



HAL
open science

Analyse de l'association des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique avec le pronostic neurologique vital et fonctionnel à 3 mois des patients hospitalisés en réanimation pour un état de mal épileptique convulsif

Candice Fontaine

► **To cite this version:**

Candice Fontaine. Analyse de l'association des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique avec le pronostic neurologique vital et fonctionnel à 3 mois des patients hospitalisés en réanimation pour un état de mal épileptique convulsif. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02506373

HAL Id: dumas-02506373

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02506373>

Submitted on 19 Jun 2020

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 2019

N° 81

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE
Spécialité Anesthésie – Réanimation

Analyse de l'association des agressions cérébrales secondaire d'origine systémique avec le pronostic neurologique vital et fonctionnel à 3 mois des patients hospitalisés en réanimation pour un état de mal épileptique convulsif

Présentée et soutenue publiquement
le 5 juin 2019

Par

Candice FONTAINE
Née le 21 mai 1988 à Créteil (94)

Dirigée par M. Le Docteur Stéphane Legriél, PH

Jury :

M. Le Professeur Alain Cariou, PU-PH Président
M. Le Professeur Mathieu Raux, PU-PH
M. Le Docteur Romain Sonnevile, MCU-PH
M. Le Docteur François Philippart, PH



Remerciements

Merci aux membres du jury :

A M. le Professeur Alain Cariou de me faire l'honneur de présider ma thèse de médecine et d'apporter ses connaissances et son expertise dans ce domaine.

A M. le Docteur Stéphane Legriel d'avoir accepté de diriger mon travail de thèse. Merci pour ton encadrement exemplaire, ton exigence, ta patience et ton soutien. Merci aussi pour tous tes conseils si avisés dans la vie quotidienne et pour tout ce que tu m'as appris médicalement pendant mon semestre en réanimation à Mignot. Mais aussi bien sûr pour les batailles, les blagues de mauvais goût, les succulentes tartes chorizo – (gouda) – tomates... J'espère avoir encore beaucoup d'occasions de travailler avec toi. Tu es le genre de médecin auquel j'aspire à devenir.

A M. le Professeur Mathieu Raux d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. C'est pour moi un réel honneur de vous y savoir présent. J'ai passé deux stages à la Pitié-Salpêtrière au sein du département d'Anesthésie-Réanimation et ai beaucoup appris, notamment lors de mes gardes au sein de la SSPI. J'ai apprécié les compétences mais aussi l'accueil chaleureux que vous m'avez réservé au sein de votre équipe.

A M. le Docteur Romain Sonnevile d'apporter ses connaissances de neurologue et de réanimateur à mon jury de thèse. C'est en réanimation médicale à Bichat que j'ai effectué mon premier stage de réanimation. Tu m'as appris énormément et a grandement participé à mon envie de poursuivre en réanimation. Merci pour ta gentillesse et pour toutes ces nouvelles que tu as su prendre pendant toute la suite de mon internat.

A M. le Docteur François Philippart pour ta présence au sein de mon jury de thèse. C'était très important pour moi de t'y savoir présent. C'est en réanimation à Saint Joseph et plus particulièrement au travers de ton enseignement aux externes que j'ai appris ce qu'était la réanimation et eu envie de faire cette belle spécialité. Je t'en suis très reconnaissante.

Merci à mes proches :

A mes parents, de m'avoir accompagnée dans la vie jusqu'à me laisser voler de mes propres ailes. Merci de m'avoir donné le goût de m'intéresser à pleins de choses, le goût au travail, de m'avoir encouragée dans ces longues études et de m'avoir montré votre fierté qui compte beaucoup à mes yeux, sans jamais me faire ressentir la moindre pression. Moi aussi, je suis fière de vous et de ce que vous avez accompli.

A mes frère et sœurs, Émilie, Nathan et Sorya, d'exister tout simplement et d'être un rempart pour l'avenir. Je vous souhaite le meilleur dans la vie et je serais toujours là pour vous.

A Papy et Mamie d'avoir été si présents pendant notre enfance, de s'être tant et si bien occupés de nous. Nos pensées vont vers Mamie chaque jour.

A Grand Mamie qui est partie bien trop vite.

A Chantal et Michel, vous êtes toujours présents et si accueillants. Merci pour tous ces moments dans votre belle maison, ces repas de famille et ces anniversaires que vous nous avez permis d'organiser avec Émilie.

A tous les autres membres de ma famille : Philippe, Nicolas, Elodie, Loïc, Benjamin et tous les autres...

A Guilhem d'avoir rendue plus lumineuse ma vie quotidienne. Merci pour tous ces petits moments simples de bonheur que tu sais m'apporter au quotidien, ta tendresse, tes conseils, tes bisous, tes sourires (et tes blagues pas drôles... mais que j'adore quand même). Merci d'avoir su me soutenir dans tous les moments de stress des derniers mois. J'espère que l'on va continuer ce petit bout de chemin encore. Promis, je vais essayer de m'améliorer à l'escalade (et au bowling !).

A mes amis :

A Ludivine, ma copine depuis toujours. On a partagé tant de moments et traversé 30 ans de vie. Même si la vie nous séparerait tu sais comme moi que le destin nous rattraperait, il le fait toujours ! Merci d'avoir toujours su m'écouter, me conseiller et de partager autant de moments.

A Anne, mon ancienne colloc' de choc, avec qui je partage absolument tout, notamment le record de sms envoyés par jour ! Merci pour tout, je ne pourrais plus me passer de toutes ces petites attentions quotidiennes, tes conseils, ta présence, toutes ces vacances qu'on a passées, toutes ces soirées à la maison à glander sur le canapé. Tu es un peu comme ma sœur jumelle. Merci pour le bonheur d'être la marraine de ton petit bout de chou, promis, je serais à la hauteur et lui apporterai tout l'amour qu'il mérite.

A Mimi, malgré la distance, nos chemins ne se sont jamais séparés depuis le début du lycée. C'est avec toi que j'ai passé le plus de soirées folles, au lycée, à la fac... Tu as toujours fait partie de la fête. Ton parcours m'impressionne, tu sais t'adapter et construire ta vie partout grâce à ta sociabilité et ta joie de vivre, je suis fière de toi et de notre amitié qui traverse le temps et les distances (plus ou moins grandes selon tes envies) !

A Morgane et à notre rencontre pendant cette année de 6^{ème} au collège Issaurat. A toutes ces après-midis autour du lac à refaire le monde, à toutes ces vacances avec tes parents en Vendée, ces week-ends chez nos grands-parents respectifs et ces soirées à regarder des films d'horreur.

A Maud, avec qui j'ai partagé le plus de stages pendant cet internat et d'où est née une si belle amitié. On aura mis du temps avant de se retrouver, mais c'est un plaisir de faire mon dernier stage d'internat avec toi ! Je te souhaite plein de bonheur dans la vie avec ton (futur)-mari et ton petit homme Oscar.

A Sarah, la plus jolie des mariées et des mamans. Un seul stage aura suffi à créer une amitié indestructible ! Je suis très fière d'avoir pu être ta témoin de mariage et je suis fière de ce que tu as accompli, toujours plus forte que jamais ! Ta petite Aubane est une vraie princesse. Je serais toujours là pour toi.

A Océane, belle rencontre de ce semestre de folie à Argenteuil. Je suis très heureuse de t'avoir comme amie, tu es d'un soutien sans faille, toujours présente quand il faut. Ta joie de vivre et ton dynamisme remontent le moral instantanément ! A nos beaux voyages, nos soirées en terrasse... J'espère qu'il y en aura encore pleins d'autres !!!

Aux Bobitches, Florence, Charlotte, Fanny, Jean-Laurent et Anne, ce groupe soudé et dans lequel on rit tellement. Je fais un bloc pour vous remercier mais en réalité il y aurait tant à dire

sur chacun(e) d'entre vous. Vous êtes uniques et absolument indispensables, trop de souvenirs en quelques années, on peut tout se raconter et se conseiller. A nos vacances aux Issambres !

A Nathalie et Vanessa, d'abord mes chefs, puis maintenant de vraies amies. Avec vous j'ai refait toutes les terrasses parisiennes ! Vous avez suivi mon parcours et avez toujours été présentes, j'espère que notre amitié va traverser ma vie de chef également !

A Alice, Jil et Laura, la tribu de l'été 2017... quelles belles rencontres !

A Sidonie, c'est toujours un plaisir pour moi de venir boire du bon vin avec Fabrice et toi. Tu es devenue une vraie amie depuis ce stage où je n'étais qu'un bébé externe ! Je suis très heureuse à l'idée de travailler si près de toi bientôt.

A toutes ces rencontres de l'internat :

A tous ces anciens co-internes, amis d'internat qui ont grandement participé à le rendre si agréable :

Matthieu C, pour ce semestre à La Pitié où on a fait connaissance où est née notre amitié ! Joli hasard que tu passes ta thèse le même jour que moi !

Chloé pour nos gardes à Mignot et nos cours de gym suédoise !

Charles, Hugo et Tristan, la team Lariboisière, avec qui j'ai passé un semestre intense mais tellement agréable, tout ça grâce à vous ! Très heureuse d'avoir réussi à vous garder !

Hotman, on ne se sera pas rencontrés en stage mais en soirées alors merci pour toutes ces soirées improbables, toutes ces blagues et pour cette jolie amitié qui en ressort !

Thibault et la team Bichat, un semestre qui crée des liens ! Très contente de faire mon dernier stage d'interne avec toi !

A mes co-internes de Mondor avec qui j'ai passé mon dernier semestre d'interne en réanimation, un vrai plaisir : Ariane (les retrouvailles après Lariboisière... semestre bien différent, mais un plaisir d'avoir pu partager 6 derniers mois avec toi et de t'avoir comme amie, tu sais apaiser les états de panique mieux que quiconque et est toujours à l'écoute), Marine (jolie rencontre après des années à graviter dans les mêmes endroits et à tant se ressembler sans le savoir), Marie, Agathe, Léo, Lauren. A tous ces cours de Body Attack !

A toute l'équipe médicale de la réanimation de Mignot pour ce semestre parfait. Je suis très fière de rejoindre votre équipe en 2021 : Jean-Pierre Bedos pour votre accueil chaleureux et

vosre confiance, Sybille pour tes gardes acrobatiques et notre passion commune des boucles d'oreilles et des jolies robes, Benjamin pour tes expressions incroyables et ton dynamisme à toutes heures, Antoine de toujours tout cadré-bordé, Fabrice pour ton rire si communicatif et ta bonne humeur, Gilles de nous apprendre à ne pas nous laisser embobiner, Guillaume d'avoir toujours une petite vidéo distrayante et l'envie de boire un coup, Alexis (raclure) pour ta rigueur et ton obsession des pancartes, Christelle pour ta zénitude et ta douceur, Nathalie Z pour tous ces moments de détente à Bichat pendant mon Master 2. Merci également à son équipe paramédicale hors du commun et notamment Marion Patatipatata, Laëtitia, Marjorie mais également tous les autres...

A l'équipe de la réanimation médicale de Bichat où j'ai passé mon premier semestre en réanimation. Vous m'avez fait découvrir la réanimation en tant qu'interne, les patients qu'on ne voit nulle part ailleurs, les gardes où la chambre de garde est une option qu'on ne peut que rarement envisager, la rigueur, la rapidité, l'efficacité. Merci au Pr Jean-François Timsit, à Lila B, Bruno M et aux anciens chefs de clinique et assistants qui nous ont fait grandir : Mathilde N, Jeff S, Guillaume V, Rolland S, Éric M.

A l'équipe de la réanimation chirurgicale polyvalente d'Henri Mondor pour ce dernier semestre d'interne en réanimation. Ça a été un plaisir de travailler au sein de votre équipe au quotidien pendant 6 mois. J'ai été ravi d'apprendre à ne pas dégainer les antibiotiques plus vite que mon ombre et à tout remettre en question. Merci à Fabrice C, Roman M, Matthieu M, David L, Françoise T, Jean B, Séverine C, Paul-Henri J, Valérie B, Nicolas I, Ron B, vous êtes une équipe soudée, rigoureuse, pédagogue et chaleureuse, comme on en voit peu !

A l'équipe de la réanimation polyvalente d'Argenteuil, pour ce semestre très agréable et où j'ai pu commencer les gardes séniorisées, sans pression, avec toujours le petit appel du soir pour être rassurée. Merci à Olivier P, Gaëtan P, Hervé M, c'est un réel plaisir de travailler à vos côtés, avec rigueur mais aussi dans la bonne humeur.

Et enfin, à l'équipe de la réanimation de Saint Joseph où tout a commencé pour moi : premier stage en réanimation et découverte de cette belle spécialité puis gardes de chefs pendant mon Master 2. Vous m'avez vu grandir et passer d'externe à interne puis d'interne à chef bientôt... C'est un honneur pour moi de venir bientôt travailler à vos côtés. Merci à Cédric, Marc et François de me faire confiance.

