neurologique de la Pitié Salpêtrière : 4 patients avec EME réfractaire, 4 patients avec EME non réfractaire. Une proportion significativement plus importante de patients avec EME-G-R bénéficie d'un monitoring EEG (28.6% vs. 4.1% dans le groupe des patients en EME-G-NR) ( $p=0.012$ ). Un patient sur les 8 a un tracé de burst suppression à l'EEG (il s'agit d'un EME-G-R), et les 7 autres présentent une suppression des crises électroencéphalographiques.

## 5. Evolution des patients

### 5.1. Récidive de l'EME

Sept patients (7.0%) présentent une récurrence d'EME lors du séjour en réanimation : 3 EME diagnostiqués sur la clinique et l'EEG, 1 EME clinique, 3 EME infra-cliniques diagnostiqués sur l'EEG uniquement ( $n=3$ ). Il s'agit de récurrences sous forme d'EME partiels

en majorité (n=6, 1 EME convulsif généralisé), alors qu'il s'agissait d'EME généralisés au moment de la prise en charge initiale.

Comme exposé dans le tableau 6, les patients ayant présenté une récurrence d'EME au cours du séjour en réanimation se démarquent par :

- l'absence d'antécédent d'épilepsie (vs. 58.1% d'antécédents d'épilepsie dans le groupe des patients qui n'ont pas présenté de récurrence d'EME, p=0.010) ;
- un score STESS médian plus élevé (5 [3.5, 5.0] vs 3 [2.0, 3.0], p=0.002) y compris lorsque l'item « antécédent d'épilepsie » était retiré (p=0.017) ;
- un score IGS moyen plus élevé (65.7 vs 50.4, p=0.007).

Deux patients sur les 6 avec récurrence d'EME sont initialement des EME réfractaires.

<b>Tableau 6 : caractéristiques des patients – comparaison selon la présence ou non d'une récurrence d'EME</b>			
	<b>Pas de récurrence d'EME</b>	<b>Récurrence d'EME</b>	<b>p</b>
<b>n</b>	93	7	
<b>age (médiane [IQR])</b>	54.0 [40.0, 65.00]	65.00 [53.00, 77.00]	0.150
<b>sexe = homme (%)</b>	65 (69.9)	5 (71.4)	1.000
<b>diagnostic à la prise en charge (%)</b>			0.908
Coma post critique	5 ( 5.4)	0 ( 0.0)	
CNEP	3 ( 3.2)	0 ( 0.0)	
EME-G-NR	68 (73.1)	5 (71.4)	
EME-P-NR	1 ( 1.1)	0 ( 0.0)	
EME-G-R	12 (12.9)	2 (28.6)	
EME-P-R	1 ( 1.1)	0 ( 0.0)	
Crises répétées	3 ( 3.2)	0 ( 0.0)	
<b>Antécédent d'épilepsie (%)</b>	54 (58.1)	0 ( 0.0)	<b>0.010</b>
<b>Etiologie de l'EME (%)</b>			0.188
Aiguë symptomatique	34 (36.6)	5 (71.4)	
Cryptogénique	1 ( 1.1)	0 ( 0.0)	
ND	12 (12.9)	0 ( 0.0)	
Progressive symptomatique	14 (15.1)	2 (28.6)	
Chronique séquellaire	32 (34.4)	0 ( 0.0)	
<b>STESS (médiane [IQR])</b>	3.00 [2.00, 3.00]	5.00 [3.50, 5.00]	<b>0.002</b>
<b>IGS_hors_neuro (moy. (sd))</b>	29.7 (13.5)	60.0 (NA)	NA
<b>IGS (moy.) (sd)</b>	50.4 (14.3)	65.7 (14.7)	<b>0.007</b>
<b>Ethylisme (%)</b>	23 (24.7)	1 (14.3)	0.746

CNEP : crise non épileptique psychogène ; EME : état de mal épileptique ; EME-G-R : EME convulsif généralisé réfractaire ; EME-G-NR : EME convulsif généralisé non réfractaire ; EME-P-R : EME convulsif partiel réfractaire ; EME-P-NR : EME convulsif partiel non réfractaire ; IGS : indice de gravité simplifié ; IQR : étendue interquartile ; ND : non déterminé ; sd : écart-type ; STESS : status epilepticus severity score



Les données comparatives concernant la prise en charge avant l'entrée en réanimation entre les patients ayant présenté une récurrence d'EME en réanimation et les autres sont résumées dans le tableau 7. Le délai entre le début de l'EME et le 1<sup>er</sup> traitement anti épileptique n'est connu que pour 2 patients sur les 7 ayant fait une récurrence d'EME par la suite ; il est respectivement de 2 et 10 minutes (inférieur au 1<sup>er</sup> quartile pour l'ensemble de la population étudiée). Les molécules utilisées en 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne ne diffèrent pas significativement chez les patients ayant présenté une récurrence d'EME en réanimation, sous réserve des informations manquantes. Bien qu'il n'y ait pas de différence significative dans la répartition de l'ordre des lignes d'antiépileptiques entre les patients présentant une récurrence d'EME et les autres, on peut remarquer que la majorité des patients avec récurrence d'EME (n=3, 42.9%) ont reçu le traitement de 3<sup>ème</sup> ligne immédiatement après la 1<sup>ère</sup> ligne, sans 2<sup>ème</sup> ligne, et que le traitement efficace pour stopper les convulsions a été le plus souvent la 3<sup>ème</sup> ligne (n=3, 42.9%).

<b>Tableau 7: prise en charge avant l'entrée en réanimation : comparaison selon la présence ou non d'une récurrence d'EME</b>			
	<b>Pas de récurrence</b>	<b>Récurrence</b>	<b>p</b>
<b>n</b>	93	7	
<b>Délai de traitement initial (médiane [IQR])</b>	45.00 [22.5, 65.0]	6.00 [4.00, 8.00]	0.050
<b>1<sup>ère</sup> ligne d'antiépileptique, n (%)</b>			1.000
clonazepam	78 (86.7)	6 ( 85.7)	
diazepam	11 (12.2)	1 ( 14.3)	
ND	1 ( 1.1)	0 ( 0.0)	
<b>2<sup>ème</sup> ligne d'antiépileptique, n (%)</b>			1.000
fosphénytoïne	44 (71.0)	4 (100.0)	
lévétiracétam	3 ( 4.8)	0 ( 0.0)	
phenobarbital	7 (11.3)	0 ( 0.0)	
phénytoïne	7 (11.3)	0 ( 0.0)	
ND	1 ( 1.6)	0 ( 0.0)	
<b>Molécule utilisée pour l'induction, n (%)</b>			0.079
Midazolam	2 ( 2.2)	0 ( 0.0)	
Propofol	15 (16.1)	0 ( 0.0)	
Thiopental/penthotal	26 (28.0)	0 ( 0.0)	
Etomidate	34 (36.6)	3 (42.9)	
ND	16 (17.2)	4 (57.1)	
<b>3<sup>ème</sup> ligne d'antiépileptique - entretien, n (%)</b>			0.231
midazolam	61 (65.6)	4 ( 57.1)	
propofol	16 (17.2)	1 ( 14.3)	
thiopental/penthotal	10 (10.8)	0 ( 0.0)	
ND	6 ( 6.5)	2 ( 28.6)	
<b>Ligne efficace pour arrêter les</b>			0.926

<b>convulsions, n (%)</b>			
1 <sup>ère</sup> ligne	32 (34.4)	2 ( 28.6)	
2 <sup>ème</sup> ligne	14 (15.1)	1 ( 14.3)	
3 <sup>ème</sup> ligne	25 (26.9)	3 ( 42.9)	
Arrêt spontané des convulsions	18 (19.4)	1 ( 14.3)	
ND	4 ( 4.3)	0 ( 0.0)	
<b>Ordre des lignes d'antiépileptiques, n (%)</b>			0.569
1/2/3	46 (49.5)	2 ( 28.6)	
1/3/0	28 (30.1)	3 ( 42.9)	
1/3/2	14 (15.1)	2 ( 28.6)	
3/0/0	3 ( 3.2)	0 ( 0.0)	
ND	2 ( 2.2)	0 ( 0.0)	
<b>Cause de ventilation mécanique, n (%)</b>			0.892
coma	54 (58.1)	4 ( 57.1)	
hypoxie	5 ( 5.4)	0 ( 0.0)	
inhalation	5 ( 5.4)	0 ( 0.0)	
Nécessité d'imagerie cérébrale	1 ( 1.1)	0 ( 0.0)	
Convulsions persistantes	25 (26.9)	3 ( 42.9)	
ND	3 ( 3.2)	0 ( 0.0)	
<b>Imagerie cérébrale avant entrée en réanimation, n (%)</b>	70 (75.3)	6 ( 85.7)	1.000

EME : état de mal épileptique ; IQR : étendue inter-quartile ; ND : non déterminé

Les récurrences d'EME surviennent exclusivement après le sevrage complet des sédations, qui est brutal pour 6 patients sur 7. Sous réserve du faible effectif de patients ayant présenté une récurrence d'EME en réanimation et des données manquantes, il n'y a pas de différence significative en termes de durée des sédations avant initiation du sevrage (médiane 13h, IQR [6.75, 13.50] vs. 12h [5.00, 19.00],  $p=0.380$ ), ou de durée totale des sédations (13h [6.75, 13.50] vs. 17h [9.00, 27.30],  $p=0.098$ ), cf. tableau 8. On peut noter que tous les patients présentant une récurrence d'EME ont une durée d'anesthésie générale avant initiation du sevrage <24h, par conséquent on ne peut parler d'EME super réfractaire ici.