Liste des principales abréviations

ACSOS : agressions cérébrales secondaires d'origines systémiques

AECDA : anti épileptique de courte durée d'action

AELDA : anti épileptique de longue durée d'action

AG : anesthésie générale

AMM : autorisation de mise sur le marché

AVC : accident vasculaire cérébral

AVCH : accident vasculaire cérébral hémorragique

AVCI : accident vasculaire cérébral ischémique

DSC : débit sanguin cérébral

EEG : électroencéphalogramme

EM : état de mal épileptique

EMC : état de mal épileptique convulsif

EMNC : état de mal épileptique non convulsif

EMR : état de mal épileptique réfractaire

EMSR : état de mal épileptique super réfractaire

GOS : Glasgow Outcome Scale

HTIC : hypertension intracrânienne

IM : intra musculaire

IVD : intra veineuse directe

IVL : intra veineuse lente

IVSE : voie intra veineuse à la seringue électrique

LCR : liquide céphalo-rachidien

MRS : Modified Rankin Scale

PaCO₂ : pression artérielle en CO₂

PAM : pression artérielle moyenne

PIC : pression intracrânienne

PPC : pression de perfusion cérébrale

PtiO₂ : pression tissulaire cérébrale en oxygène

RVC : résistances vasculaires cérébrales

SaO₂ : saturation artérielle en oxygène

SFAR : Société Française d'Anesthésie-Réanimation

SIRS : syndrome de réponse inflammatoire systémique

SRLF : Société de Réanimation de Langue Française

TaO₂ : transport artériel en oxygène

TC : traumatisme crânien

TCG : traumatisme crânien grave

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS	7
I. INTRODUCTION	11
A. État de mal épileptique	11
B. Stratégies de neuroprotection des états de mal épileptiques	24
C. Agressions cérébrales secondaires d'origine systémique	27
D. Objectifs de la thèse	38
II. MATERIELS ET METHODES	39
A. Aspects réglementaires	39
B. Définitions	39
C. Buts de l'évaluation	40
D. Patients	40
E. Paramètres d'évaluation	41
F. Analyses statistiques	41
III. RESULTATS	43
A. Population	43
B. Première analyse : ACSOS analysés en tant que variables natives	47
C. Deuxième analyse : ACSOS analysés en tant que variables binaires	58
D. Analyse multivariée	60
IV. DISCUSSION	61
A. Synthèse des résultats	61
B. Validité de la population	62
C. Description des différents ACSOS	62
D. Résultats de l'analyse multivariée	67
E. Limites de l'étude	68
V. CONCLUSION	69

VI. REFERENCES	70
TABLE DES ILLUSTRATIONS	76
ANNEXES	78

I. INTRODUCTION

A. État de mal épileptique

i. Définitions et Épidémiologie

1. États de mal épileptiques avec ou sans signes moteurs prédominants

Les états de mal épileptiques (EM) sont des urgences neurologiques couramment rencontrées dans les services de réanimation dont l'incidence est de l'ordre de 6 à 40 nouveaux cas pour 100 000 individus par an aux États-Unis (1). Leur définition est ainsi clairement établie dans les recommandations internationales (2) où l'EM est défini communément par la survenue d'une activité épileptique (clinique ou électroencéphalographique) durant plus de cinq minutes ou une récurrence de crises épileptiques sans retour à l'état antérieur entre les crises. Selon le groupe de travail 2015 de la ligue internationale contre l'épilepsie (3), on distingue les EM avec signes moteurs prédominants, principalement dominés par les états de mal épileptiques convulsifs (EMC) partiels ou généralisés, des EM sans signes moteurs prédominants, s'apparentant à l'ancienne dénomination d'états de mal épileptiques non convulsifs (EMNC).

Classification des EM

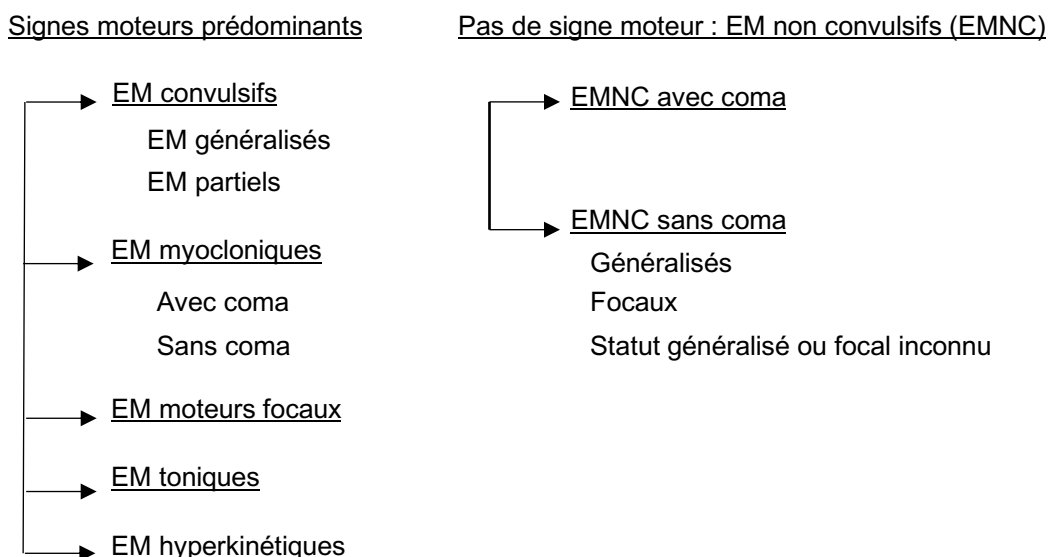


Figure 1. Classification des EM, adapté de Trinka et al. Epilepsia. 2015

Alors que la réalisation d'un électroencéphalogramme (EEG) est impérative pour identifier les EMNC, les EMC sont reconnus sur leur simple présentation clinique. Les EMC sont caractérisés par des secousses rythmiques des extrémités et une altération de la conscience pouvant aller de la confusion au coma. Par ailleurs, les EMC peuvent être de type tonico-clonique, tonique, clonique ou myoclonique. Il est aussi possible de les décrire selon leur type focal ou généralisé ainsi que selon leur caractère simple ou complexe s'ils sont associés ou non à des troubles de vigilance.

Nous nous intéresserons dans ce travail spécifiquement à l'EMC qui représente la majorité des présentations cliniques rencontrées en réanimation.

2. États de mal épileptiques réfractaires

L'EMC est considéré comme réfractaire (EMR) en cas de non réponse après deux lignes de traitement bien entrepris (c'est à- dire après deux lignes d'agents anti épileptiques adaptés et aux doses adéquates) (2). Ce traitement adapté doit avoir simultanément ou successivement associé un traitement anti épileptique de courte durée d'action (AECDA) suivi d'un traitement anti épileptique de longue durée d'action (AELDA). Selon la littérature, 40% des EM admis en réanimation sont réfractaires (2).

Plusieurs situations peuvent être associées à ce mode évolutif. Si l'on considère l'ensemble de la population de patients avec un EM, le premier mode d'évolution vers un EM réfractaire est celui de la persistance des manifestations motrices épileptiques, situation rencontrée chez 10% des patients présentant initialement des crises convulsives tonico-cloniques généralisées et 26% des crises partielles simples ou complexes. Dans l'étude de Sutter et *al* (4), la majorité des patients (76%) finalement en EMR étaient initialement léthargiques ou comateux au début de la prise en charge de l'EM.

3. États de mal épileptiques super réfractaires

Enfin, l'EM super réfractaire (EMSR) est défini comme la persistance ou la récurrence d'une activité épileptique après 24h d'application d'une anesthésie générale pour un EMR (5). Il est établi qu'environ 15% des EM admis à l'hôpital deviendront super réfractaires (6) et 25% des EMR admis en réanimation deviennent des EMSR (7).

ii. Physiopathologie des états de mal épileptiques

Les mécanismes physiopathologiques conduisant à altérer le fonctionnement neuronal sont complexes (8) (9). Initialement, l'EM résulte d'un déséquilibre entre les systèmes activateurs de la dépolarisation neuronale conduisant à l'activation des récepteurs excitateurs NMDA post synaptiques, et les systèmes inhibiteurs GABAergiques. Les atteintes neuronales qui en découlent peuvent être expliquées par :

- Les effets cérébraux centraux des crises convulsives prolongées et,
- Les complications systémiques.

1. Genèse des états de mal épileptiques

Le point de départ de l'EM est un déséquilibre entre le système exciteur dont les neuromédiateurs sont les acides aminés glutamate et aspartate et le système inhibiteur GABAergique. Ce déséquilibre est la conséquence d'anomalies des canaux ioniques voltages dépendants responsables de la dépolarisation neuronale (Na^+ et Ca^{2+}) et de la repolarisation neuronale (K^+ et Cl^-). L'EM résulte d'une hyperexcitation des récepteurs NMDA et un dépassement des systèmes régulateurs anticonvulsivants tel que le système GABA.

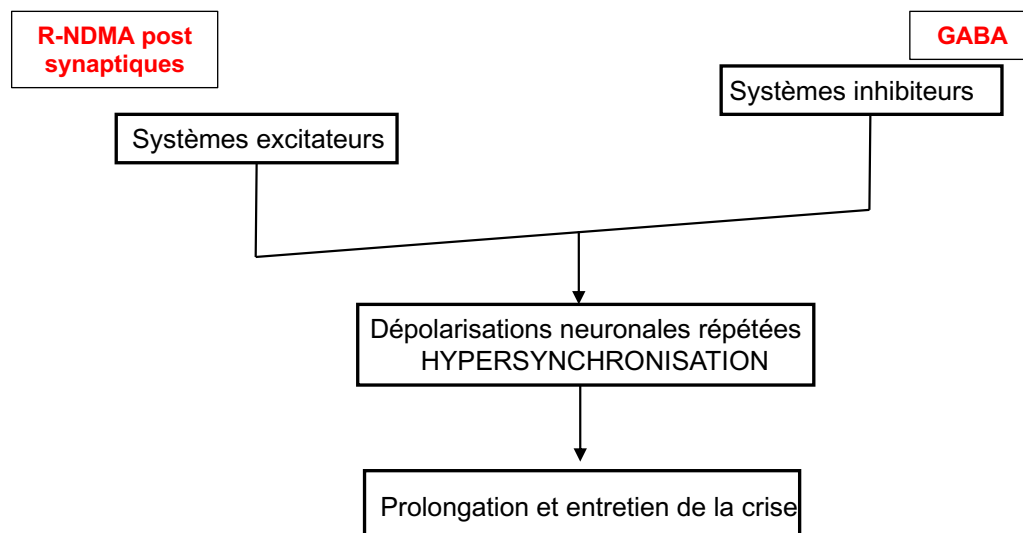


Figure 2. Physiopathologie des EM, adaptée de Engrand et al. Réanimation. 2009

2. Conséquences cérébrales et systémiques des états de mal épileptiques

Les minutes et heures suivantes, une fois la crise épileptique persistante, des lésions neuronales apparaissent puis, à plus long terme (jours et semaines), on observe une mort neuronale retardée et une réorganisation des circuits neuronaux. Les mécanismes à l'origine de ces atteintes sont d'autant plus importants que les crises sont de type tonico-cloniques généralisées et que l'EM est prolongé. On distingue ainsi les atteintes directes, et les atteintes indirectes (10).

a. Atteintes directes

Les atteintes directes sont liées à des mécanismes centraux : ce sont des lésions cérébrales directement attribuables à l'activité épileptique. Deux théories complémentaires sont proposées : celle de l'excitotoxicité et celle de l'épileptogénèse (9).

i. Théorie de l'excitotoxicité

Le premier phénomène observé est celui de l'excitotoxicité : des dépolarisations neuronales répétées induisent une libération excessive de glutamate activant alors les récepteurs postsynaptiques AMPA, NMDA et Kainate, respectivement responsables de l'entrée de Na^+ et $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. S'en suit une lyse osmotique, une activation en cascade d'enzymes calcium dépendantes avec libération de radicaux libres, dysfonction mitochondriale, tout ceci entraînant la mort cellulaire neuronale. La régulation de ces phénomènes excitateurs est empêchée par l'internalisation des récepteurs GABAergiques.

ii. Théorie de l'épileptogénèse

Ces phénomènes ioniques s'accompagnent de la libération de cytokines pro inflammatoires (TNF α et IL6), induisant une réaction microgliale et astrogliale, elle-même responsable de remaniements morphologiques créant des circuits aberrants avec des boucles autoexcitatrices aggravant l'hyperexcitabilité et augmentant l'épileptogénèse (9) (10).

b. Atteintes indirectes

Les atteintes indirectes sont la conséquence de l'incapacité du système circulatoire à assurer un apport en oxygène et en énergie adapté au métabolisme augmenté des neurones qui sont activés de façon prolongée et synchrone. Ce déficit énergétique apparaît après environ une demi-heure d'évolution de l'EM, lorsque les mécanismes de compensation systémique s'épuisent.

Les complications systémiques secondaires liées aux crises convulsives ont été identifiées dans une revue de la littérature récente (11). Les premières minutes de l'EM sont marquées par une phase adaptative caractérisée par un hyperadrénergisme qui correspond à la compensation systémique à l'augmentation des besoins énergétiques des cellules neuronales. Le débit sanguin cérébral reste alors augmenté et adapté grâce à l'hémodynamique périphérique avec une hypertension artérielle initialement compensatrice et protectrice (12). On observe plus globalement hypertension artérielle, arythmies cardiaques, hyperventilation, hypocapnie, acidose lactique, hyperthermie, hyperglycémie. L'augmentation importante du débit sanguin cérébral est secondairement responsable d'œdème cérébral qui reste toutefois modéré dans l'EM avec une possible hypertension intra crânienne qui n'est pas au premier plan.

La seconde phase de l'EM est la phase désadaptative, correspondant à l'incapacité d'assurer l'hyperadrénergie initiale, et donc caractérisée par une inadéquation entre les apports et les besoins en oxygène favorisant l'ischémie neuronale. Il existe alors une atteinte du fonctionnement des muscles respiratoires entraînant hypoxie et acidose respiratoire. On observe au cours de cette phase l'apparition d'une diminution de l'apport en oxygène aux différents organes, une diminution du débit cardiaque, une hypotension artérielle, l'apparition de signes de choc, d'hypoglycémies, d'insuffisance rénale aiguë, d'acidose métabolique, de rhabdomyolyse et de cardiomyopathie de stress consécutive à la libération de catécholamines endogènes (13) et de troubles du rythme ou de la conduction cardiaque nécessitant une surveillance électrocardiographique continue. Ces altérations de la fonction cardiaque sont plus fréquentes dans les EMR et les EMSR.

Le débit sanguin cérébral reste cependant plus élevé que la normale mais l'apport en oxygène et glucose est malgré tout inférieur aux besoins. Ce déficit énergétique aggrave le phénomène d'excitotoxicité et donc les lésions neuronales (8). Les manifestations cliniques s'amenuisent

progressivement, constituant au maximum un EMNC avec véritable dissociation électromécanique.

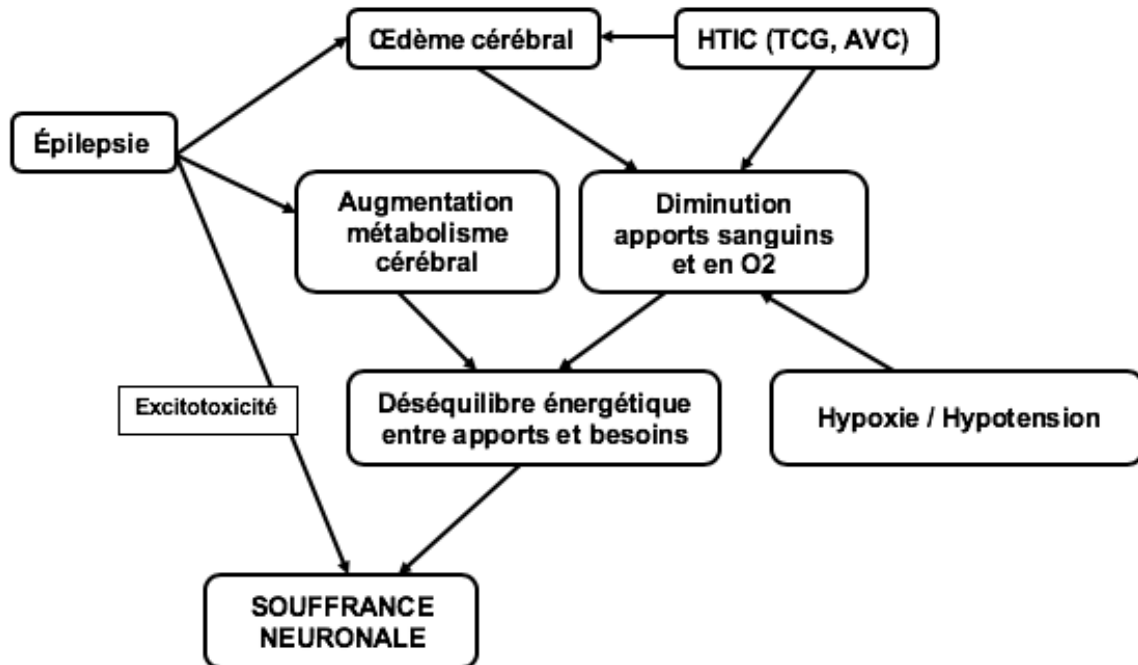


Figure 3. État de mal épileptique et physiopathologie de la souffrance neuronale. Engrand et al. Réanimation. 2009

La persistance de l'EM évolue ensuite vers l'apparition d'un syndrome de défaillance multiviscérale.

iii. Pronostic associé aux états de mal épileptiques

Les morbidité et mortalité associées aux EM sont élevées expliquant le caractère urgent de cette présentation.

1. Mortalité

La mortalité globale des patients hospitalisés en réanimation avec ou pour un EMC est de l'ordre de 20%. Lorsque l'évolution est marquée par un EMR, les mortalités rapportées varient de 15 à 50% et peuvent atteindre 45 à 60% en cas d'EMSR (14).

2. Morbidité

La morbidité en réanimation a principalement été évaluée par le score Glasgow Outcome Scale (GOS) (annexes) et par le score Modified Rankin Scale (MRS). Elle est de l'ordre de 55% pour les EM répondant à la première ligne de traitement, 60% pour les EMR et atteint 85% pour les EMSR (15). Cette atteinte fonctionnelle constatée à la sortie d'hospitalisation et à 90 jours, est particulièrement confirmée chez les patients avec un EMSR puisque seule la moitié des survivants retrouvent une autonomie satisfaisante un an après l'épisode initial (16).

3. Facteurs associés à un mauvais pronostic

Les facteurs ayant indépendamment été retrouvés comme associés à un mauvais pronostic fonctionnel à 90 jours sont (15) (17) (18) :

- L'âge supérieur à 65 ans,
- La durée des crises,
- La présence d'une lésion cérébrale aiguë,
- La présence d'un coma à la présentation et,
- La présence d'un EM réfractaire aux premières lignes de traitement.

Ces facteurs, rapidement disponibles après quelques heures de prise en charge initiale, permettent une évaluation pronostique précoce.

iv. Modalités de prise en charge

La prise en charge de l'EM est une urgence neurologique que rien ne doit retarder. Cette prise en charge est maintenant clairement codifiée dans les recommandations internationales (2) (19).

1. Traitements anti convulsivants

a. 1ère ligne

Le traitement symptomatique des crises convulsives motrices est une urgence thérapeutique ne devant pas être retardée par la réalisation d'un EEG. L'objectif principal du traitement est le contrôle le plus précoce possible des activités épileptiques clinique et électroencéphalographique (2) (7). Le traitement anti épileptique (AE) de première ligne des

EMC correspond à l'injection d'un AECDA par voie intra veineuse directe (IVD), en pratique une benzodiazépine (20)(18). Différentes drogues ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'EMC généralisé (19) (21):

Drogues	Doses	Effets secondaires	Remarques
Diazépam	0,15 mg/kg IVD Max 10 mg en 1 dose Peut-être répété à 5 min	Hypotension Dépression respiratoire	Redistribution rapide Courte durée action
Lorazepam	0,1 mg/kg IVD Max 4 mg par dose Peut-être répété à 5 – 10 min	Hypotension Dépression respiratoire	
Midazolam	0,2 mg/kg Intramusculaire (IM) Max 10 mg	Hypotension Dépression respiratoire	Élimination rénale Redistribution rapide Courte durée action

Figure 4. Traitements anti épileptiques de courte durée d'action. Adapté de Brophy et al. Neurocritical Care. 2012

b. 2ème ligne

En cas de persistance de l'activité épileptique clinique ou électroencéphalographique, un traitement de seconde ligne est débuté, correspondant à un traitement AELDA par voie intra veineuse lente (IVL). Le choix de l'AELDA dépend des antécédents du patient, des contre-indications et du contexte.

Drogues	Doses	Effets secondaires	Remarques
Fosphénytoïne	15 mg d'équivalent Phénytoïne/kg IVL +/- dose additionnelle de 5 mg/kg	Hypotensions Arythmies cardiaques	
Levetiracetam	1000 à 3000 mg IVL	Somnolence Encéphalopathie	Peu d'interaction médicamenteuse Pas de métabolisation hépatique Élimination rénale
Phénobarbital	15 mg/kg IVL +/- 5 à 10 mg/kg	Hypotension Dépression respiratoire	
Phénytoïne	18 mg/kg IVL +/- 5 à 10 mg/kg	Hypotensions Arythmies cardiaques	
Valproate de sodium	20 à 40 mg/kg IVL +/- 20 mg/kg	Hyperammoniémie Pancréatites Thrombocytopénies Hépatotoxicité	

Figure 5. Traitements anti épileptiques de longue durée d'action. Adapté de Brophy et al. Neurocritical Care. 2012

c. 3ème ligne

En cas de persistance de l'EMC clinique ou électroencéphalographique à la fin de la perfusion de l'AELDA, celui-ci est dit réfractaire et il convient alors d'escalader les thérapeutiques anti-convulsivantes de manière urgente. La prise en charge consiste alors en une anesthésie générale (AG) et la mise sous ventilation mécanique si elle n'a pas déjà été réalisée (2)(22). Les trois drogues anesthésiques recommandées aux propriétés anti épileptiques en perfusion continue (voie intraveineuse à la seringue électrique (IVSE)) sont le Propofol, le Thiopental ou le Midazolam. Il convient alors également d'entretenir simultanément le ou les traitements AELDA qui seront poursuivis après levée de l'anesthésie générale. L'objectif thérapeutique est alors le contrôle électroencéphalographique de l'activité épileptique pendant 12 à 24h, avec ou sans obtention d'un tracé de type « BURST suppression ».

Drogues	Doses	Effets secondaires	Remarques
Propofol	Bolus initial 2-3 mg/kg IVD puis relais 4 mg/kg/h IVSE	Hypotension Dépression respiratoire Décompensation cardiaque Rhabdomyolyse Acidose métabolique Défaillance rénale Propofol Infusion Syndrome	Requière ventilation mécanique Diminution de 20% /3h
Midazolam	Bolus initial 0,2 mg/kg IVD puis relais 0,1 à 0,4 mg/kg/h IVSE	Hypotension Dépression respiratoire	Requière ventilation mécanique Tachyphylaxie Élimination rénale Redistribution rapide Diminution de 50%/3h
Thiopental	Bolus initial 5 mg/kg IVD puis relais 3 à 5 mg/kg/h IVSE	Hypotension Dépression respiratoire Dépression cardiaque Immunosuppresseur Veinotoxique	Requière la ventilation mécanique Peut être arrêté brutalement

Figure 6. Traitements anti épileptiques d'anesthésie générale de l'EM réfractaire. Adapté de Brophy et al. Neurocritical Care. 2012

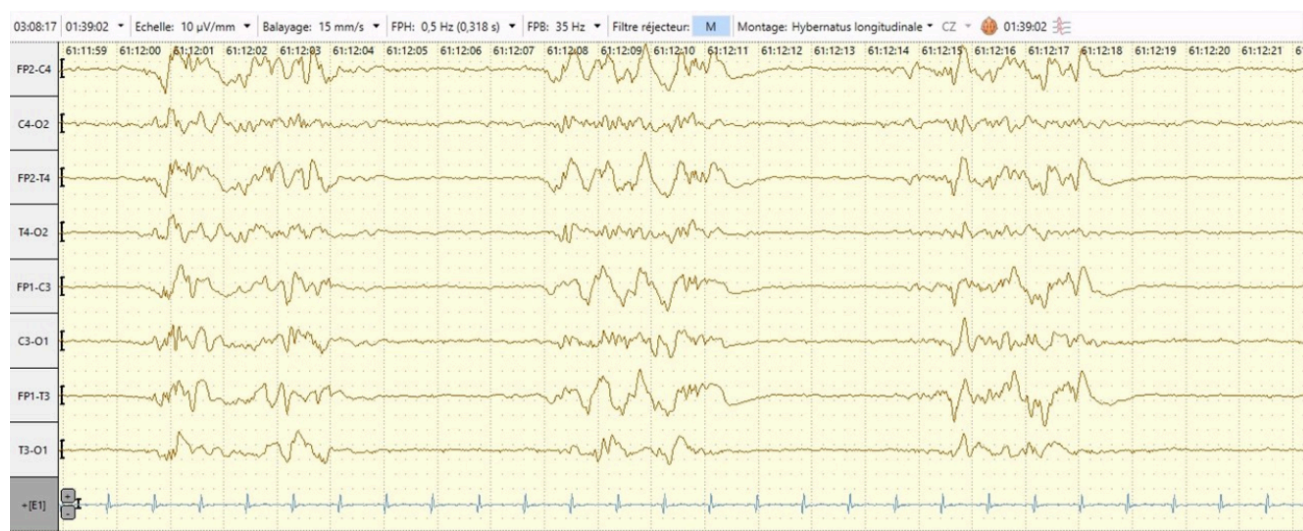


Figure 7. Tracé électroencéphalographique de BURST suppression

d. 4ème ligne

La persistance ou récurrence de l'activité épileptique dans les 24 heures suivant le traitement d'un EMR définit l'EMSR. La prise en charge est alors multimodale, associant la reprise

d'une anesthésie générale, l'administration de plusieurs antiépileptiques, et la possible association à des traitements adjuvants anticonvulsivants (5) (6).

2. Monitoring électroencéphalographique (EEG)

Le monitoring EEG continu est un outil indispensable à la prise en charge des EM et son utilisation en pratique quotidienne est recommandée (2) (19) afin :

- D'affirmer l'EMC devant la présence de myoclonies ou dans les cas douteux pouvant être confondus avec un « pseudo EM »,
- Guider la prise en charge thérapeutique et participer au suivi évolutif,
- Assurer le maintien d'un contrôle de l'activité épileptique ou de l'application d'un tracé de type BURST suppression en cas d'EMR.