La majorité des patients sont sevrés brutalement des sédations, avec une proportion encore plus importante chez les patients ayant présenté une récurrence d'EME, sans différence significative entre les 2 groupes ( $n=6/7$  (85.7%) dans le groupe « récurrence », vs.  $n=53/93$  (57.0%) dans le groupe « absence de récurrence »,  $p=0.235$ ). Il y a également une proportion plus importante de patients sevrés des sédations dès l'arrivée en réanimation dans le groupe des récurrences d'EME, là encore sans différence significative ( $n=2$  (28.6%) vs.  $n=8$  (8.6%),  $p=0.144$ ) ; par ailleurs les 2 patients concernés avaient un diagnostic d'EME généralisé non réfractaire au moment de la prise en charge initiale.

**Tableau 8 : prise en charge en réanimation selon la présence ou non d'une récursive d'EME**

	Pas de récursive	Récursive	p
<b>n</b>	93	7	
<b>Moment d'admission en réanimation, n (%)</b>			0.717
nuit	53 (57.0)	5 (71.4)	
weekend	1 ( 1.1)	0 ( 0.0)	
Journée	39 (41.9)	2 (28.6)	
<b>Nombre de molécules de 3ème ligne à l'arrivée en réanimation, n (%)</b>			0.036
1	88 (94.6)	5 (71.4)	
2	3 ( 3.2)	0 ( 0.0)	
ND	2 ( 2.2)	2 (28.6)	
<b>Arrêt des sédations à l'arrivée en réanimation, n (%)</b>	8 (8.6)	2 (28.6)	0.144
<b>Nombre de 3ème lignes pendant les premières 24h en réanimation, n (%)</b>			0.071
0	5 ( 5.4)	2 (28.6)	
1	73 (78.5)	5 (71.4)	
2	15 (16.1)	0 ( 0.0)	
<b>Molécule de 3ème ligne utilisée pendant les 24 premières heures en réanimation (%)</b>			1.000
midazolam	29 (33.0)	2 (40.0)	
propofol	58 (65.9)	3 (60.0)	
thiopental/pentotal	1 ( 1.1)	0 ( 0.0)	
<b>Durée de sédation avant initiation du sevrage (h) (médiane [IQR])</b>	12.00 [5.00, 19.00]	13.00 [6.75, 13.50]	0.380
<b>Durée totale de sédation avant arrêt/réaaugmentation (h) (médiane [IQR])</b>	17.00 [9.00, 27.30]	13.00 [6.75, 13.50]	0.098
<b>Durée de sevrage des sédations. (médiane [IQR])</b>	0.00 [0.00, 8.50]	0.00 [0.00, 0.00]	0.133
<b>Monitoring EEG en réanimation, n (%)</b>	7 ( 7.5)	1 (14.3)	0.453

EEG : électroencéphalogramme ; EME : état de mal épileptique ; IQR : étendue interquartile ; ND : non déterminé

## 5.2. Séjour en réanimation : durée de séjour, complications, mortalité

### 5.2.1. *Données sur l'ensemble de la cohorte*

Trois patients (3.0%) sont décédés au cours du séjour en réanimation :

- Un patient de 41 ans, porteur d'une mitochondriopathie sévère, a présenté un EME convulsif généralisé super réfractaire difficile à contrôler, avec absence de réveil à distance de l'arrêt des sédations, et a fait l'objet de limitations de soins ;

- Une patiente, âgée de 88 ans, présentant des troubles cognitifs antérieurs ainsi qu'une insuffisance cardiaque, a présenté un EME convulsif partiel non réfractaire sur séquelle d'hématome sous-dural, et a été intubée précocement devant la persistance des clonies avec dégradation de la vigilance et instabilité respiratoire après avoir reçu 4 doses de benzodiazépines. L'hospitalisation en réanimation a été compliquée d'une PAVM puis d'un œdème laryngé à 24h de l'extubation, et une limitation de soins a alors été décidée collégialement ;
- Une patiente âgée de 65 ans a présenté un EME convulsif partiel temporal secondairement généralisé non réfractaire sur encéphalite à HHV-6 (herpès virus humain de type 6), survenue dans un contexte d'aplasie secondaire à une allogreffe de moelle osseuse pour syndrome myélodysplasique/myéloprolifératif. Elle a présenté de nombreuses complications infectieuses en réanimation, avec SDRA et défaillance multiviscérale conduisant au décès.

La majorité des patients (63%) ont présenté des complications lors du séjour en réanimation. La complication la plus fréquente est la pneumopathie d'inhalation (29%), suivie par des hypotensions sévères nécessitant le recours à des traitements vasopresseurs (17%), la PAVM (7%), le SDRA (3%), et une septicémie sur voie veineuse centrale (1%). Six patients présentent des complications autres (rhabdomyolyse, insuffisance rénale aiguë, perturbations du bilan hépatique).

La durée médiane de ventilation mécanique avant la première extubation est de 2 jours (IQR : [1-3]), avec un maximum à 22 jours. La durée totale de ventilation mécanique a une médiane de 2 jours (IQR : [1-4]), avec une valeur maximum à 66 jours (il s'agit du patient avec une mitochondriopathie sévère). Six patients (6.0%) ont été ré-intubés après une première extubation. Parmi eux, 2 patients ont fait une récurrence d'EME en réanimation : l'un a été ré-intubé pour dégradation respiratoire indépendante de la récurrence d'EME ; l'autre a été ré-intubé pour dégradation de la vigilance dans un contexte d'EME partiels récidivants sur encéphalite auto-immune.

La durée médiane de séjour en réanimation est de 4 jours (IQR : [2-6]), avec un maximum à 26 jours.

A la sortie de réanimation 66% des patients ont retrouvé leur état antérieur, 14 % ont des troubles cognitifs, 11% présentent un nouveau déficit neurologique, 4% ont une aggravation d'un déficit neurologique préexistant. Trois patients sont décédés en réanimation ; et l'évolution fonctionnelle est indéterminée pour 2 patients.

### 5.2.2. Comparaison des données pronostiques entre EME convulsifs généralisés réfractaires et non réfractaires

Comme résumé dans le tableau 9 ci-dessous, il n'existe pas de différence significative entre le groupe des EME-G-R et EME-G-NR en termes de mortalité, de récurrence d'EME et de complications de réanimation. Les durées de séjour et de ventilation mécanique ont tendance à être plus importantes chez les EME-G-R, mais de façon non significative. Le pronostic fonctionnel est similaire entre les deux groupes, avec un retour à l'état antérieur pour 60.3% dans le groupe EME-G-NR et 78.6% dans le groupe EME-G-R.

<b>Tableau 9 – Evolution – EME-G-R vs. EME-G-NR</b>			
	<b>EME-G-NR</b>	<b>EME-G-R</b>	<b>p</b>
<b>n</b>	73	14	
<b>Récidive d'EME (%)</b>	5 (6.8)	2 (14.3)	0.313
<b>Survenue de complication de réanimation (%)</b>	48 (65.8)	8 (57.1)	0.555
<b>Type de complication (%)</b>			0.429
SDRA	3 ( 4.1)	0 ( 0.0)	
Pneumopathie d'inhalation	25 (34.2)	2 (14.3)	
Septicémie sur voie centrale	1 ( 1.4)	0 ( 0.0)	
Hypotension sévère	11 (15.1)	5 (35.7)	
PAVM	4 ( 5.5)	1 ( 7.1)	
autre	4 ( 5.5)	0 ( 0.0)	
aucune	25 (34.2)	6 (42.9)	
<b>Mortalité en réanimation (%)</b>	1 ( 1.4)	1 ( 7.1)	0.298
<b>Durée de séjour en réanimation, jours (médiane [IQR])</b>	4.00 [2.00, 6.00]	5.00 [2.00, 9.00]	0.333
<b>Durée de ventilation mécanique avant la 1ère extubation, jours (médiane [IQR])</b>	2.00 [1.00, 3.00]	3.00 [2.00, 5.00]	0.140
<b>durée totale de ventilation mécanique, jours (médiane [IQR])</b>	2.00 [1.00, 3.00]	3.50 [2.00, 5.75]	0.129
<b>Pronostic fonctionnel (%)</b>			0.569
Retour à l'état antérieur	44 (60.3)	11 (78.6)	
Troubles cognitifs	13 (17.8)	1 ( 7.1)	
Nouveau déficit neurologique	10 (13.7)	1 ( 7.1)	
Aggravation d'un déficit neurologique pré-existant	3 ( 4.1)	0 ( 0.0)	
ND	2 ( 2.7)	0 ( 0.0)	
Décès	1 ( 1.4)	1 ( 7.1)	

EME : état de mal épileptique ; EME-G-R : EME convulsif généralisé réfractaire ; EME-G-NR : EME convulsif généralisé non réfractaire ; IDR : étendue inter-quartile ; ND : non déterminé ; PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë.

### 5.3. Analyse des données pronostiques selon la durée de l'anesthésie générale.

La comparaison des 2 groupes de patients en fonction de la durée d'anesthésie générale :  $>$  ou  $\leq$  12 heures, montre que le taux de récurrence d'EME, la mortalité, la durée de séjour et le pronostic fonctionnel sont identiques, (tableau 10), même si l'EME a été réfractaire (tableau 10 bis). Par contre, dans le groupe des patients sédatisés plus de 12h avant initiation du sevrage, la fréquence des complications de réanimation est plus élevée (74% vs 52.0%,  $p=0.038$ ), et la durée de ventilation mécanique est plus longue (cf. tableau 10).