3. Prise en charge des défaillances d'organes associées

Comme nous avons pu le voir dans la partie physiopathologie, la prolongation des crises convulsives entraîne un retentissement systémique majeur qui atteint tous les organes. Ces manifestations systémiques sont d'autant plus importantes et graves que l'EM est convulsif généralisé et que les crises sont prolongées (11). La conséquence est alors l'apparition de défaillances des différents organes atteints : insuffisance rénale aiguë, hépatite hypoxique, cardiomyopathie de stress, insuffisance respiratoire hypoxémique, acidose métabolique, hyperlactatémie, pouvant aller jusqu'au syndrome de défaillance multiviscérale. Il faut alors avoir recours à des techniques de support des organes atteints grâce à l'épuration extra rénale, les catécholamines, la ventilation mécanique invasive et éventuellement l'assistance circulatoire ou respiratoire extracorporelle.

4. Stratégie d'exploration étiologique des états de mal épileptiques

La stratégie d'exploration étiologique des états de mal épileptiques est basée sur l'exploration graduée de l'ensemble du spectre étiologique. Celle-ci pourra associer de manière variable : bilan biologique large et investigations toxicologiques raisonnées, imagerie cérébrale par scanner sans et avec injection ou IRM cérébrale, ponction lombaire. En cas de négativité de ces investigations, des causes plus rares pourront être recherchées au sein desquelles nous

pouvons citer par exemple la recherche d'une encéphalite auto-immune ou autres syndromes paranéoplasiques.

5. Identification et traitement étiologique spécifique

Au-delà de la prise en charge symptomatique des crises par le traitement anti épileptique, il faut bien évidemment identifier le plus rapidement possible un éventuel facteur étiologique ayant déclenché et pouvant entraîner une pérennisation des crises. En effet, l'étiologie joue un rôle dans environ 80% de la mortalité des EM (23) et 45% des EM requièrent un traitement étiologique spécifique une fois le traitement symptomatique de cessation des crises instauré (24).

v. Classification étiologique des états de mal épileptiques

Les étiologies des EM sont diverses et nécessitent des investigations larges en tenant compte du contexte clinique et des antécédents des patients. Elles peuvent être classées en causes étiologiques aiguës, non aiguës ou séquellaires et enfin non identifiées (25).

1. Causes aiguës

Les causes aiguës sont définies par une agression du système nerveux central dans les sept jours précédant la survenue de l'EM. Ces étiologies sont très nombreuses et incluent les accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques, les hématomes intra-cérébraux, les tumeurs cérébrales primitives et les métastases, les infections du système nerveux central, les troubles ioniques, les traumatismes crâniens, les intoxications médicamenteuses, les sous dosages en traitements anti épileptiques et l'intoxication aiguë ou le sevrage alcoolique.

2. Causes non aiguës ou séquellaires

Les causes non aiguës ou séquellaires sont définies par l'existence d'une lésion cérébrale persistante et potentiellement responsable d'une activité épileptique. On peut inclure dans ce groupe les tumeurs cérébrales, les séquelles d'accidents vasculaires cérébraux ou de traumatisme crânien, les malformations congénitales artério-veineuses (MAV), l'hydrocéphalie chronique et les pathologies infectieuses d'évolution lente.

3. Causes non identifiées

Enfin, dans un nombre de cas non négligeable (5%), aucune étiologie n'est retrouvée à l'EM, ceci après avoir réalisé une exploration exhaustive de toutes les étiologies possibles. Alors que le taux de causes inconnues peut varier d'une étude à l'autre, celui-ci a pu être rapporté à 35% des cas d'EMC (17).

4. Étiologies les plus fréquentes selon le degré de pharmacorésistance

Les principales étiologies identifiées comme étant à l'origine de la survenue d'un EMR sont l'encéphalopathie hypoxique (23%), les tumeurs cérébrales (14%), l'épilepsie connue et mal contrôlée (10%) ainsi que les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (8%) (4).

Concernant l'EMSR, les facteurs de risque favorisant sont les traumatismes crâniens, les accidents vasculaires cérébraux et les infections du système nerveux central (6). Il a cependant été montré que l'EMSR peut également survenir de novo chez des patients sans antécédent d'épilepsie connu et sans qu'une étiologie puisse être identifiée (26). Dans une étude multicentrique de Lai et *al* (15), seulement un tiers des patients présentant un EMSR avait un antécédent d'épilepsie identifié et aucune étiologie n'avait été retrouvée chez un tiers des patients.

5. Étiologies selon le caractère épileptique connu ou non

Globalement, les causes d'EM les plus fréquemment rapportées sont (1) (27) (28):

Chez les patients connus épileptiques :

- Non adhérence au traitement anti-épileptique, sous dosage en traitement anti-épileptique, interaction médicamenteuse avec un autre traitement, iatrogénie,
- Aggravation de la maladie épileptique initiale sans facteur déclenchant,
- Sevrage en alcool ou en benzodiazépines,
- Lésion cérébrale aigüe récente (processus tumoral, accident vasculaire cérébral aigu ou séquelle)
- Infection du système nerveux central ou autre infection
- Cause toxique ou métabolique.

Chez les patients non connus épileptiques :

- Accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique aigu ou séquellaire ou tumeur cérébrale,
- Sevrage en alcool ou benzodiazépines,
- Cause toxique ou métabolique,
- Infection du système nerveux central ou infection d'un autre organe,
- Traumatisme crânien aigu.

B. Stratégies de neuroprotection des états de mal épileptiques

En dépit de stratégies de prise en charge symptomatiques et étiologiques bien codifiées des EM, le pronostic vital et fonctionnel défavorable associé à cette condition conduit à discuter de l'intérêt de stratégies de neuroprotection. Plusieurs approches ont jusque-là été proposées reposant principalement sur des données expérimentales. Elles peuvent être simplifiées en la prise en charge des complications systémiques des états de mal épileptiques, aux effets neuroprotecteurs de certains traitements anticonvulsivants ou de stratégies thérapeutiques spécifiques, et enfin à la lutte contre les agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS) sur lesquelles nous nous attarderons ici.

i. Prise en charge des complications systémiques

Les complications systémiques que nous avons détaillées dans la partie physiopathologie et prise en compte des défaillances d'organes et complications des états de mal épileptiques sont autant de facteurs d'agressions cérébrales secondaires dont l'impact sur le cerveau a été bien démontré dans les pathologies neurologiques telles que le traumatisme crânien et les accidents vasculaires cérébraux. Il est nécessaire de les anticiper et les limiter au maximum. Nous ne connaissons pas les conséquences à long terme de ces complications systémiques sur les pronostics vital et fonctionnel mais il semble cependant indispensable d'en tenir compte lors de la prise en charge d'un EMC en réanimation.

ii. Effets neuroprotecteurs des traitements anticonvulsivants

Des effets neuroprotecteurs attribués à certains traitements anticonvulsivants ont été rapportés avec des niveaux de preuve variant d'un médicament antiépileptique à un autre. Les effets neuroprotecteurs dépendent essentiellement de la cible et du mécanisme d'action de chacun de ces traitements au niveau neuronal, ainsi que du moment auquel ils sont administrés : précocement après l'agression cérébrale et le début de l'EM ou plus tardivement lorsque l'EM est contrôlé. Ils peuvent avoir une action neuroprotectrice sur la formation de l'ischémie cérébrale, contre les dommages cérébraux entraînés par les convulsions ou contre la survenue d'une dégénérescence neuronale (29). La majorité des études ayant démontré un effet neuroprotecteur des drogues antiépileptiques proviennent de modèles animaux d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques et les données concernant la neuroprotection dans des modèles d'EM sont incertaines pour un grand nombre d'antiépileptiques (30). Il n'existe pas d'étude expérimentale chez des adultes atteints d'EM qui évalue l'effet neuroprotecteur des antiépileptiques.

1. Benzodiazépines

Il existe peu de données concernant l'effet neuroprotecteur des benzodiazépines. Le Diazépam a été rapporté associé à une moindre altération neuronale dans les régions hippocampiques ainsi qu'à une réduction de l'épileptogenèse (29) (30). Aucun effet neuroprotecteur n'a été rapporté avec le Clonazepam ou le Midazolam.

2. Carbamazépine

Administrée précocement après le début de l'EM, la Carbamazépine diminuerait les dommages ischémiques (30).

3. Valproate

Le Valproate permettrait une réduction des dommages hippocampiques, même si ses effets apparaissent incertains (30).

4. Phénobarbital et Phénytoïne

Il est également été décrit une possible réduction des dommages hippocampiques avec le Phénobarbital et la Phénytoïne (30).

5. Kétamine

Alors que l'usage de la Kétamine a longtemps fait l'objet de controverses, celle-ci serait associée à des effets neuroprotecteurs, réduisant les dommages hippocampiques (31). Il est également décrit une augmentation du débit sanguin cérébral (DSC) en cas d'hypercapnie associée au moment de son administration (31).

6. Propofol

Le Propofol permet une réduction du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) suivant l'agression neuronale et du stress oxydatif (30).

7. Thiopental

Aucun effet neuroprotecteur n'a été démontré avec le Thiopental, qui est une drogue couramment utilisée dans la prise en charge de l'EM.

iii. Stratégies thérapeutiques spécifiques neuroprotectrices

Plusieurs stratégies neuroprotectrices ont été étudiées à titre expérimental ou rapportées sous la forme de séries de patients, mais aucune étude clinique n'a pu confirmer cet effet (5)(26). Ces thérapeutiques adjuvantes comprennent la diète cétogène (32) (33), l'érythropoïétine (34), le traitement par statines (35), l'hypothermie (36), le magnésium intraveineux, la lidocaïne (37), la stimulation du nerf vague, l'électro-convulsivo-thérapie (38), les agents anesthésiques halogénés par voie inhalée (6) et la Kétamine (39). Ces alternatives sont utilisées à l'heure actuelle à titre expérimental dans les EM super réfractaires échappant à toutes les thérapeutiques citées précédemment (5).

iv. Agressions cérébrales secondaires d'origine systémique

Les éléments concernant les agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS) seront abordés dans le chapitre suivant d'abord chez l'ensemble des patients « cérébrlésés » ou « neurolésés » puis discutés plus spécifiquement chez les patients pris en charge pour un EM.

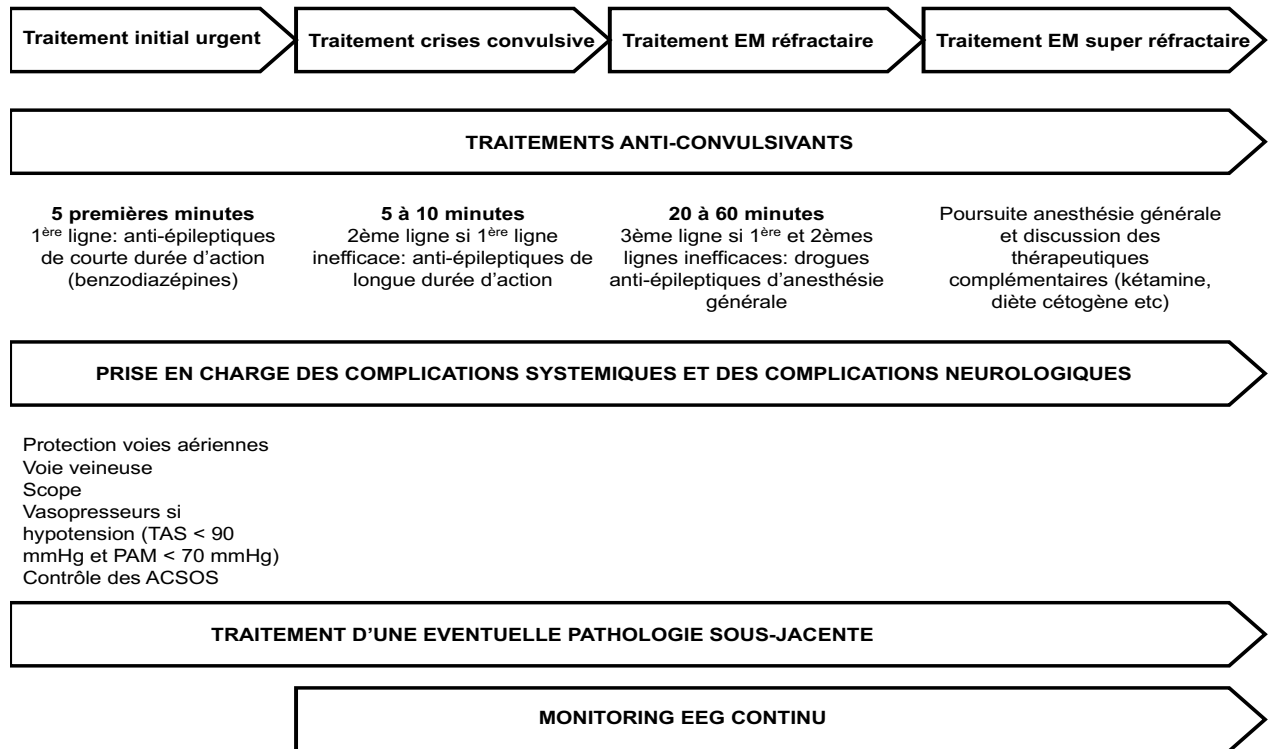


Figure 8. Prise en charge l'état de mal épileptique. Adapté de Sutter et al. CCM journal. 2017

C. Agressions cérébrales secondaires d'origine systémique

i. Concept d'ACSOS dans le cadre général des patients neurolésés

Les agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS) correspondent à des facteurs biologiques dont le déséquilibre a été rapporté associé à une altération du pronostic vital et fonctionnel chez des patients neurolésés (traumatisés crâniens (TC) et accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques ou hémorragiques).