<b>Tableau 10– Evolution – comparaison selon durée d'AG avant sevrage <math>\leq</math> vs <math>&gt;</math> 12h</b>			
	<b><math>\leq 12h</math></b>	<b><math>&gt; 12h</math></b>	<b>p</b>
<b>n</b>	50	50	
<b>Diagnostic, n(%)</b>			0.847
Coma post critique	2 (4.0)	3 (6.0)	
CNEP	2 (4.0)	1 (2)	
EME-G-NR	38 (76.0)	35 (70.0)	
EME-P-NR	0 (0.0)	1 (2.0)	
EME-G-R	6 (12.0)	8 (16.0)	
EME-P-R	1 (2.0)	0 (0.0)	
Crises répétées	1 (2.0)	2 (4.0)	
<b>IGS, moyenne (SD)</b>	52.5 (16.7)	51.7 (12.7)	0.912
<b>Récidive d'EME (%)</b>	3 ( 6.0)	4 (8.0)	1.000
<b>Survenue de complication de réanimation (%)</b>	26 (52.0)	37 (74.0)	<b>0.038</b>
<b>Détail des complications (%)</b>			0.111
SDRA	0 ( 0.0)	3 ( 6.0)	
Pneumopathie d'inhalation	13 (26.0)	16 (32.0)	
Septicémie sur voie centrale	0 ( 0.0)	1 ( 2.0)	
Hypotension sévère	7 (14.0)	10 (20.0)	
PAVM	2 ( 4.0)	5 (10.0)	
autre	4 ( 8.0)	2 ( 4.0)	
aucune	24 (48.0)	13 (26.0)	
<b>Mortalité en réanimation (%)</b>	0 ( 0.0)	3 ( 6.0)	0.242
<b>Durée de séjour en réanimation, jours (médiane [IQR])</b>	3.00 [2.00, 5.75]	4.00 [2.00, 6.00]	0.413
<b>Durée de ventilation mécanique avant la 1ère extubation, jours (médiane [IQR])</b>	2.00 [1.00, 3.00]	2.00 [2.00, 3.00]	<b>0.036</b>
<b>durée totale de ventilation mécanique, jours (médiane [IQR])</b>	2.00 [1.00, 3.00]	2.00 [2.00, 4.00]	<b>0.044</b>
<b>Pronostic fonctionnel (%)</b>			0.055

Retour à l'état antérieur	29 (58.0)	37 (74.0)
Troubles cognitifs	9 (18.0)	5 (10.0)
Nouveau déficit neurologique	9 (18.0)	2 (4.0)
Aggravation d'un déficit neurologique pré-existant	2 (4.0)	2 (4.0)
Non déterminé	1 (2.0)	1 (2.0)
Décès	0 (0.0)	3 (6.0)

**Tableau 10bis – Evolution – comparaison selon durée d'AG avant sevrage  $\leq$  vs  $>$  12h – EME-G-R**

	$\leq 12h$	$> 12h$	<b>p</b>
<b>n</b>	6	8	
<b>IGS , moyenne (SD)</b>	46.0 (18.3)	54.38 (15.2)	0.388
<b>Récidive d'EME (%)</b>	0 (0.0)	2 (25.0)	0.473
<b>Survenue de complication de réanimation (%)</b>	3(50.0)	5(62.5)	1.000
<b>Mortalité en réanimation (%)</b>	0 (0.0)	1(12.5)	1.000
<b>Durée de séjour en réanimation, jours (médiane [IQR])</b>	5.00 [4.25, 6.50]	6.00 [2.00, 9.00]	0.943
<b>Durée de ventilation mécanique avant la 1ère extubation, jours (médiane [IQR])</b>	3.50 [2.25, 4.75]	2.00 [1.00, 5.00]	0.346
<b>durée totale de ventilation mécanique, jours (médiane [IQR])</b>	3.50 [2.25, 4.75]	3.00 [1.00, 6.00]	0.648
<b>Pronostic fonctionnel (%)</b>			1.000
Retour à l'état antérieur	5 (83.3)	6 (75.0)	
Troubles cognitifs	0 (0.0)	1 (12.5)	
Nouveau déficit neurologique	1 (16.7)	0 (0.0)	
Décès	0 (0.0)	1 (12.5)	

CNEP : crise non épileptique psychogène ; EME : état de mal épileptique ; EME-G-R : EME convulsif généralisé réfractaire ; EME-G-NR : EME convulsif généralisé non réfractaire ; EME-P-R : EME convulsif partiel réfractaire ; EME-P-NR : EME convulsif partiel non réfractaire ; IGS : indice de gravité simplifié ; IQR : étendue interquartile ; PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

## PARTIE 5 : DISCUSSION

---

### 1. Prise en charge initiale et proportion d'EME réfractaires

Le profil de la population d'étude est similaire aux données de la littérature, avec une majorité d'hommes, un âge médian de 56 ans, et un antécédent d'épilepsie dans un peu plus de la moitié des cas.

Le taux d'EME convulsifs généralisés réfractaires est de 14% sur l'ensemble de la cohorte, et de 16.1% lorsqu'il est rapporté aux seuls EME convulsifs généralisés ; alors qu'il est de 20 à 33% dans les études prospectives (57), (58), (59), (60) et jusqu'à 43% dans les études rétrospectives (61), (62). Ce taux bas d'EME réfractaires est expliqué par deux éléments :

- La majorité des patients admis en réanimation sous ventilation mécanique ont été intubés en raison de troubles de vigilance, et non du fait de la persistance de l'EME ;
- Les patients intubés pour convulsions persistantes n'ont pas reçu les deux premières lignes de traitement antiépileptique avant la 3<sup>ème</sup> ligne dans 1/3 des cas, et ne répondent donc pas aux critères d'EME réfractaire.

Parmi les 40 patients avec EME convulsif généralisé qui ont reçu les lignes de traitement antiépileptique selon l'ordre recommandé, le pourcentage d'EME convulsifs généralisés réfractaires est 35% (n=14), ce qui est concordant avec les données de la littérature.

Nous avons défini l'EME convulsif réfractaire sur des critères uniquement cliniques, à savoir la persistance des convulsions cliniques malgré les traitements de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne, 30 minutes après le début de la perfusion du traitement de 2<sup>ème</sup> ligne. Cette définition clinique comporte le risque que nous n'ayons pas pris en compte des EME réfractaires larvés, c'est-à-dire avec disparition des convulsions, et persistance de troubles de vigilance au premier plan. Ce type d'EME larvé semble très rare en pratique, faisant généralement suite à un EME d'évolution très prolongée avec « épuisement » des manifestations motrices, et dont le diagnostic de certitude nécessite un EEG. En l'absence d'EEG disponible en extrahospitalier, et compte-tenu de la rareté de l'EME larvé, nous avons jugé préférable de nous limiter aux convulsions cliniques afin de ne pas inclure à tort comme EME réfractaires des troubles de vigilance post critiques. L'évolution majoritairement favorable des patients, avec un taux de mortalité et de récurrence d'EME faibles, concorde avec la proportion limitée d'EME convulsifs généralisés réfractaires de notre étude.



Concernant la stratégie de prise en charge initiale, on peut noter que quinze patients sur les 19 chez lesquels les convulsions cliniques s'étaient arrêtées spontanément à l'arrivée des secours ont reçu des benzodiazépines, parfois suivies d'un antiépileptique de longue durée d'action, et ont ensuite été intubés pour protection des voies aériennes en raison de troubles de vigilance. Cette prise en charge est sous-tendue par deux raisons : la crainte d'un EME larvé, attestée par des comptes rendus du SAMU qui mentionnent que les benzodiazépines sont administrées du fait de l'absence de retour à la conscience, ou pour diminuer le risque de récurrence de l'EME. L'évolution de ces 15 patients aurait pu être différente si le traitement antiépileptique n'avait pas été administré d'emblée et si l'on avait laissé un peu plus de temps au patient en post critique, sous réserve d'un état respiratoire stable, pour recouvrer une vigilance satisfaisante. En effet, comme le montrent Alldredge et al, 21.1% des patients en EME traités par du placebo s'arrêtent de convulser spontanément (94). Les dernières recommandations françaises préconisent de ne pas injecter d'emblée un traitement antiépileptique (y compris par benzodiazépines) chez les patients qui s'arrêtent de convulser spontanément, qu'ils soient ou non dans le coma, quitte à débiter un traitement en cas de récurrence des convulsions cliniques, afin de ne pas traiter par excès des patients en phase post critique (10).

Dans notre étude, les benzodiazépines sont plus souvent efficaces sur l'arrêt des convulsions après 1 seule injection qu'après 2 injections. Cette disparité tient probablement à la gravité plus importante des EME convulsifs résistants à deux injections de benzodiazépines. La proportion de patients intubés pour convulsions persistantes est plus faible parmi les patients ayant reçu uniquement une première ligne d'antiépileptiques avant l'instauration de l'anesthésie générale par rapport à ceux traités selon les recommandations (23.4% et 35.4%, respectivement). Ce résultat reflète probablement un recours rapide à l'intubation par les équipes du SAMU en cas de coma persistant après un traitement par benzodiazépine, sans laisser suffisamment de temps d'observation pour que les convulsions cliniques reprennent éventuellement. Concernant le choix du traitement antiépileptique de troisième ligne, on note un recours plus fréquent au thiopental parmi les EME convulsifs généralisés réfractaires : cela pourrait témoigner d'une gravité plus importante de l'EME chez les patients concernés, comme le suggère la durée maximale de crise convulsive plus importante chez ces patients.

Notre étude met en évidence une disparité significative concernant la stratégie thérapeutique utilisée avant l'admission en réanimation : seuls 21% des patients admis au CH MLV reçoivent les lignes de traitements antiépileptiques selon les recommandations, contre 54% des patients reçus à l'hôpital Pitié Salpêtrière. L'algorithme de prise en charge initiale de l'EME convulsif est donc suivi de façon très inégale en pratique clinique réelle, en raison le plus souvent d'une intubation assez rapide en cas de troubles de vigilance (parfois aggravés par le traitement par benzodiazépine) dans le but de protéger les voies aériennes lors du transport par le SAMU.