L'objectif du contrôle strict des ACSOS à la phase aigüe de la prise en charge des pathologies neurologiques graves comprenant les traumatisés crâniens graves (TCG) et les AVC ischémiques et hémorragiques (AVCI et AVCH) est d'éviter l'apparition de lésions cérébrales secondaires irréversibles, causées d'ischémies cérébrales, aggravant ainsi les lésions cérébrales primaires causées par la pathologie neurologique initiale (40). L'apparition de ces lésions cérébrales secondaires irréversibles a un impact sur la mortalité à la phase aigüe, mais également sur le pronostic neurologique fonctionnel à plus long terme.

En effet, la boîte crânienne est inextensible et contient le parenchyme cérébral (environ 75%), le volume sanguin cérébral (environ 15%) et le liquide céphalo-rachidien (LCR) (environ

10%). Une augmentation de son volume entraîne donc une augmentation de pression et facilement une baisse du débit sanguin cérébral (DSC). Or son maintien est essentiel afin d'éviter l'ischémie cérébrale. La pression de perfusion cérébrale (PPC), qui est égale à la soustraction de la pression intracrânienne (PIC) à la pression artérielle moyenne (PAM) ($PPC = PAM - PIC$), est un reflet du DSC. Le DSC dépend ainsi de la PPC et des résistances vasculaires cérébrales (RVC) ($DSC = PPC/RVC$). Plusieurs facteurs modifient le DSC : le couplage débit sanguin – métabolisme, l'autorégulation cérébrale, la capnie ($PaCO_2$), la pression artérielle en oxygène (PaO_2), la température et l'hématocrite.

Chaque ACSOS ayant des impacts sur le cerveau des patients neurolésés, nous allons les étudier chacun indépendamment.

ii. Description des différents ACSOS dans le cadre général des patients neurolésés

1. La pression artérielle

Chez un individu sain, le mécanisme adaptatif d'autorégulation cérébrale permet un maintien du DSC constant malgré les variations de la pression artérielle et donc de la PPC, ceci dans une fourchette de PPC entre 50 et 150 mmHg. Le mécanisme permettant cette adaptation est l'autorégulation cérébrale en pression (ou cascade de Rosner), par la variation des RVC. Ainsi, quand la PPC baisse, les RVC diminuent, entraînant une vasodilatation et une augmentation du volume sanguin cérébral et donc de la PIC, afin de maintenir un DSC constant. A l'inverse, lorsque la PPC augmente, les RVC augmentent, entraînant une vasoconstriction et une diminution du volume sanguin cérébral et donc de la PIC.

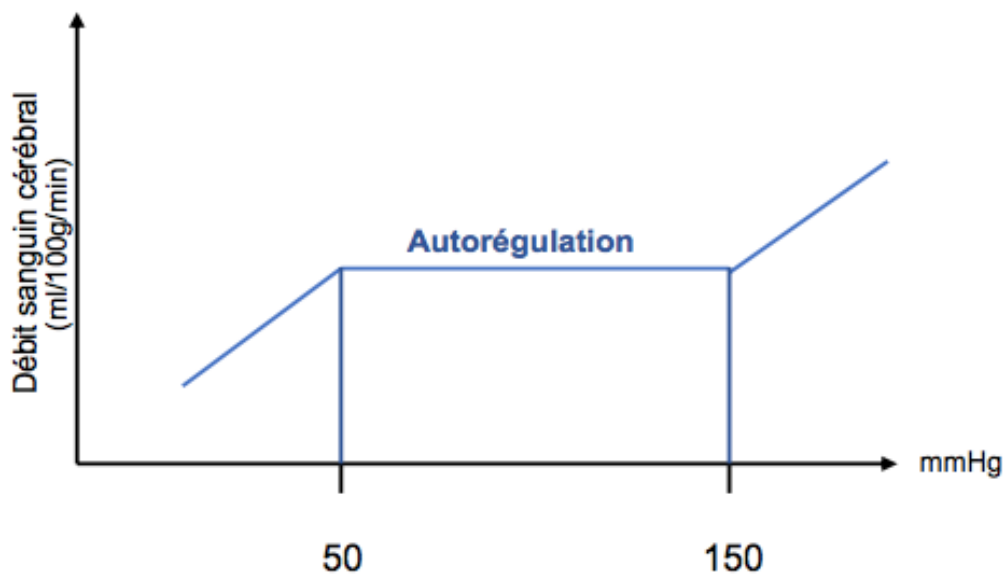


Figure 9. Autorégulation cérébrale

Les patients neurolésés ont, quant à eux, à cause d'une altération de la barrière hématoencéphalique (BHE), perdu ce phénomène adaptatif d'autorégulation cérébrale qui permet donc, en temps normal, d'adapter le débit sanguin cérébral aux besoins, en fonction des agressions systémiques. Sans autorégulation, l'hypotension artérielle entraîne une diminution importante de la PPC et ainsi du DSC et induit des lésions cérébrales ischémiques secondaires sévères chez les patients neurolésés.

L'essentiel de la littérature a porté son attention sur les TCG où l'hypotension artérielle est un facteur pronostic majeur (41) et où l'autorégulation cérébrale est abolie chez environ 50% des patients (42). Par ailleurs, lorsque l'autorégulation cérébrale est maintenue, la valeur basse du plateau de PPC n'est plus à 50 mmHg mais à 70 mmHg, expliquant ainsi l'objectif de PAM minimale à 70 mmHg (43). Il est ainsi démontré que les épisodes d'hypotensions répétés, avec une PAS < 90 mmHg durant plus de 5 minutes, sont associés à une augmentation de morbidité neurologique et de mortalité (44). Les épisodes d'hypotensions artérielles à la phase initiale sont également associés à un mauvais pronostic neurologique à 6 mois (45).

Les recommandations indiquent donc de maintenir une PAM entre 70 et 110 mmHg (40).

2. La PaO₂

L'hypoxie ($SpO_2 < 90\%$) et l'hypoxémie ($PaO_2 < 60$ mmHg) sont indépendamment associées à la mortalité et à un mauvais pronostic neurologique. En effet l'hypoxie est un élément majeur dans l'aggravation des lésions ischémiques cérébrales. La durée des épisodes d'hypoxie au cours de la phase aigüe de prise en charge d'un patient neurolésé est un facteur de risque indépendamment associé à une mortalité accrue. Il a ainsi été montré que la présence d'une hypoxie en association à une hypotension artérielle à l'admission d'un TCG était associée à une mortalité de 75% (41).

Il est donc recommandé de maintenir une $PaO_2 > 60$ mmHg et une $SpO_2 > 90\%$ par le contrôle des voies aériennes et la ventilation mécanique (40).

3. La capnie

La capnie ou pression artérielle en CO₂ ($PaCO_2$) est en relation avec la ventilation alvéolaire et est un stimulus puissant de la vasoréactivité artériolaire cérébrale. L'hypocapnie (< 35 mmHg) entraîne une vasoconstriction artériolaire cérébrale et à l'inverse, l'hypercapnie (> 40 mmHg) entraîne une vasodilatation artériolaire cérébrale. Chez les patients neurolésés, les moindres variations de la capnie s'accompagnent donc de variations de la PIC. L'hypercapnie entraîne une augmentation du DSC et de la PIC et ainsi l'apparition d'œdème et d'HTIC. A l'inverse, l'hypocapnie induit des lésions ischémiques sévères (46) par diminution de la PPC et ainsi du DSC.

Selon les recommandations, il faut donc maintenir une $PaCO_2$ entre 35 et 40 mmHg, en monitorant en continu l' $EtCO_2$ (40) et en vérifiant par la réalisation de gaz du sang artériels réguliers la valeur de l'espace mort (différentielle entre la $PaCO_2$ et l' $EtCO_2$).

4. La température

L'hyperthermie sévère $> 39^\circ C$ augmente le métabolisme cérébral, la consommation en oxygène et la production de CO₂ et donc l'hypertension intracrânienne (HTIC), entraînant une aggravation des lésions ischémiques des neurolésés (47). Dans 28% des cas, les hyperthermies en neuro réanimation ne sont pas expliquées et dans 50% des cas elles sont liées à des infections nosocomiales (48).

Dans l'AVC, l'hyperthermie initiale est reliée à la mortalité et au handicap neurologique (49). Enfin, dans une étude de Lundgren et *al* (50), l'hyperthermie a été identifiée comme le deuxième ACSOS influant sur la mortalité des TCG.

Des données expérimentales ont par ailleurs également montré un bénéfice à la réalisation d'un contrôle ciblé de la température voir d'une légère hypothermie (température entre 35 et 37°C) chez les TCG et les AVC ischémiques et hémorragiques à la phase aigüe, dans plusieurs buts :

- La prévention de l'HTIC : ceci permettrait de diminuer les valeurs de PIC et les épisodes d'HTIC (51) en réduisant le métabolisme cérébral, dans les 72h suivant un TCG,
- L'obtention d'un meilleur pronostic neurologique : nous avons en effet observé plus haut que l'hyperthermie était associée à une augmentation de la mortalité et à un pronostic neurologique défavorable tant chez les TCG que chez les AVC ischémiques et hémorragiques.

Il est ainsi suggéré d'effectuer un contrôle ciblé de la température entre 35 et 37°C, en évitant les épisodes d'hyperthermie dans le but de prévenir l'hypertension intracrânienne et d'améliorer la survie avec bon pronostic neurologique (52).

5. La natrémie

La barrière hémato-encéphalique est perméable à l'eau et aux petites molécules lipophiles mais imperméable aux électrolytes et aux protéines plasmatiques. De faibles modifications d'osmolarité plasmatique entraînent donc des mouvements d'eau importants de part et d'autre de cette barrière. La natrémie est un des principaux déterminants de l'osmolarité plasmatique, modulant les mouvements d'eau entre le plasma et le parenchyme cérébral. Ainsi, l'hyponatrémie hypoosmolaire entraîne une hypoosmolarité plasmatique et donc un passage de l'eau du plasma vers les cellules cérébrales et donc une augmentation de la PIC, l'apparition d'œdème cérébral et d'HTIC. L'hypernatrémie entraîne, inversement, une hyperosmolarité plasmatique et donc un mouvement d'eau vers le secteur plasmatique avec une diminution de l'œdème cérébral et de la PIC. Les cellules cérébrales possèdent un

mécanisme de régulation de l'osmolarité, qui permet de limiter les variations de volume (53) (54).

Il est ainsi recommandé de maintenir des valeurs de natrémie normales voire de tolérer une légère hypernatrémie. Cependant, comme le soulignent les dernières recommandations formalisées d'expert de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) (40), l'effet bénéfique d'une hypernatrémie nécessite l'intégrité de la BHE afin de créer le gradient osmotique qui permettra les mouvements d'eau. En cas de rupture de cette BHE, l'hypernatrémie peut être délétère, en aggravant la taille des lésions cérébrales (55).

6. La glycémie

Le cerveau utilise 60% de la consommation totale en glucose de l'organisme, celui-ci étant son principal substrat énergétique. Il existe par ailleurs une relation directe entre la glycémie plasmatique et la glycémie cérébrale.

Il a été montré que les hypoglycémies chez les patients neurolésés étaient associées à une augmentation de mortalité et une aggravation du pronostic neurologique fonctionnel (56).

L'hyperglycémie > 2 g/l est également un facteur indépendant de mauvais pronostic neurologique et d'aggravation des lésions cérébrales (57). C'est pourquoi il a été démontré la nécessité d'insulinothérapies continues en neuro réanimation chez les patients neurolésés. Un contrôle glycémique strict réduisait ainsi la mortalité (58).

Il a cependant également été démontré qu'une insulinothérapie intensive chez les patients neurolésés était associée à des épisodes d'hypoglycémies répétés et à une surmortalité (59).

Les recommandations indiquaient jusqu'à récemment de maintenir une glycémie normale entre 0,5 et 1,8 g/l. Les dernières recommandations d'experts de la SFAR (40) soulignent cependant le fait qu'un contrôle glycémique strict ($< 1,4$ g/l) expose au risque d'hypoglycémies potentiellement délétères et qu'il faut probablement, à ce jour, recommander un contrôle glycémique modéré chez les TCG avec des objectifs entre 1,4 et 1,8 g/l, en contrôlant très régulièrement la glycémie.

7. L'hémoglobininémie

Le transport en oxygène doit être maintenu à la phase aiguë de prise en charge d'un patient neurolésé dans le but d'éviter les lésions ischémiques secondaires. Le transport artériel en oxygène (TaO_2) dépend de la saturation artérielle en oxygène (SaO_2) et de l'hémoglobininémie.

L'amélioration de l'hémoglobininémie semble donc être un objectif afin d'optimiser le transport d'oxygène aux cellules cérébrales et augmenter la pression tissulaire cérébrale en oxygène ($PtiO_2$). L'objectif n'est alors pas de maintenir un seuil d'hémoglobine mais plutôt de maintenir une $PtiO_2$. En effet, l'anémie seulement en association avec une altération du transport en O_2 et donc de la $PtiO_2$ a été montrée comme étant associée à un mauvais pronostic neurologique chez des TCG (60). L'anémie peut ainsi entraîner une diminution des apports en oxygène au cerveau avec diminution de la pression tissulaire en oxygène ($PtiO_2$), entraînant des lésions cérébrales secondaires ischémiques. Chez les patients neurolésés il existe une association entre une hémoglobine inférieure à 9 g/dl et la survenue d'hypoxie cérébrale (61).

Il est ainsi suggéré de maintenir une hémoglobininémie > 9 g/dl, mais il n'existe aucune valeur seuil consensuelle de transfusion chez les patients neurolésés (55).

iii. Dernières recommandations de gestion des ACSOS dans le cadre général des patients neurolésés

Les différents ACSOS et leurs objectifs sont définis dans les dernières recommandations d'experts mises à jour en 2018 par la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) concernant le management d'un TCG à la phase aiguë en réanimation (24 premières heures) (40) :

- La pression artérielle moyenne doit être maintenue entre 70 et 110 mmHg,
- La pression artérielle en oxygène (PaO_2) doit être entre 60 et 300 mmHg et la saturation artérielle en oxygène (SpO_2) doit être $> 90\%$,
- La capnie ou pression artérielle en CO_2 ($PaCO_2$) doit être maintenue entre 35 et 40 mmHg et il faut effectuer un contrôle continu de l' $EtCO_2$,
- La température doit être inférieure ou égale à $38^\circ C$,

- La natrémie doit être maintenue entre 135 et 145 mmol/l,
- La glycémie doit être maintenue entre 1,4 et 1,8 g/l,
- Et enfin, l'hémoglobinémie doit être supérieure ou égale à 9 g/dl.

Il est par ailleurs important de noter que la littérature actuelle fait état de l'impact de chacun des ACSOS isolément sur le cerveau des patients neurolésés mais il n'existe pas à ce jour, à notre connaissance, d'étude évaluant l'impact de l'ensembles des ACSOS, hormis une étude ayant étudié l'effet cumulé de l'hypotension artérielle à l'hypoxie (41).

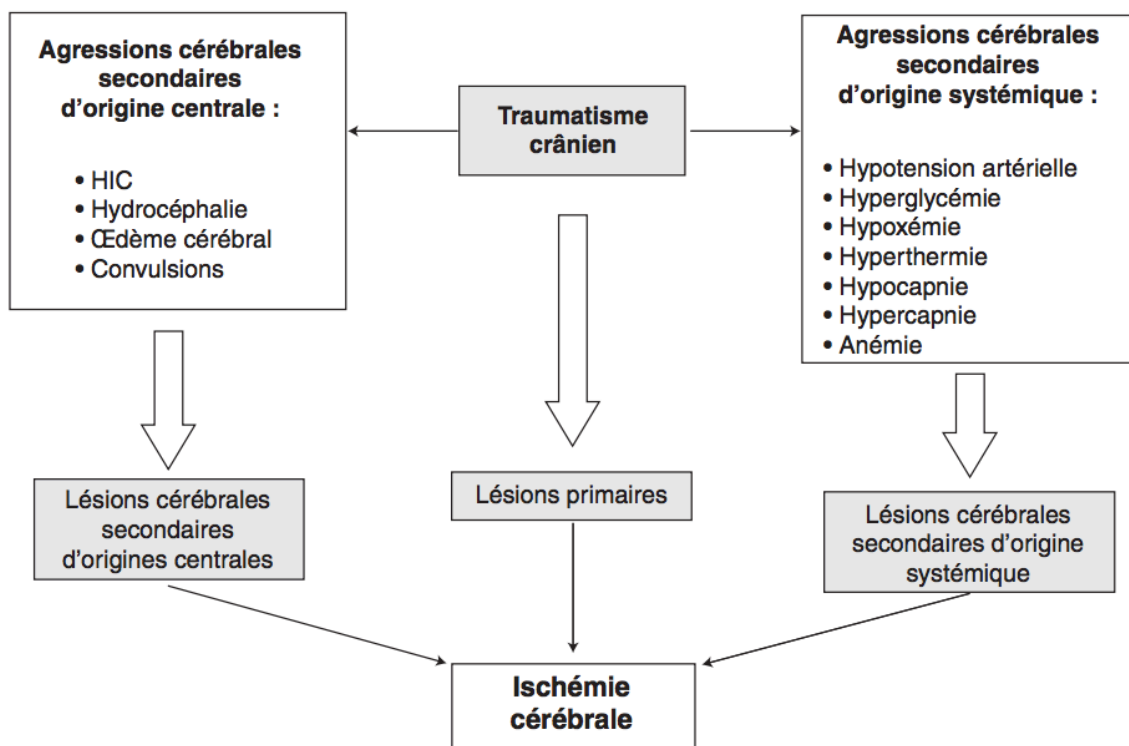


Figure 10. Genèse de l'ischémie cérébrale chez les traumatisés crâniens. Adapté de Silva et al. Réanimation. 2011

iv. Données expérimentales en faveur d'une lutte contre les ACSOS chez les patients en EM

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine du développement et des conséquences systémiques et neuronales de l'EM, ainsi que le spectre étiologique associé à cette entité, suggèrent que les recommandations établies dans le cadre général des patients neurolésés puissent être appliquées aux patients en EM. En effet, les dernières recommandations

formalisées d'expert de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) mises à jour en 2018 (19) suggèrent, selon un accord fort, que, dès la phase pré-hospitalière de prise en charge d'un patient en EM, il soit nécessaire de prévenir et de lutter contre les facteurs d'agressions cérébrales que sont les ACSOS. Ceci est facilement compréhensible si l'on se réfère à la physiopathologie des EM précédemment décrite : la première phase d'hyperadrénergisme permet de faire face à la demande métabolique cérébrale accrue. La seconde phase avec notamment hypotension et hypoxémie, est susceptible d'aggraver la souffrance neuronale. Il existe par ailleurs des données expérimentales en faveur d'une telle approche.

1. Positionnement du patient

Il s'agit ici de la mesure la plus facilement applicable. Le positionnement du patient en proclive permettrait la prévention des complications associées au décubitus strict, la prévention de l'inhalation entraînant hypoxémie et difficultés ventilatoires et enfin faciliterait la lutte contre l'HTIC.

2. Pression artérielle

Il est recommandé de monitorer la pression artérielle, y compris dans le cadre des EM. Nous l'avons vu, l'hypotension artérielle entraîne une diminution de la PPC et peut induire des lésions ischémiques. Elle est donc associée à un mauvais pronostic. L'objectif de pression artérielle moyenne, entre 70 et 110 mmHg, peut être assuré par le recours à des amines vasopressives en cas d'hypotension artérielle résistante au simple remplissage vasculaire. Cependant, cet objectif se calque sur celui des patients dits neurolésés chez qui les études ont clairement démontré l'effet délétère de l'hypotension artérielle. Dans l'EME, aucune étude n'a à ce jour démontré le bénéfice de cet objectif de pression artérielle.

L'hypertension artérielle présente à la phase initiale de l'EM au cours de laquelle on observe l'état d'hyperadrénergisme est dite protectrice car elle correspond à l'adaptation du système circulatoire à l'augmentation des besoins énergétiques des cellules neuronales, et permet de maintenir le DSC augmenté et adapté. Il est donc probable qu'il soit important de la respecter.

3. Oxygénation et capnie

L'hypermétabolisme cérébral et périphérique nécessite une quantité accrue d'oxygène dans le cadre des EM. Par ailleurs, l'intubation pour ventilation mécanique est indiquée en cas de détresse respiratoire aiguë, d'un coma ou d'un EMR nécessitant l'introduction de drogues antiépileptiques anesthésiques. Ainsi, il serait particulièrement intéressant d'assurer une oxygénation adaptée à ces patients, que cela soit lors de la ventilation au masque ou lors de la ventilation mécanique. Celle-ci peut alors être guidée par le monitoring de la saturation pulsée en O₂, avec un objectif de SpO₂ supérieur ou égal à 95%, ou par les gaz du sang en assurant une PaO₂ supérieure ou égale à 80 mmHg.

La normocapnie est probablement un autre objectif important dans cette situation d'hypermétabolisme cérébral. En effet, l'hypocapnie entraîne une vasoconstriction cérébrale diminuant le DSC. Cela est d'autant plus important qu'il a également été démontré que l'hypocapnie augmente l'excitabilité neuronale et favorise ainsi la pérennisation de la crise, et ce même si son retentissement sur le DSC reste incertain (62).

4. Température

L'EM entraîne une hyperthermie par l'hypermétabolisme induit par les convulsions. Cette hyperthermie aggrave les lésions neuronales, l'excitotoxicité ainsi qu'une éventuelle HTIC entraînant une hyperproduction de CO₂, l'hypercapnie ayant un effet vasodilatateur sur les vaisseaux cérébraux. Il est donc probablement important de réaliser un contrôle strict de la température corporelle. Cela peut être assuré par des moyens physiques externes ainsi que par l'utilisation de drogues antipyrétiques telles que le paracétamol. L'objectif est à l'heure actuelle la normothermie (37°C).

L'effet du contrôle ciblé de la température en hypothermie dans l'EM a été étudié récemment et n'a pas montré de bénéfice sur le pronostic neurologique fonctionnel évalué par le score GOS à 90 jours de patients hospitalisés en réanimation pour un EMC ayant nécessité la ventilation mécanique (36). Cet effet neuroprotecteur avait été suggéré expérimentalement, sans effet clinique encore prouvé à ce jour. L'hypothermie constitue donc, à ce jour, un traitement adjuvant utilisé dans le cadre des EMSR.

5. Osmolalité

La perfusion de solutés glucosés aggrave l'hyperglycémie, et donc l'hyperosmolarité déjà naturellement présente dans le cadre d'un EM, et aggrave une éventuelle ischémie cérébrale et /ou une HTIC. Le maintien d'une osmolalité plasmatique la plus stable possible est probablement un objectif raisonnable de prise en charge des EM. Dans ce cadre, cela peut être réalisé à l'aide de solutés isotoniques tels que le sérum salé (NaCl) 0,9%.

Les hyponatrémies hypoosmolaires entraînent une dépression neuronale dont l'encéphalopathie est la principale manifestation clinique et augmentent l'irritabilité neuronale favorisant ainsi la survenue de crises convulsives le plus souvent de type tonico-cloniques généralisées (63). Lorsque la natrémie diminue, elle induit un œdème cérébral qui est initialement compensé par un phénomène adaptatif au cours duquel l'eau se déplace de l'interstitiel vers la circulation systémique, grâce à la pression hydrostatique. Dans l'hyponatrémie d'installation très aiguë, les mécanismes adaptatifs sont dépassés entraînant un œdème cérébral et le développement de symptômes neurologiques, dont des EM. Les crises convulsives surviennent pour des natrémies le plus souvent sévères et inférieures à 115 mmol/l et sont associées à une mortalité élevée (64). La seule indication de correction en urgence d'une hyponatrémie aiguë est la survenue de crises comitiales (54).

L'hyponatrémie hypoosmolaire renforce l'activité épileptique tandis que l'hypernatrémie ou hyperosmolarité la diminue. Il convient donc de tolérer une hypernatrémie modérée dans l'EM et d'éviter au maximum la survenue d'une hypo-osmolalité plasmatique.

6. Glycémie

Une hypoglycémie peut être la cause de l'EM et doit être recherchée en urgence. L'hypoglycémie prolongée peut aggraver ou induire des lésions neuronales irréversibles par libération d'acides aminés excitateurs dans la fente synaptique (65), entraînant une augmentation de l'activité épileptique.

L'hyperglycémie induit quant à elle le déclenchement d'une activité épileptiforme en aggravant l'acidose cérébrale (66) et a été rapportée associée à la survenue d'un EM non contrôlé dans l'étude de Chiewhanakul *et al* (67).

Il est donc important de mesurer régulièrement la glycémie capillaire et avoir pour objectif une normoglycémie (entre 5 et 10 mmol/l).

D. Objectifs de la thèse

Ainsi, notre revue de la littérature indique qu'il existe de nombreux travaux faisant état de dégâts neuronaux potentiellement dévastateurs chez des modèles animaux d'EM exposés à des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique.

Paradoxalement, alors que la prévention des ACSOS a été particulièrement étudiée chez les patients neurolésés après AVC ischémiques et hémorragiques ou traumatismes crâniens, peu ou pas d'études cliniques se sont intéressées à leur impact sur le pronostic vital et fonctionnel des patients en EM.

Nous proposons donc dans ce travail d'étudier l'association entre la présence d'ACSOS dans les 24 premières heures de prise en charge après hospitalisation en réanimation de patients adultes avec un EMC requérant la mise sous ventilation mécanique, et le pronostic neurologique fonctionnel de ces patients à 3 mois, évalué par le Glasgow Outcome Scale (GOS) (voir définition en annexe).