La décision de débiter l'anesthésie générale lors de la prise en charge initiale de l'EME n'est pas toujours aisée et les pratiques varient selon les centres, comme le montre l'étude prospective multicentrique menée par Alvarez et al., qui a comparé le recours à l'anesthésie générale dans le cadre de la prise en charge de l'EME dans un centre américain et un centre suisse. La population comportait 362 EME, parmi lesquels : 5 EME absence, 63 EME partiels simples, 111 EME partiels complexes, 148 EME convulsifs généralisés, 35 EME non convulsifs avec coma, les EME non convulsifs étant confirmés par EEG. Les auteurs ont retrouvé un recours plus fréquent à l'anesthésie générale dans le centre Américain (25%) par rapport au centre Suisse (10%). En analyse multivariée, le recours au coma thérapeutique n'était pas associé à la mortalité mais était associé à une durée d'hospitalisation plus importante ; cependant cette étude ne précisait pas les durées d'anesthésie générale, ni leur profondeur (109).

L'écart entre les recommandations thérapeutiques et la pratique a été retrouvé dans d'autres études. L'étude de cohorte suisse de Rossetti et al. (110), incluant 225 EME parmi lesquels 106 EME convulsifs généralisés, rapporte un taux de non suivi des recommandations de 37% (surdosage ou sous-dosage de plus de 30% par rapport aux doses recommandées, et/ou ordre erroné des lignes thérapeutiques, sans que l'ordre précis ne soit détaillé dans cette étude) ; ce non-suivi des recommandations n'est pas associé à une aggravation du pronostic vital et fonctionnel, y compris dans le sous-groupe des EME convulsifs généralisés et EME non convulsifs avec coma (ou EME larvés, confirmés par EEG) (n=116). Il existe cependant une tendance non statistiquement significative vers une proportion plus faible de non-suivi des recommandations chez les patients avec le pronostic le plus favorable.

Une étude française prospective monocentrique incluant 101 EME convulsifs généralisés retrouve un taux d'adhérence à un protocole de traitement local de seulement 38%, malgré des réunions répétées visant à former les équipes dans le cadre de l'étude ; ainsi qu'un usage de l'anesthésie générale plus fréquent lorsque la prise en charge initiale de l'EME a lieu en

extrahospitalier (vraisemblablement lié à la nécessité de sécuriser le transport par le SAMU) (111). Le suivi du protocole est ici significativement associé au contrôle de l'EME, avec 6.8 fois plus de chances de stopper les crises après une 1ère ligne adéquate ; cependant le protocole de traitement de ce centre diffère des recommandations actuelles puisque le traitement de 1ère ligne extrahospitalier consiste à administrer d'emblée une benzodiazépine (clonazépam ou diazépam) avec de la fosphénytoïne, ou du lorazépam seul en cas de contre-indication, avec un recours à l'anesthésie générale en deuxième ligne. Il est important de se rappeler que les protocoles thérapeutiques proposés dans les guidelines n'ont pas fait l'objet d'étude comparative, et la succession des paliers de première, deuxième et troisième ligne n'a pas été montrée comme supérieure à un passage rapide à la troisième ligne par exemple.

Ainsi, les protocoles de prise en charge immédiate de l'EME convulsif se révèlent difficiles à suivre en pratique clinique réelle, sans que l'impact sur le pronostic soit connu. Dans notre étude, il n'est pas possible de déterminer l'effet de l'adhésion aux recommandations puisque seuls les patients ventilés ayant été inclus, tous ceux traités avec succès et non intubés n'ont pas été intégrés dans la cohorte.

## 2. Gestion de l'anesthésie générale et pronostic

Quel que soit le diagnostic, et notamment qu'il s'agisse d'un EME convulsif généralisé réfractaire ou non réfractaire, les patients ont une durée de sédation similaire (médiane à environ 12h), avant initiation d'un sevrage le plus souvent brutal. Cette durée de sédation est donc globalement inférieure aux 24h recommandées dans le cas des EME réfractaires (les trois quart des patients étant sous anesthésie générale pendant moins de 18h avant initiation du sevrage), et pourtant les récurrences sont relativement rares (7% de l'ensemble des patients), y compris en cas d'EME généralisé réfractaire dont l'évolution est majoritairement favorable. La mention du caractère réfractaire de l'EME est rarement retrouvée dans les comptes rendus médicaux, ce qui suggère que la stratégie thérapeutique ne tient pas compte de cette caractéristique.

Nous ne disposons pas à ce jour de données suffisantes pour connaître la durée optimale d'anesthésie générale pour traiter les EME réfractaires. Les durées observées dans notre étude sont inférieures à la pratique recommandée et appliquée le plus souvent, comme en témoignent les résultats préliminaires d'un audit d'envergure internationale sur la prise en charge de l'EME réfractaire, portant sur 488 cas d'EME (dont 56% d'EME convulsifs), et

décrivant une durée d'anesthésie générale comprise entre 1 et 7 jours dans 55% des cas, alors qu'elle est  $\leq 24$ h dans uniquement 35% des cas ; cependant une association éventuelle avec le taux de récurrence d'EME n'est pas étudiée (112). Une étude plus ancienne menée en 2003 par Holtkamp et al. en Autriche, Allemagne et Suisse a soumis un questionnaire à des neurologues épileptologues et neuro-réanimateurs sur la prise en charge de l'EME convulsif généralisé et de l'EME partiel complexe réfractaires, et parmi les 63 réponses, 72% maintiennent une anesthésie générale pendant 24 à 48h (versus 22% pendant moins de 24h), avec un objectif de burst suppression au monitoring EEG pour 69% (113).

Dans notre étude, les groupes de patients sédatisés plus ou moins de 12h avant initiation d'un sevrage sont équilibrés (n=50 respectivement), avec des taux similaires d'EME réfractaires, et permettent donc une comparaison juste. Une durée d'anesthésie générale  $< 12$ h avant initiation du sevrage n'est pas associée à un risque plus élevé de récurrence d'EME, y compris chez les patients en EME réfractaire ; en revanche le taux de complications est significativement plus bas avec une durée de ventilation mécanique moins longue que pour les patients avec anesthésie générale  $> 12$ h. Ces résultats sont à interpréter avec précaution puisque la survenue de complications, notamment de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ou de SDRA (significativement plus fréquents dans le groupe AG  $> 12$ h) entraîne forcément une durée de ventilation mécanique plus importante, donc une durée de sédation plus longue. Toutefois, on peut retenir de ces résultats qu'une durée d'anesthésie  $\leq 12$ h avant sevrage semble sécurisée puisqu'elle n'est pas associée à un sur-risque de récurrence d'EME ni à une surmortalité.

La molécule utilisée en réanimation à la phase précoce de l'EME est très majoritairement le propofol dans notre étude, et la plupart des patients traités par midazolam ainsi que la quasi-totalité des patients traités par thiopental en extrahospitalier voient leur traitement remplacé par le propofol à l'arrivée en réanimation. Ce choix des réanimateurs d'une molécule de demi-vie plus courte vise probablement à favoriser un réveil rapide à l'arrêt de la sédation. Les résultats préliminaires de l'audit international de Ferlisi et al. sur la prise en charge de l'EME réfractaire rapportent une tendance différente, avec une utilisation du midazolam dans la majorité des cas (59%), et une utilisation de plus d'un agent anesthésique dans 60% des cas (112) . L'enquête de Holtkamp et al. de 2003 décrit une préférence pour les barbituriques chez 58% des médecins interrogés (versus 29% pour le propofol et 13% pour le midazolam) (113).

Seuls 8 patients sur 100 bénéficient d'un monitoring EEG pour guider la gestion de l'anesthésie générale, avec un effet centre puisque seule la réanimation neurologique médicale spécialisée de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière est équipée. Cet aspect reflète le fossé entre les recommandations des experts, qui préconisent un monitoring EEG continu pour adapter les sédations, et la pratique clinique réelle d'un accès difficile et très inégal à cet outil, ainsi qu'à l'expertise de neurologues pour l'interpréter. Cette problématique n'est pas propre à notre pays, comme le montre une étude anglaise menée en 2014 qui rapporte que sur 55 centres contactés, seuls 38% ont un protocole spécifique dédié à l'EME convulsif réfractaire dans leurs unités de soins intensifs, 33% ont accès au monitoring EEG continu, et le recours à un neurologue ne concerne que 42% des centres (114). L'interprétation de l'EEG continu nécessite un examen minutieux par un neurophysiologiste expérimenté : il n'est pas rare de voir des tracés relativement aigus, notamment lorsque les anesthésiques sont progressivement diminués, et le risque de les interpréter comme des anomalies épileptiques et d'intensifier à nouveau les traitements est non négligeable (115) : l'EEG continu peut donc constituer un outil à double tranchant, et il est essentiel qu'il puisse être correctement interprété, en collaboration avec des neurologues, afin de guider correctement la prise en charge.

Il n'y a que 7 patients présentant une récurrence d'EME en réanimation dans notre étude ; par conséquent il est difficile de tirer des conclusions sur une si petite population. De façon intéressante, la récurrence n'est pas associée à une durée de sédation moindre ; en revanche les patients sont caractérisés par un STESS plus élevé et par l'absence d'antécédent d'épilepsie, ce qui confirme la nécessaire vigilance en cas d'EME de novo décrite dans la littérature. Dans notre étude, aucun patient avec antécédent d'épilepsie ne présente de récurrence d'EME, malgré leur tendance à être plus souvent réfractaires (64% d'épileptiques chez les EME-G-R versus 53% chez les EME-G-NR) ; cela pourrait en partie être lié à leur profil d'étiologie : en effet, lorsqu'il s'agit d'une cause aiguë symptomatique, elle est le plus souvent relativement bénigne (sevrage en antiépileptique, alcool, privation de sommeil), et les lésions vasculaires aiguës ne représentent que 3.7% des cas dans ce groupe de patients. La précocité du traitement des EME grâce à la prise en charge par le SAMU, qui est une particularité française, joue peut-être un rôle dans le faible taux de récurrences observé : en effet, comme le souligne une récente revue américaine, le délai de traitement initial semble particulièrement décisif dans le contrôle des EME (116).