II. MATERIELS ET METHODES

A. Aspects réglementaires

Cette étude est une analyse post hoc de l'essai contrôlé randomisé multicentrique HYBERNATUS (36) qui s'était intéressé à évaluer l'impact sur le pronostic vital et fonctionnel à 3 mois d'une procédure d'hypothermie thérapeutique (32-34°C) appliquée pendant les 24 premières heures de prise en charge de patients hospitalisés en réanimation pour un état de mal épileptique ayant requis la mise sous ventilation mécanique. Cette étude avait été menée de 2011 à 2015 dans 11 services de réanimation françaises conformément à la réglementation en vigueur (AFSSAPS : 22 June 2010, #EudraCT 2010-A00466-33 ; Comité de Protection des Personnes CPP Ile de France IV, Saint Louis) : 1 Septembre 2010, #2010/27).

B. Définitions

Une crise convulsive clinique était définie par la survenue de mouvements anormaux de type tonico-cloniques, cloniques, toniques ou myocloniques. Elle peut être partielle ou généralisée.

L'état de mal épileptique convulsif était défini par la survenue d'une crise convulsive durant plus de 5 minutes ou dès la 3^{ème} crise sans reprise de conscience quelle qu'en soit la durée.

L'état de mal épileptique réfractaire était défini par la persistance d'une activité épileptique électrique après deux lignes de traitements antiépileptiques bien conduites associant une benzodiazépine (Clonazepam ou Diazepam) et un antiépileptique d'action prolongée (Phénytoïne, Fosphénytoïne, Phénobarbital ou Valproate de sodium) ou par une activité épileptique persistante après 60 minutes.

L'état de mal épileptique super-réfractaire était défini par la récurrence d'un état de mal épileptique après 24 heures d'application d'une anesthésie générale pour un état de mal épileptique réfractaire.

C. Buts de l'évaluation

L'objectif principal de cette étude post-hoc est d'évaluer l'association entre les ACSOS et le pronostic neurologique fonctionnel à 90 jours des patients hospitalisés en réanimation pour ou avec un EM requérant la mise sous ventilation mécanique.

Le critère principal de jugement est le score Glasgow Outcome Scale à 3 mois avec une évolution jugée favorable en cas de score égal à 5.

La méthode d'évaluation retenue était l'analyse rétrospective de données colligées prospectivement.

D. Patients

Étaient inclus dans l'essai princeps tous les patients âgés de plus de 18 ans qui avaient été admis dans les réanimations participantes pour un EMC défini selon les recommandations internationales suscitées (5 minutes ou plus d'activité convulsive clinique continue ou plus de deux crises sans retour aux valeurs initiales dans l'intervalle) s'ils avaient été admis moins de 8 heures avant le début des crises convulsives et s'ils étaient mis sous ventilation mécanique.

Les critères d'exclusion étaient le retour à l'état de conscience de base après une crise convulsive, la nécessité d'une intervention chirurgicale urgente, l'EM post-anoxique, la prévision d'une mort imminente, les directives de non-réanimation et les patients suspects d'être atteint d'une méningite bactérienne.

Les patients inclus dans l'essai HYPERNATUS étaient randomisés dans un rapport 1:1 dans les deux groupes :

- 1) groupe hypothermie où ils subissaient alors 24h d'hypothermie thérapeutique entre 32 et 34°C et étaient sédatés par Propofol et curarisés,
- 2) groupe témoin où les patients étaient sédatés par Propofol et avaient un simple objectif de contrôle thermique à 36°C.

Tous les patients bénéficiaient d'une surveillance EEG continue maintenue pendant 48h après la randomisation ou jusqu'à ce que la température corporelle soit normalisée dans le groupe hypothermie. La température corporelle centrale a été surveillée en continu à l'aide d'une sonde œsophagienne.

Le critère de jugement principal de cet essai était le score GOS à 90 jours après l'EMC.

Pour cette analyse post-hoc, seuls sont retenus les patients vivants après 24 heures de prise en charge.

E. Paramètres d'évaluation

Les données recueillies prospectivement et disponibles pour notre analyse post hoc comprenaient des données démographiques (antécédents d'épilepsie, d'EM, les comorbidités), des données liées aux modalités de prise en charge des patients en EM (explorations étiologiques réalisées, paramètres biologiques, heures de début et d'arrêt des convulsions, les caractéristiques cliniques des crises convulsives, les scores de Glasgow initiaux, la présence de défaillances d'organes à la prise en charge, l'heure d'intubation orotrachéale, les constantes cliniques à l'inclusion, les drogues utilisées et leurs doses).

Par ailleurs, le CRF anticipait un recueil des données propres aux ACSOS à différents temps de prise en charge : à l'inclusion, à J1, J2, J3, J7, J14 et J28. Ces données associaient : pression artérielle, SpO₂, natrémie, capnie, PaO₂, température et glycémie capillaire. Les paramètres concernant les données cliniques (pression artérielle, température, SpO₂) et certaines données paracliniques (PaCO₂, ph, FiO₂, glycémie capillaire) étaient relevés sur la feuille de surveillance neurologique toutes les 4 heures, à J1, J2, J3, J7, J14 et J28. Concernant les paramètres biologiques (natrémie), il était notifié les paramètres les plus anormaux des 24h. L'hémoglobininémie n'était pas recueillie dans le CRH de l'étude princeps, nous n'avons donc pas pu l'inclure dans notre analyse en tant qu'ACSOS.

Enfin, le score GOS était évalué à 90 jours après l'admission en réanimation pour l'EMC (entretien téléphonique et/ou consultation de suivi).

F. Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été décrites comme des médianes (écart interquartile) et les variables qualitatives comme des nombres (pourcentages). Les variables catégorielles ont été comparées en utilisant le test exact de Fischer et les variables continues en utilisant le test de la somme des rangs de Wilcoxon.

Afin d'identifier les facteurs associés aux scores CPC1-2 à 90 jours parmi les caractéristiques des patients, le modèle de régression logistique a été utilisé. Les facteurs cliniquement pertinents ont été inclus dans l'analyse multivariée parmi les variables dont la valeur P était inférieure à 0,20 dans l'analyse univariée.

Deux analyses différentes ont été réalisées afin d'évaluer l'impact global des ACSOS et l'impact de chaque ACSOS de manière indépendante. Pour cela, chaque variable correspondant aux ACSOS ont été dichotomisées selon les données de la littérature. Enfin, une variable a été créée correspondant à la somme à J1 d'un ou plusieurs ACSOS définis tels que précédemment. La liste de ces variables est : température maximale supérieure à 38°C, PaO₂ inférieure à 60 mmHg, PaO₂ supérieure à 300 mmHg, PaCO₂ inférieure à 35 mmHg, PaCO₂ supérieure à 45 mmHg, natrémie inférieure à 135 mmHg, natrémie supérieure à 145 mmHg, glycémie inférieure à 0.5 g/L, glycémie supérieure à 1.8 g/L, pression artérielle moyenne inférieure à 70 mmHg, et pression artérielle moyenne supérieure à 110 mmHg.

Dans le premier modèle, les valeurs natives minimales et maximales des ACSOS étaient considérées, alors que dans le deuxième modèle les ACSOS étaient pris en compte selon les valeurs cut off de la littérature.

La stratégie de sélection de modèle d'analyse multivariée finale a été construite selon un processus de sélection ascendant, descendant et pas à pas. Pour les variables continues, la linéarité logarithmique a été vérifiée et les variables linéaires non logarithmiques ont été classifiées. Un test de qualité d'ajustement de Hosmer Lemeshow a été réalisé sur les modèles finaux. La performance des modèles a également été évaluée après calcul des aires sous la courbe ROC. Tous les tests étaient bilatéraux et des valeurs de $P < 0,05$ ont été considérées comme significatives. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R version 3.4.0.

III. RESULTATS

A. Population

i. Population sélectionnée

Parmi les 268 patients admis en réanimation pour EMC et placés sous ventilation mécanique inclus dans l'essai HYBERNATUS, 265 patients étaient vivants à J2 et étaient donc retenus pour cette étude post hoc. Selon le bras de randomisation, 136 d'entre eux affectés au bras « hypothermie » ont reçu un contrôle ciblé de la température entre 32 et 34°C, et 129 patients étaient affectés au bras contrôle recommandant alors simplement l'absence de fièvre.

ii. Description de la population à l'inclusion

Les caractéristiques de l'ensemble de la population sont présentées dans la table 1. Les patients étaient essentiellement des hommes (65%), avec un âge moyen de 57 ans et avec une durée de la crise convulsive initiale majoritairement inférieure à 60 minutes (75%). La moitié des patients étaient épileptiques connus (49%). La qualité de vie évaluée par le score Knaus était majoritairement bonne (bonne santé 44% et restriction d'activité modérée 43%) et 83% des patients n'avaient pas de maladie fatale selon le score de Mac Cabe. Les caractéristiques des patients dans le groupe hypothermie et dans le groupe standard étaient comparables à l'inclusion (table 2).

Tableau 1. Caractéristiques démographiques des patients (n=265)

Paramètres	Valeurs	Statistiques
Strates	Age < ou = 65 ans + crise < ou = 60 minutes	N=141, 53%
	Age < ou + 65 ans + crise > 60 minutes	N=43, 16%
	Age > 65 ans, crise < ou = 60 minutes	N=59, 22%
	Age > 65 ans, crise > 60 minutes	N=22, 8%
Sexe	Féminin	N=93, 35%
	Masculin	N=172, 65%
Age	Années	57 [45 ; 68]
Taille	Centimètres	170 [164 ; 175]
Poids	Kilogrammes	68,5 [61 ; 80]
Épileptique connu	Oui	N=130, 49%
	Non	N=134, 51%
Traitement anti épileptique antérieur	Oui	N=101, 60%
	Non	N=66, 40%
Antécédent état de mal épileptique	Oui	N=55, 21%
	Non	N=209, 79%
Score de Knaus	Inconnu	N=1, 0%
	Bonne santé	N=116, 44%
	Restriction modérée d'activité	N=115, 43%
	Restriction importante d'activité	N=31, 12%
	État grabataire	N=2, 1%
Score de Mac Cabe	Pas de maladie ou faible	N=220, 83%
	Maladie fatale dans les 5 ans	N=39, 15%
	Maladie fatale dans l'année	N=6, 2%

Tableau 2. Caractéristiques démographiques des patients selon le bras de randomisation

Paramètres	Valeurs	Hypothermie	Standard
Strates	Age < ou = 65 ans + crise < ou = 60 minutes	N=73, 54%	N=68 53%
	Age < ou + 65 ans + crise > 60 minutes	N=24, 18%	N=19, 15%
	Age > 65 ans, crise < ou = 60 minutes	N=29, 21%	N=30, 23%
	Age > 65 ans, crise > 60 minutes	N=10, 7%	N=12, 9%
Sexe	Féminin	N=41, 30%	N=52, 40%
	Masculin	N=95, 70%	N=41, 30%
Age	Années	56, 5 [43,75 ; 67]	58 [45 ; 71]
Taille	Centimètres	170 [165 ; 180]	170 [161,5 ; 175]
Poids	Kilogrammes	70 [61 ; 79]	67 [60 ; 80]
Épileptique connu	Oui	N=71, 52%	N=59, 46%
	Non	N=65, 48%	N=69, 54%
Traitement anti épileptique antérieur	Oui	N=55, 62%	N=46, 59%
	Non	N=34, 38%	N=32, 41%
Antécédent état de mal épileptique	Oui	N=31, 23%	N=24, 19%
	Non	N=105, 77%	N=104, 81%
Score de Knaus	Inconnu	N=1, 1%	N=0, 0%
	Bonne santé	N=64, 47%	N=52, 40%
	Restriction modérée d'activité	N=51, 38%	N=64, 50%
	Restriction importante d'activité	N=18, 13%	N=13, 10%
	État grabataire	N=2, 1%	N=0, 0%
Score de Mac Cabe	Pas de maladie ou faible	N=112, 82%	N=108, 84%
	Maladie fatale dans les 5 ans	N=21, 15%	N=18, 14%
	Maladie fatale dans l'année	N=3, 2%	N=3, 2%

i. Analyse univariée des caractéristiques des patients avec le score GOS à 3 mois

Les résultats de l'analyse univariée des caractéristiques basales et évolutives des patients au cours de l'hospitalisation, avec le score GOS à 3 mois sont présentés dans la table 3.

Il n'y avait pas de différence significative dans le fait d'avoir un antécédent connu d'épilepsie, la durée des convulsions, une étiologie vasculaire, infectieuse, traumatique, néoplasique, inflammatoire, toxique, métabolique, alcoolique ou un sous dosage en médicament antiépileptique entre les patients avec un GOS à 3 mois < 5 ou égal à 5.

En revanche, l'âge > 65 ans était associé à une différence significative du score GOS à 3 mois. En effet, les patients avec un GOS à 3 mois < 5 étaient significativement plus âgés (âge

> 65 ans : N = 60, 43%) que les patients qui avaient un GOS à 3 mois = 5 (âge > 65 ans : N = 32, 25%), p = 0,003. Les patients avec un GOS à 3 mois < 5 avaient en médiane 62 ans [49 ; 73] et les patients avec un GOS à 3 mois = 5 avaient en médiane 51 ans [41 ; 65], p < 0,0001. Le score GOS à 3 mois était également significativement différent selon que les patients aient présenté ou non un état de mal épileptique réfractaire : GOS à 3 mois < 5 (N = 57, 42%) ou égal à 5 (N = 29, 24%), p = 0,002.