Nous ne pouvons pas ici parler d'EME super réfractaires, définis comme la persistance ou récurrence de l'EME après 24 h de sédation, puisque tous les patients présentant une récurrence d'EME dans notre étude sont sédatisés moins de 24h avant initiation du sevrage. Il est donc difficile de comparer ce taux de 7% aux données de la littérature sur les EME super réfractaires, cependant on peut citer les données d'une étude finlandaise sur un registre national de patients comportant 395 EME réfractaires pris en charge pendant au moins 48h en réanimation, parmi lesquels 22% évoluent vers un EME super réfractaire, soit 5-10% de l'ensemble des EME (64). Une récente étude rétrospective française monocentrique incluant des EME convulsifs non anoxiques hospitalisés en réanimation sur une période de 6 ans, rapporte un taux d'EME super réfractaires plus élevé, de 11.8% (117).

L'évolution neurologique et fonctionnelle des patients de notre étude est relativement bonne, avec un retour à l'état antérieur dès la sortie de réanimation pour la majorité des patients (66%), et un très faible taux de mortalité (3 patients, qui présentaient par ailleurs des comorbidités importantes). Cette évolution majoritairement favorable est probablement liée d'une part à l'exclusion des étiologies d'EME associées à un pronostic péjoratif (anoxie et traumatisme crânien aigu), et d'autre part à l'âge relativement jeune de nos patients (moyenne d'âge de 53.5 ans, alors que le pic d'incidence se situe plus souvent au-delà de 60 ans dans la littérature).

### 3. Forces et limites de notre étude

Cette étude cible précisément une population très souvent rencontrée au quotidien par les réanimateurs, à savoir les patients admis pour EME sous ventilation mécanique en réanimation, et peu étudiée en tant que telle dans la littérature, les données concernant souvent les EME « tout venant ». Or, la question de la gestion des sédations chez ces patients, dont l'histoire initiale est souvent un peu obscure (notamment concernant le caractère véritablement réfractaire de l'EME), avec un accès très limité au monitoring EEG pour guider la prise en charge, se pose tous les jours. Nous avons inclus dans notre étude un nombre important de patients (n=100), en excluant les encéphalopathies post anoxiques et les traumatismes cérébraux aigus, dont le pronostic et la prise en charge bien trop spécifiques auraient biaisé l'interprétation des résultats. En nous appuyant sur les critères les plus objectifs possibles pour définir les EME réfractaires de façon rétrospective (persistance de convulsions cliniques malgré l'administration des deux premières lignes de traitement

antiépileptique), nous avons pu obtenir une population d'EME réfractaires relativement homogène, en tenant compte de la réalité quotidienne marquée par l'accès à l'EEG souvent difficile à la phase initiale des EME. Par ailleurs, nous avons étudié un grand nombre de paramètres sur cette population, allant de la prise en charge extra hospitalière à l'évolution en réanimation, ce qui donne une vision plus globale de la prise en charge de ces patients. L'étude de la durée de l'anesthésie générale ainsi que des modalités de sevrage conjointement à l'évolution des patients en termes de récurrence d'EME, de complications de réanimation, et de mortalité, est un apport important fourni par notre étude au vu du peu de données disponibles à ce jour.

Ce travail présente évidemment des limites. La principale est constituée par le caractère rétrospectif de notre étude, source de biais : les diagnostics ont été posés sur la base des comptes rendus médicaux (feuilles d'intervention du SAMU et compte rendus hospitaliers), qui n'étaient pas tous égaux en termes de précision et de description clinique (notamment pour la durée des convulsions). On ne peut pas être sûr en particulier que la durée de convulsions a été correctement estimée initialement, et que l'on n'a pas conclu à tort à un EME au lieu de convulsions durant moins de 5 minutes. Par ailleurs le diagnostic de convulsions d'origine épileptique peut être difficile à poser dans certains cas, surtout quand les convulsions ont cessé à l'arrivée des secours, et des diagnostics erronés d'EME restent possibles. Cependant, la proportion de 19% des patients dont l'EME s'est arrêté spontanément est concordante avec l'étude d'Alldredge qui retrouve 21% d'arrêt de l'EME dans le groupe placebo(94). Concernant la prise en charge en réanimation, les feuilles de transmission et pancartes ne précisaient le plus souvent pas clairement comment les décisions étaient prises en termes de gestion des sédations, et on notait parfois des traitements assez prolongés pour certains patients sans que la cause soit explicitée, hormis pour 15 patients chez lesquels l'agitation était en partie responsable du maintien de sédations. Or, on sait bien qu'un patient sous ventilation mécanique peut rester sous anesthésie générale pour des raisons très variées, incluant une agitation ou une mauvaise tolérance du respirateur.

Le nombre de récurrences d'EME est trop restreint pour permettre une analyse des facteurs de risque de récurrence en régression logistique, et même si la durée d'anesthésie générale semblait comparable aux autres patients, nos données sont insuffisantes pour affirmer avec certitude que la durée d'anesthésie générale n'avait ici pas d'influence.

Le devenir fonctionnel des patients a été analysé sur les données des comptes rendus médicaux, parfois assez succinctes, ne permettant pas une évaluation fiable d'un score

clinique tel que le Glasgow Outcome Scale. Il est possible que l'état fonctionnel en sortie de réanimation ait été surestimé en raison d'une description clinique trop superficielle de l'état du patient. L'état fonctionnel à la sortie de réanimation est par ailleurs trop précoce pour avoir une idée précise de l'évolution des patients n'ayant pas retrouvé leur état antérieur ; l'existence de séquelles à long terme est pourtant un critère majeur dans l'évaluation de la prise en charge des EME.

Enfin, le choix d'un seuil de durée d'anesthésie générale de 12h pour comparer l'évolution des patients était relativement arbitraire, cependant nous avons volontairement souhaité utiliser une durée nettement inférieure aux 24h recommandées car elle présente l'intérêt de réduire la lourdeur des soins de réanimation, avec une implication clinique en cas d'absence de sur-risque de récurrence d'EME, ce qui était le cas dans notre étude.



## PARTIE 6 : CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

---

En dépit des limites liées essentiellement à son caractère rétrospectif, notre travail délivre des messages importants concernant la population des patients admis en réanimation sous ventilation mécanique pour état de mal épileptique.

En pré hospitalier, près des trois quarts de ces patients présentent des états de mal épileptique non réfractaires, et les troubles de vigilance constituent la raison principale d'intubation. Dans les cas où les convulsions persistent après le traitement par benzodiazépines, le recours à l'anesthésie générale est réalisé précocement dans environ un tiers des cas, sans administration d'un traitement de seconde ligne ou sans attendre un délai suffisant après l'instauration de ce dernier. Le nombre d'intubations pour EME pourrait certainement être réduit si les lignes de traitement antiépileptique étaient administrées selon les recommandations en préhospitalier ; une réflexion sur les moyens de modifier les pratiques apparaît indispensable.

En réanimation, la durée médiane d'anesthésie générale avant sevrage est de 12h, que l'EME soit réfractaire ou non. La récurrence d'EME reste rare (7%) malgré cette durée d'anesthésie générale inférieure aux 24h recommandées. Une durée d'anesthésie générale  $\leq 12h$  est associée à un taux de complications et à une durée de ventilation mécanique moindres, sans augmentation du risque de récurrence de l'EME. Ces résultats suggèrent qu'une durée d'anesthésie générale la plus courte possible doit être un objectif à part entière dans la prise en charge des patients intubés pour EME, qui sont majoritairement des états de mal épileptique non réfractaires intubés pour des troubles de vigilance persistants. Ils vont dans le sens des dernières recommandations françaises de prise en charge de l'EME qui insistent sur la nécessité d'arrêter les sédatifs dès l'arrivée en réanimation en l'absence d'EME réfractaire.

Pour les EME réfractaires, notre étude ne montre pas de bénéfice au maintien de l'anesthésie générale au-delà de 12h ; si la sécurité d'une anesthésie générale  $\leq 12h$  avant décroissance était confirmée dans les EME réfractaires par des données prospectives, cela permettrait de diminuer la morbi-mortalité liée aux EME ainsi que les coûts associés à ces prises en charges lourdes.

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1515–23.
2. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia*. 1999 Jan;40(1):120–2.
3. Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1970 Mar;11(1):102–13.
4. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981 Aug;22(4):489–501.
5. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA*. 1993 Aug 18;270(7):854–9.
6. Navarro V. Vers de nouvelles recommandations françaises sur la prise en charge des états de mal épileptiques. *Méd Intensive Réa*. 2016 Jun;
7. Dobesberger J, Ristić AJ, Walser G, Kuchukhidze G, Unterberger I, Höfler J, et al. Duration of focal complex, secondarily generalized tonic-clonic, and primarily generalized tonic-clonic seizures--A video-EEG analysis. *Epilepsy Behav EB*. 2015 Aug;49:111–7.
8. Outin H. [Emergency and intensive care unit management of status epilepticus Société de réanimation de langue française Experts Recommendations: the transient triumph of the followers of Sisyphus?]. *Rev Neurol (Paris)*. 2009 Apr;165(4):293–5.
9. Pichler M, Hocker S. Management of Status Epilepticus. In: Handbook of Clinical Neurology. E.F.M. Widjicks and A.H. Kramer; 2017. (Critical Care Neurology, Part I; vol. 140).
10. H Outin, P Gueye, V Alvarez, S Auvin, B Clair, P Convers, A Crespel, S Demeret, S Dupont, J.C Engels, N Engrand, Y Freund, P Gelisse, M Girot, M.O Marcoux, V Navarro, A Rossetti, F Santoli, R Sonnevillle, W Szurhaj, P Thomas, L Titomanlio, F Villega, H Lefort, V Peigne. Prise en charge des états de mal épileptiques en préhospitalier, en structure d'urgence et en réanimation dans les 48 premières heures (a l'exclusion du nouveau-né et du nourrisson): RFE Etats de mal épileptiques – SRLF/SFMU/GFRUP 2018.
11. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain J Neurol*. 2011 Oct;134(Pt 10):2802–18.
12. Walker MC. Pathophysiology of status epilepticus. *Neurosci Lett*. 2016 Dec 20;

13. Mazarati AM, Wasterlain CG, Sankar R, Shin D. Self-sustaining status epilepticus after brief electrical stimulation of the perforant path. *Brain Res.* 1998 Aug 10;801(1–2):251–3.
14. Chen JWY, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol.* 2006 Mar;5(3):246–56.
15. Niquet J, Baldwin R, Suchomelova L, Lumley L, Naylor D, Eavey R, et al. Benzodiazepine-refractory status epilepticus: pathophysiology and principles of treatment. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1378(1):166–73.
16. Goodkin HP, Joshi S, Mchedlishvili Z, Brar J, Kapur J. Subunit-specific trafficking of GABA(A) receptors during status epilepticus. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2008 Mar 5;28(10):2527–38.
17. Naylor DE, Liu H, Wasterlain CG. Trafficking of GABA(A) receptors, loss of inhibition, and a mechanism for pharmacoresistance in status epilepticus. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2005 Aug 24;25(34):7724–33.
18. Kovac S, Walker MC. Neuropeptides in epilepsy. *Neuropeptides.* 2013 Dec;47(6):467–75.
19. Roopra A, Dingleline R, Hsieh J. Epigenetics and epilepsy. *Epilepsia.* 2012 Dec;53 Suppl 9:2–10.
20. Miller-Delaney SFC, Das S, Sano T, Jimenez-Mateos EM, Bryan K, Buckley PG, et al. Differential DNA methylation patterns define status epilepticus and epileptic tolerance. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2012 Feb 1;32(5):1577–88.
21. Jimenez-Mateos EM, Henshall DC. Epilepsy and microRNA. *Neuroscience.* 2013 May 15;238:218–29.
22. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol.* 2015 Jun;14(6):615–24.
23. Henshall DC, Diaz-Hernandez M, Miras-Portugal MT, Engel T. P2X receptors as targets for the treatment of status epilepticus. *Front Cell Neurosci.* 2013 Nov 26;7:237.
24. Kapur J, Macdonald RL. Rapid seizure-induced reduction of benzodiazepine and Zn<sup>2+</sup> sensitivity of hippocampal dentate granule cell GABA<sub>A</sub> receptors. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 1997 Oct 1;17(19):7532–40.
25. Rajasekaran K, Todorovic M, Kapur J. Calcium-permeable AMPA receptors are expressed in a rodent model of status epilepticus. *Ann Neurol.* 2012 Jul;72(1):91–102.
26. Lothman E. The biochemical basis and pathophysiology of status epilepticus. *Neurology.* 1990 May;40(5 Suppl 2):13–23.
27. Chapman MG, Smith M, Hirsch NP. Status epilepticus. *Anaesthesia.* 2001 Jul;56(7):648–59.

28. Engrand N, Demeret S, Savary D, Clair B. [Non specific treatment of status epilepticus]. *Rev Neurol (Paris)*. 2009 Apr;165(4):348–54.
29. Hocker S. Systemic complications of status epilepticus--An update. *Epilepsy Behav EB*. 2015 Aug;49:83–7.
30. McKhann GM, Wenzel HJ, Robbins CA, Sosunov AA, Schwartzkroin PA. Mouse strain differences in kainic acid sensitivity, seizure behavior, mortality, and hippocampal pathology. *Neuroscience*. 2003;122(2):551–61.
31. Covolan L, Mello LE. Temporal profile of neuronal injury following pilocarpine or kainic acid-induced status epilepticus. *Epilepsy Res*. 2000 Apr;39(2):133–52.
32. Sloviter RS, Zappone CA, Harvey BD, Bumanglag AV, Bender RA, Frotscher M. “Dormant basket cell” hypothesis revisited: relative vulnerabilities of dentate gyrus mossy cells and inhibitory interneurons after hippocampal status epilepticus in the rat. *J Comp Neurol*. 2003 Apr 21;459(1):44–76.
33. Corsellis JA, Bruton CJ. Neuropathology of status epilepticus in humans. *Adv Neurol*. 1983;34:129–39.
34. Intracellular calcium accumulation in rat hippocampus during seizures induced by bicuculline or L-allylglycine. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 May 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6633867>
35. Kovac S, Domijan A-M, Walker MC, Abramov AY. Prolonged seizure activity impairs mitochondrial bioenergetics and induces cell death. *J Cell Sci*. 2012 Apr 1;125(Pt 7):1796–806.
36. Deshpande LS, Lou JK, Mian A, Blair RE, Sombati S, Attkisson E, et al. Time course and mechanism of hippocampal neuronal death in an in vitro model of status epilepticus: role of NMDA receptor activation and NMDA dependent calcium entry. *Eur J Pharmacol*. 2008 Mar 31;583(1):73–83.
37. Camello-Almaraz C, Gomez-Pinilla PJ, Pozo MJ, Camello PJ. Mitochondrial reactive oxygen species and Ca<sup>2+</sup> signaling. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006 Nov;291(5):C1082-1088.
38. Bernardi P, Rasola A, Forte M, Lippe G. The Mitochondrial Permeability Transition Pore: Channel Formation by F-ATP Synthase, Integration in Signal Transduction, and Role in Pathophysiology. *Physiol Rev*. 2015 Oct;95(4):1111–55.
39. Kovac S, Domijan A-M, Walker MC, Abramov AY. Seizure activity results in calcium- and mitochondria-independent ROS production via NADPH and xanthine oxidase activation. *Cell Death Dis*. 2014 Oct 2;5:e1442.
40. Patel M, Li Q-Y, Chang L-Y, Crapo J, Liang L-P. Activation of NADPH oxidase and extracellular superoxide production in seizure-induced hippocampal damage. *J Neurochem*. 2005 Jan;92(1):123–31.

41. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Risk of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: effect of status epilepticus. *Ann Neurol*. 1998 Dec;44(6):908–12.
42. Tremblay E, Ben-Ari Y. Usefulness of parenteral kainic acid as a model of temporal lobe epilepsy. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin*. 1984 Dec;14(3):241–6.
43. Cavalheiro EA, Leite JP, Bortolotto ZA, Turski WA, Ikonomidou C, Turski L. Long-term effects of pilocarpine in rats: structural damage of the brain triggers kindling and spontaneous recurrent seizures. *Epilepsia*. 1991 Dec;32(6):778–82.
44. Sankar R, Shin D, Mazarati AM, Liu H, Katsumori H, Lezama R, et al. Epileptogenesis after status epilepticus reflects age- and model-dependent plasticity. *Ann Neurol*. 2000 Oct;48(4):580–9.
45. Cendes F, Andermann F, Carpenter S, Zatorre RJ, Cashman NR. Temporal lobe epilepsy caused by domoic acid intoxication: evidence for glutamate receptor-mediated excitotoxicity in humans. *Ann Neurol*. 1995 Jan;37(1):123–6.
46. Obenaus A, Esclapez M, Houser CR. Loss of glutamate decarboxylase mRNA-containing neurons in the rat dentate gyrus following pilocarpine-induced seizures. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1993 Oct;13(10):4470–85.
47. Sloviter RS. Decreased hippocampal inhibition and a selective loss of interneurons in experimental epilepsy. *Science*. 1987 Jan 2;235(4784):73–6.
48. Wuarin JP, Dudek FE. Electrographic seizures and new recurrent excitatory circuits in the dentate gyrus of hippocampal slices from kainate-treated epileptic rats. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1996 Jul 15;16(14):4438–48.
49. Tauck DL, Nadler JV. Evidence of functional mossy fiber sprouting in hippocampal formation of kainic acid-treated rats. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1985 Apr;5(4):1016–22.
50. Sutula T, Cascino G, Cavazos J, Parada I, Ramirez L. Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe. *Ann Neurol*. 1989 Sep;26(3):321–30.
51. Buckmaster PS. Does mossy fiber sprouting give rise to the epileptic state? *Adv Exp Med Biol*. 2014;813:161–8.
52. Gorter JA, van Vliet EA, Aronica E. Status epilepticus, blood-brain barrier disruption, inflammation, and epileptogenesis. *Epilepsy Behav*. 2015 Aug;49:13–6.
53. Wu YW, Shek DW, Garcia PA, Zhao S, Johnston SC. Incidence and mortality of generalized convulsive status epilepticus in California. *Neurology*. 2002 Apr 9;58(7):1070–6.
54. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology*. 1996 Apr;46(4):1029–35.

55. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology*. 1998 Mar;50(3):735–41.
56. Dham BS, Hunter K, Rincon F. The epidemiology of status epilepticus in the United States. *Neurocrit Care*. 2014 Jun;20(3):476–83.
57. Novy J, Logroscino G, Rossetti AO. Refractory status epilepticus: a prospective observational study. *Epilepsia*. 2010 Feb;51(2):251–6.
58. Legriel S, Azoulay E, Resche-Rigon M, Lemiale V, Mourvillier B, Kouatchet A, et al. Functional outcome after convulsive status epilepticus. *Crit Care Med*. 2010 Dec;38(12):2295–303.
59. Giovannini G, Monti G, Tondelli M, Marudi A, Valzania F, Leitinger M, et al. Mortality, morbidity and refractoriness prediction in status epilepticus: Comparison of STESS and EMSE scores. *Seizure*. 2017 Mar;46:31–7.
60. Delaj L, Novy J, Ryvlin P, Marchi NA, Rossetti AO. Refractory and super-refractory status epilepticus in adults: a 9-year cohort study. *Acta Neurol Scand*. 2017 Jan;135(1):92–9.
61. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Meierkord H. Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Apr;76(4):534–9.
62. Vooturi S, Jayalakshmi S, Sahu S, Mohandas S. Prognosis and predictors of outcome of refractory generalized convulsive status epilepticus in adults treated in neurointensive care unit. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014 Nov;126:7–10.
63. Sutter R, Marsch S, Fuhr P, Kaplan PW, Rüegg S. Anesthetic drugs in status epilepticus: risk or rescue? A 6-year cohort study. *Neurology*. 2014 Feb 25;82(8):656–64.
64. Kantanen A-M, Reinikainen M, Parviainen I, Ruokonen E, Ala-Peijari M, Bäcklund T, et al. Incidence and mortality of super-refractory status epilepticus in adults. *Epilepsy Behav* EB. 2015 Aug;49:131–4.
65. Knake S, Rosenow F, Vescovi M, Oertel WH, Mueller HH, Wirbatz A, et al. Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia*. 2001 Jun;42(6):714–8.
66. Dupont S, Crespel A. [Status epilepticus: epidemiology, definitions and classifications]. *Rev Neurol (Paris)*. 2009 Apr;165(4):307–14.
67. Alvarez V, Westover MB, Drislane FW, Dworetzky BA, Curley D, Lee JW, et al. Evaluation of a clinical tool for early etiology identification in status epilepticus. *Epilepsia*. 2014 Dec;55(12):2059–68.
68. Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, Hauser WA, Coeytaux A, Galobardes B, et al. Mortality after a first episode of status epilepticus in the United States and Europe. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 11:46–8.

69. Vignatelli L, Tonon C, D'Alessandro R, Bologna Group for the Study of Status Epilepticus. Incidence and short-term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy. *Epilepsia*. 2003 Jul;44(7):964–8.
70. Structural consequences of status epilepticus demonstrated with serial magnetic resonance imaging - Meierkord - 1997 - *Acta Neurologica Scandinavica* - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2018 Aug 11]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1600-0404.1997.tb00253.x>
71. Wiesmann UC, Woermann FG, Lemieux L, Free SL, Bartlett PA, Smith SJM, et al. Development of Hippocampal Atrophy: A Serial Magnetic Resonance Imaging Study in a Patient Who Developed Epilepsy After Generalized Status Epilepticus. *Epilepsia*. 1997 Nov 1;38(11):1238–41.
72. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia*. 2002 Feb;43(2):146–53.
73. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons B-F. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol*. 2002 Feb;59(2):205–10.
74. Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus: effect of treatment aggressiveness on prognosis. *Arch Neurol*. 2005 Nov;62(11):1698–702.
75. Hocker SE, Britton JW, Mandrekar JN, Wijdicks EFM, Rabinstein AA. Predictors of outcome in refractory status epilepticus. *JAMA Neurol*. 2013 Jan;70(1):72–7.
76. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, Nababout R, Demeret S, Loddenkemper T, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia*. 2018 Apr;59(4):739–44.
77. Atmaca MM, Bebek N, Baykan B, Gökyiğit A, Gürses C. Predictors of outcomes and refractoriness in status epilepticus: A prospective study. *Epilepsy Behav*. 2017;75:158–64.
78. Sutter R, Kaplan PW, Rüegg S. Outcome predictors for status epilepticus--what really counts. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(9):525–34.
79. Sutter R, Valença M, Tschudin-Sutter S, Rüegg S, Marsch S. Procalcitonin and mortality in status epilepticus: an observational cohort study. *Crit Care Lond Engl*. 2015 Oct 9;19:361.
80. Nei M, Lee JM, Shanker VL, Sperling MR. The EEG and prognosis in status epilepticus. *Epilepsia*. 1999 Feb;40(2):157–63.
81. Jaitly R, Sgro JA, Towne AR, Ko D, DeLorenzo RJ. Prognostic value of EEG monitoring after status epilepticus: a prospective adult study. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. 1997 Jul;14(4):326–34.

82. Sutter R, Grize L, Fuhr P, Rüegg S, Marsch S. Acute-phase proteins and mortality in status epilepticus: a 5-year observational cohort study. *Crit Care Med*. 2013 Jun;41(6):1526–33.
83. Sutter R, Kaplan PW, Marsch S, Hammel EM, Rüegg S, Ziai WC. Early predictors of refractory status epilepticus: an international two-center study. *Eur J Neurol*. 2015 Jan;22(1):79–85.
84. Sutter R, Marsch S, Fuhr P, Rüegg S. Mortality and recovery from refractory status epilepticus in the intensive care unit: a 7-year observational study. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):502–11.
85. Marchi NA, Novy J, Faouzi M, Stähli C, Burnand B, Rossetti AO. Status epilepticus: impact of therapeutic coma on outcome. *Crit Care Med*. 2015 May;43(5):1003–9.
86. Kowalski RG, Ziai WC, Rees RN, Werner JK, Kim G, Goodwin H, et al. Third-line antiepileptic therapy and outcome in status epilepticus: the impact of vasopressor use and prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2012 Sep;40(9):2677–84.
87. Fountain NB, Fugate JE. Refractory status epilepticus: what to put down: the anesthetics or the patient? *Neurology*. 2014 Feb 25;82(8):650–1.
88. Sutter R, Kaplan PW. Can anesthetic treatment worsen outcome in status epilepticus? *Epilepsy Behav EB*. 2015 Aug;49:294–7.
89. Rossetti AO, Logroscino G, Milligan TA, Michaelides C, Ruffieux C, Bromfield EB. Status Epilepticus Severity Score (STESS): a tool to orient early treatment strategy. *J Neurol*. 2008 Oct;255(10):1561–6.
90. Sutter R, Kaplan PW, Rüegg S. Independent external validation of the status epilepticus severity score. *Crit Care Med*. 2013 Dec;41(12):e475-479.
91. Leitinger M, Höller Y, Kalss G, Rohracher A, Novak HF, Höfler J, et al. Epidemiology-based mortality score in status epilepticus (EMSE). *Neurocrit Care*. 2015 Apr;22(2):273–82.
92. Gao Q, Ou-Yang T, Sun X, Yang F, Wu C, Kang T, et al. Prediction of functional outcome in patients with convulsive status epilepticus: the END-IT score. *Crit Care Lond Engl*. 2016 Feb 25;20:46.
93. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1998 Sep 17;339(12):792–8.
94. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2001 Aug 30;345(9):631–7.
95. Prasad M, Krishnan PR, Sequeira R, Al-Roomi K. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 10;(9):CD003723.



96. Alvarez V, Lee JW, Drislane FW, Westover MB, Novy J, Dworetzky BA, et al. Practice variability and efficacy of clonazepam, lorazepam, and midazolam in status epilepticus: A multicenter comparison. *Epilepsia*. 2015 Aug;56(8):1275–85.
97. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2012 Feb 16;366(7):591–600.
98. Navarro V, Dagrón C, Elie C, Lamhaut L, Demeret S, Urien S, et al. Prehospital treatment with levetiracetam plus clonazepam or placebo plus clonazepam in status epilepticus (SAMUKeppra): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2016 Jan;15(1):47–55.
99. Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure*. 2014 Mar;23(3):167–74.
100. Malamiri RA, Ghaempanah M, Khosroshahi N, Nikkhah A, Bavarian B, Ashrafi MR. Efficacy and safety of intravenous sodium valproate versus phenobarbital in controlling convulsive status epilepticus and acute prolonged convulsive seizures in children: a randomised trial. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc*. 2012 Sep;16(5):536–41.
101. Bleck T, Cock H, Chamberlain J, Cloyd J, Connor J, Elm J, et al. The established status epilepticus trial 2013. *Epilepsia*. 2013 Sep;54 Suppl 6:89–92.
102. Navarro V, Engrand N, Gélisse P. Champ 3- place de l'EEG dans l'état de mal épileptique. *Réanimation*. 2009 Jan 1;18(1):33–43.
103. Rossetti AO, Milligan TA, Vulliémoz S, Michaelides C, Bertschi M, Lee JW. A randomized trial for the treatment of refractory status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2011 Feb;14(1):4–10.
104. Bayrlee A, Ganeshalingam N, Kurczewski L, Brophy GM. Treatment of Super-Refractory Status Epilepticus. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015 Oct;15(10):66.
105. Meierkord H, Holtkamp M. Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. *Lancet Neurol*. 2007 Apr;6(4):329–39.
106. Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol*. 2010 Mar 1;17(3):348–55.
107. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012 Aug;17(1):3–23.
108. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr*. 2016 Feb;16(1):48–61.

109. Alvarez V, Lee JW, Westover MB, Drislane FW, Novy J, Faouzi M, et al. Therapeutic coma for status epilepticus: Differing practices in a prospective multicenter study. *Neurology*. 2016 Oct 18;87(16):1650–9.
110. Rossetti AO, Alvarez V, Januel J-M, Burnand B. Treatment deviating from guidelines does not influence status epilepticus prognosis. *J Neurol*. 2013 Feb;260(2):421–8.
111. Aranda A, Foucart G, Ducassé JL, Grolleau S, McGonigal A, Valton L. Generalized convulsive status epilepticus management in adults: a cohort study with evaluation of professional practice. *Epilepsia*. 2010 Oct;51(10):2159–67.
112. Ferlisi M, Hocker S, Grade M, Trinka E, Shorvon S, International Steering Committee of the StEp Audit. Preliminary results of the global audit of treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav EB*. 2015 Aug;49:318–24.
113. Holtkamp M, Masuhr F, Harms L, Einhüpl KM, Meierkord H, Buchheim K. The management of refractory generalised convulsive and complex partial status epilepticus in three European countries: a survey among epileptologists and critical care neurologists. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Aug;74(8):1095–9.
114. Patel M, Bagary M, McCorry D. The management of Convulsive Refractory Status Epilepticus in adults in the UK: No consistency in practice and little access to continuous EEG monitoring. *Seizure*. 2015 Jan;24:33–7.
115. Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet Neurol*. 2011 Oct;10(10):922–30.
116. Hill CE, Parikh AO, Ellis C, Myers JS, Litt B. Timing is everything: Where status epilepticus treatment fails. *Ann Neurol*. 2017 Aug;82(2):155–65.
117. Chateauneuf A-L, Moyer J-D, Jacq G, Cavelot S, Bedos J-P, Legriel S. Super-refractory status epilepticus: epidemiology, early predictors, and outcomes. *Intensive Care Med*. 2017;43(10):1532–4.
118. Jennett B, Teasdale G, Braakman R, Minderhoud J, Knill-Jones R. Predicting outcome in individual patients after severe head injury. *Lancet Lond Engl*. 1976 May 15;1(7968):1031–4.

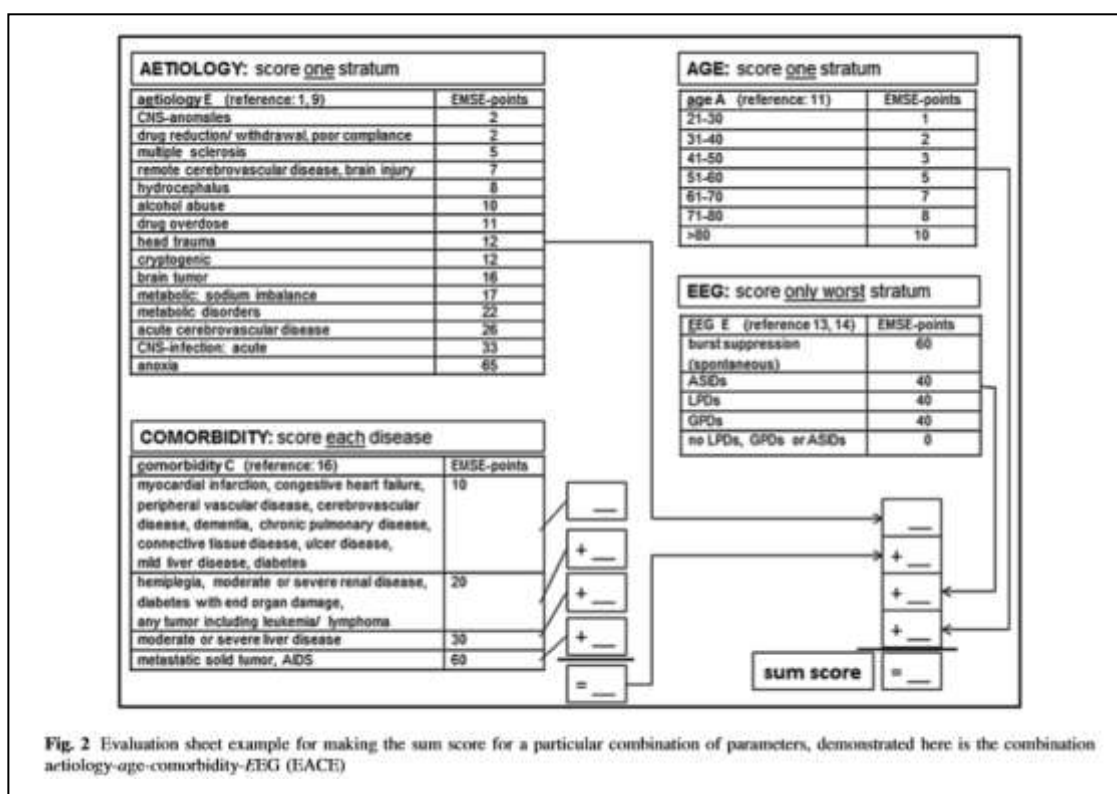
## ANNEXES

### Annexe 1 : Scores cliniques

- **Glasgow Outcome Scale (GOS)(118) :**

Score	Détail
1	Décès
2	Etat végétatif persistant (Absence d'activité corticale)
3	Handicap sévère (Conscient mais dépendant : atteinte mentale ou motrice ou les deux)
4	<b>Handicap modéré.</b> Patient dépendant autonome dans la vie quotidienne (dysphasie, hémiparésie, ataxie, troubles intellectuels ou de mémoire, troubles de la personnalité)
5	<b>Bonne récupération</b> Activités normales (déficits neurologiques ou psychologiques mineurs)

- **EMSE**



- **END-IT score :**

**Table 4** Point allocation for the END-IT score based on regression coefficients

Relative factor	Categories	Points
Encephalitis	Yes	1
	No	0
NCSE	Yes	1
	No	0
Diazepam resistance	Yes	1
	No	0
Image	bilateral lesions/diffuse cerebral edema	2
	unilateral lesions	1
	no responsible lesion	0
Tracheal intubation	Yes	1
	No	0

NCSE nonconvulsive status epilepticus

- **Score de Rankin modifié (mRS) :**

Score de Rankin modifié (mRS)	
Valeur	Symptômes
0	Aucun symptôme
1	Pas d'incapacité en dehors des symptômes, activité 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 permanents

## Annexe 2 : Tableaux

- **Tableau A1 : Dossiers examinés**

		CH MLV	Réa neuro	Réa cardio	Réa pneumo poly	TOTAL
<b>Dossiers examinés</b>		67	59	25	97	248
<b>Dossiers exclus</b>	Données manquantes	1	2	2	1	6
	Anoxie cérébrale	14	0	4	4	22
	Traumatisme crânien aigu	1	0	0	1	2
	EME non convulsif	12	7	0	2	21
	Age < 18 ans	1	0	0	0	1
	VM après admission en réa	10	7	2	11	30
	Transfert d'une autre réa	1	20	2	2	25
	Essai thérapeutique	0	5	0	1	6
	Diagnostic autre que EME	5	4	6	15	30
	Absence de VM	3	1	0	1	5
<b>Total Exclus</b>		48	46	16	38	148
<b>Dossiers inclus</b>		19	13	9	59	100

## RESUME

---

**Title :** Multicenter retrospective study of early in-ICU anesthetic drugs' management in convulsive status epilepticus requiring mechanical ventilation

**Abstract :**

Convulsive status epilepticus (CSE) frequently requires mechanical ventilation (MV), either for general anesthesia (GA) in case of refractory SE (recommended duration of 24-48h), or for airway protection. Our objective is to evaluate the proportion of refractory generalized CSE (RGCSE) among patients admitted in ICU under MV, to describe early management of GA, and prognosis of these patients. This multicenter retrospective study, conducted in four French ICUs between 2014 and 2016, included patients who were intubated before admission in ICU for SE management. Post anoxic SE and acute traumatic brain injuries were excluded. SE characteristics, antiepileptic drugs (AEDs), reason for intubation, GA duration, relapse of SE, and complications were studied. Among the 248 files reviewed, 100 were included. Eighty-seven patients had GCSE, and 16% of them had RGCSE. The main reason for intubation was coma (58%), and about one third of patients received GA immediately after failure of first line AED, without any second line. Median duration of GA before weaning was 12.25h [5-18.0], without significant difference between RGCSE and non-refractory SE (respectively 12.75h and 12h,  $p=0.8$ ). Relapse of SE occurred in 7% of cases, and death in 3%. A duration of GA  $\leq 12$ h before weaning was associated with less complications, without increasing relapse of SE. Morbidity associated with SE may be decreased if the safety of a GA duration  $\leq 12$ h in RSE is confirmed by prospective data.

**Keywords :**

Convulsive status epilepticus ;refractory status epilepticus; general anesthesia; treatment; mechanical ventilation

**Titre :** Etats de mal épileptique convulsifs ventilés à la phase initiale : étude rétrospective multicentrique du taux d'états de mal réfractaires et des modalités de gestion de l'anesthésie générale à la phase précoce en réanimation.

**Résumé :**

L'état de mal épileptique (EME) convulsif requiert souvent une ventilation mécanique (VM) : pour anesthésie générale (AG) en cas d'EME réfractaire (durée recommandée de 24-48h), ou pour protection respiratoire. L'objectif est d'évaluer le taux d'EME convulsifs généralisés réfractaires (EME-G-R) parmi les patients admis en réanimation sous VM pour EME convulsif, de décrire la gestion de l'AG à la phase précoce, et le pronostic de ces patients. Cette étude rétrospective multicentrique, réalisée dans quatre unités de réanimation entre 2014 et 2016, a pour critères d'inclusion : admission en réanimation pour EME convulsif et intubation avant l'entrée. Les EME post-anoxiques et les traumatismes crâniens aigus ont été exclus. Les caractéristiques de l'EME, les traitements antiépileptiques (AE), la cause d'intubation, la durée de l'AG, la récurrence d'EME, et les complications ont été recueillis. Sur les 248 dossiers éligibles, 100 ont été inclus. Parmi les 87 EME convulsifs généralisés, 16% sont réfractaires. La raison principale d'intubation est le coma (58%), et un tiers des patients sont mis directement sous AG sans 2<sup>ème</sup> ligne d'AE en cas de persistance des convulsions après la 1<sup>ère</sup> ligne d'AE. La durée médiane d'AG avant sevrage est de 12.25h [5-18.0], sans différence entre EME-G-R et non réfractaire (respectivement 12.75h et 12h, p=0.8). Le taux de récurrence d'EME est de 7%, et de décès de 3%. Une durée d'AG ≤12h avant sevrage est associée à un taux de complications moindre, sans majorer les récurrences. La morbi-mortalité liée aux EME pourrait être diminuée si la sécurité d'une AG ≤12h est confirmée par des données prospectives dans l'EME réfractaire.

**Mots clés :**

Etat de mal épileptique convulsif ; Etat de mal épileptique réfractaire ; Anesthésie générale ; Traitement ; Thérapeutique ; Ventilation mécanique.

Université Paris Descartes  
Faculté de Médecine Paris Descartes  
15, rue de l'École de Médecine  
75270 Paris cedex 06