Les autres facteurs différant significativement selon le GOS à 3 mois étaient :

La présence de signes de localisation neurologique à la présentation initiale (GOS à 3 mois > 5 : N = 56, 40% versus GOS à 3 mois = 5 : N = 29, 23%), p = 0,004,

Le score de Glasgow initial (GOS à 3 mois < 5 : Glasgow médian 5 [3 ; 8] versus GOS à 3 mois = 5 : Glasgow médian 3 [3 ; 6]), p = 0,005,

Les étiologies en rapport avec des anomalies du système nerveux central (vasculaires, infectieuses, néoplasiques ou traumatiques) (GOS à 3 mois < 5 : N = 41, 29% versus GOS à 3 mois = 5, N = 18, 14%), p = 0,003.

Tableau 3. Autres variables de l'inclusion selon le score GOS à 3 mois

Paramètres	GOS 3 mois < 5 (N=139)	GOS 3 mois = 5 (N=126)	p-value
Age (années)	62 [49 ; 72,5]	60,5 [41 ; 64,75]	< 0,0001
Age > 65 ans	N=60, 43%	N=32, 25%	0,003
État de mal épileptique réfractaire	N=75, 42%	N=29, 24%	0,002
Épilepsie connue	N=60, 43%	N=70, 56%	0,064
Signes localisation neurologique	N=56, 40%	N=29, 23%	0,004
Glasgow	5 [3 ; 8]	3 [3 ; 6]	0,17
Étiologies			
Vasculaires	N=20, 14%	N=9, 7%	0,076
Infectieuses	N=10, 7%	N=3, 2%	0,089
Traumatiques	N=6, 4%	N=5, 4%	1,00
Néoplasiques	N=8, 6%	N=2, 2%	0,11
Inflammatoires	N=1, 1%	N=0, 0%	1,00
Toxiques	N=17, 12%	N=16, 13%	1,00
Métaboliques	N=14, 10%	N=7, 6%	0,25
Alcool	N=22, 16%	N=32, 25%	0,067
Sous dosage traitement	N=23, 17%	N=32, 25%	0,095
Étiologie autre	N=1, 1%	N=8, 6%	0,015
Indéterminée	N=22, 16%	N=19, 15%	1,00
Étiologies système nerveux central (vasculaires, infectieuses, néoplasiques, traumatiques)	N=41, 29%	N=18, 14%	0,003

B. Première analyse : ACSOS analysés en tant que variables natives

Dans cette analyse, chaque variable ACSOS est rapportée selon sa forme native, c'est-à-dire en continu, recueillie toutes les 4 heures pendant les 24 premières heures. Chacune de ces variables est alors analysée selon sa valeur la plus basse et la plus haute des 24 premières heures.

i. La pression artérielle moyenne

L'évolution de la PAM pendant les 24 premières heures était stable et comparable dans les deux groupes de randomisation (figure 11). L'évolution de la PAM par 4h lors des 24 premières heures selon le score GOS à 3 mois inférieur ou égal à 5 est illustrée dans la figure 12.

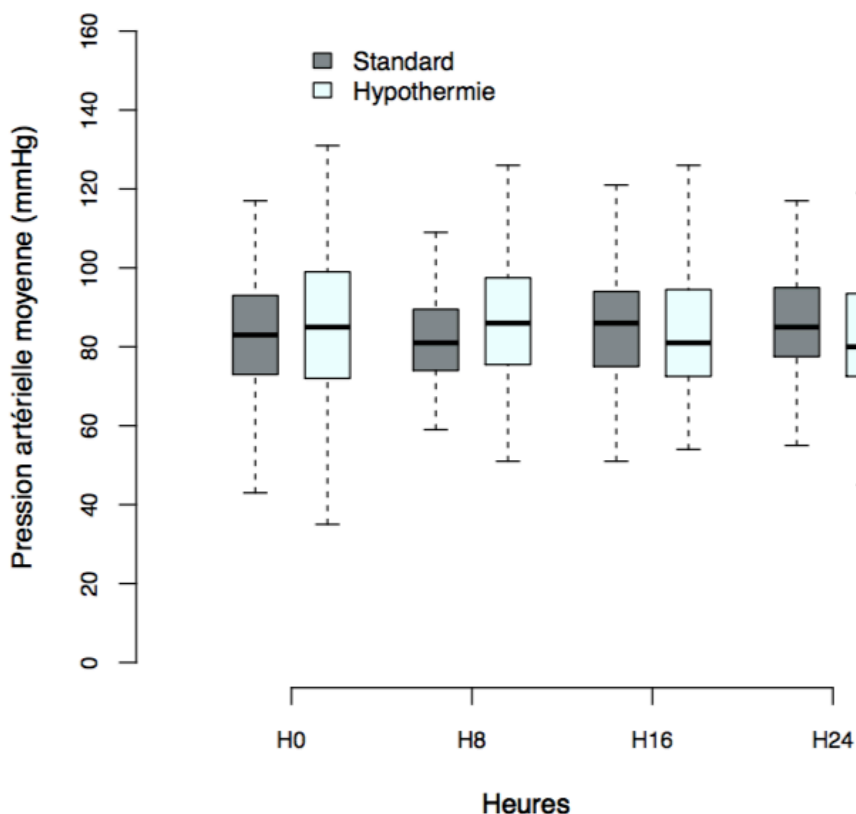


Figure 11. Évolution de la pression artérielle moyenne pendant les 24 premières heures selon le bras de randomisation : standard (gris) et hypothermie entre 32 et 34°C (bleu)

Les valeurs de PAM minimales et maximales à J1 étaient en médiane de 69 mmHg [62 ; 75] et 103 mmHg [93 ; 116], respectivement.

Les valeurs minimales et maximales de PAM à J1 en fonction du bras de traitement étaient comparables :

- Valeurs de PAM minimales : 69 mmHg [61 ; 75] (hypothermie) versus 69 mmHg [63 ; 75] (groupe contrôle)
- Valeurs de PAM maximales : 106 mmHg [94 ; 117] (hypothermie) versus 100 mmHg [91 ; 113] (groupe contrôle).

Il n'existait pas de différence significative selon les valeurs de PAM minimales ou maximales et le score GOS à 3 mois :

- Valeurs de PAM minimales : médiane 69 mmHg [62 ; 75] (score GOS à 3 mois < 5) versus 69 mmHg [62 ; 75] (score GOS à 3 mois = 5), $p = 0,82$

- Valeurs de PAM maximales : 104 mmHg [93 ; 116] (score GOS à 3 mois < 5) versus 102 mmHg [93 ; 116] (score GOS à 3 mois = 5), $p = 0,70$.

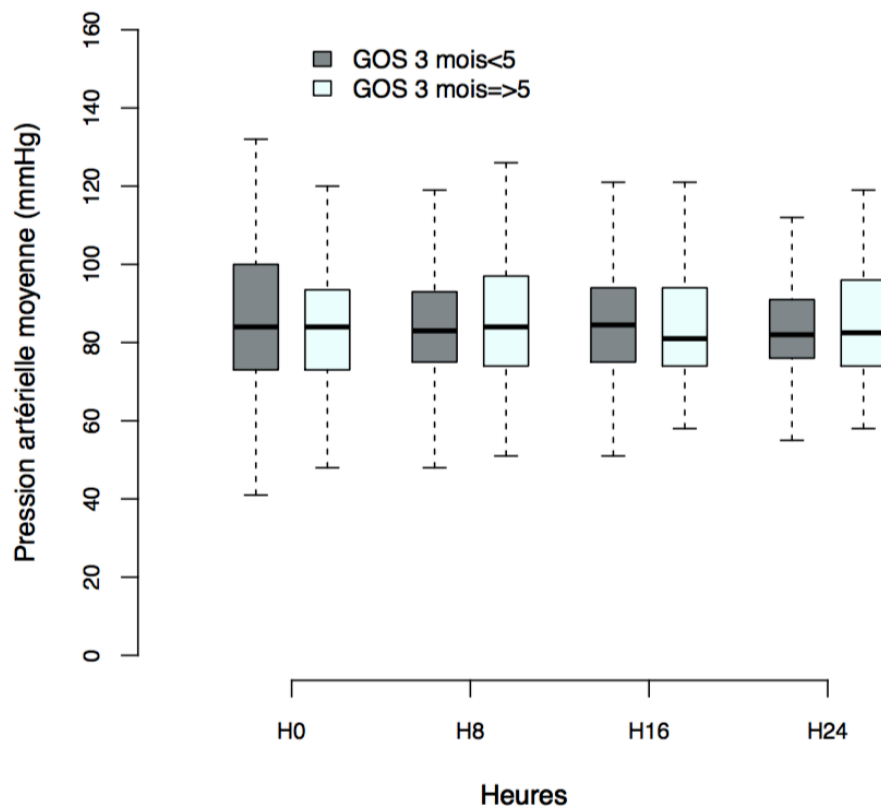


Figure 12. Évolution de la pression artérielle moyenne pendant les 24 premières heures selon le Glasgow Outcome Scale à 3 mois : GOS à 3 mois < 5 (gris) et GOS à 3 mois = 5 (bleu)

ii. Pression artérielle en oxygène (PaO₂)

L'évolution de la PaO₂ pendant les 24 premières heures était comparable dans les deux groupes de randomisation (figure 13). L'évolution de la PaO₂ par 4h lors des 24 premières heures selon le score GOS à 3 mois inférieur ou égal à 5 est illustrée dans la figure 14.

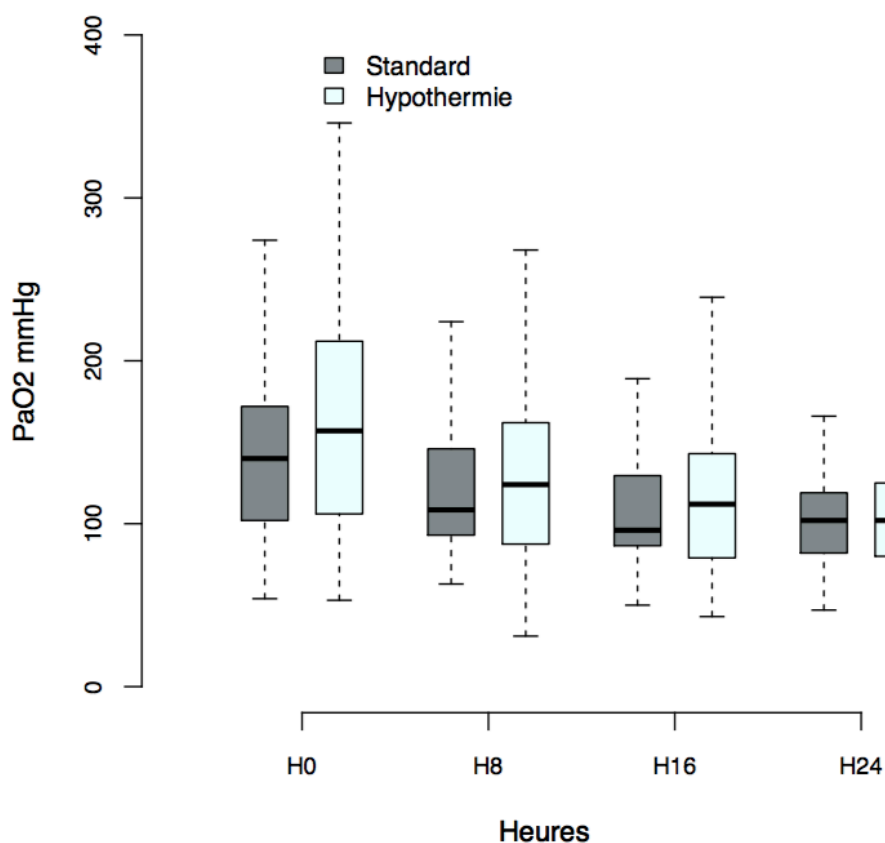


Figure 13. Évolution de la pression artérielle en oxygène pendant les 24 premières heures selon le bras de randomisation : standard (gris) et hypothermie entre 32 et 34°C (bleu)

Les valeurs de PaO₂ minimales et maximales à J1 étaient en médiane entre 88 mmHg [73 ; 105] et 155 mmHg [122 ; 201].

Les valeurs minimales et maximales de PaO₂ à J1 en fonction du bras de traitement étaient comparables :

- Valeurs de PaO₂ minimales : 85 mmHg [69 ; 108] (hypothermie) versus 88 mmHg [78 ; 102] (groupe contrôle)
- Valeurs de PaO₂ maximales : 168 mmHg [126 ; 221] (hypothermie) versus 146 mmHg [112 ; 182] (groupe contrôle).

Il n'existait pas de différence significative selon les valeurs de PaO₂ minimales ou maximales et le score GOS à 3 mois :

- Valeurs de PaO₂ minimales : 86 mmHg [73 ; 105] (score GOS à 3 mois < 5) versus 89 mmHg [74 ; 105] (score GOS à 3 mois = 5), p = 0,64

- Valeurs de PaO₂ maximales : 155 mmHg [125 ; 203] (score GOS à 3 mois < 5) versus 156 mmHg [121 ; 199] (score GOS à 3 mois = 5), p = 0,71.

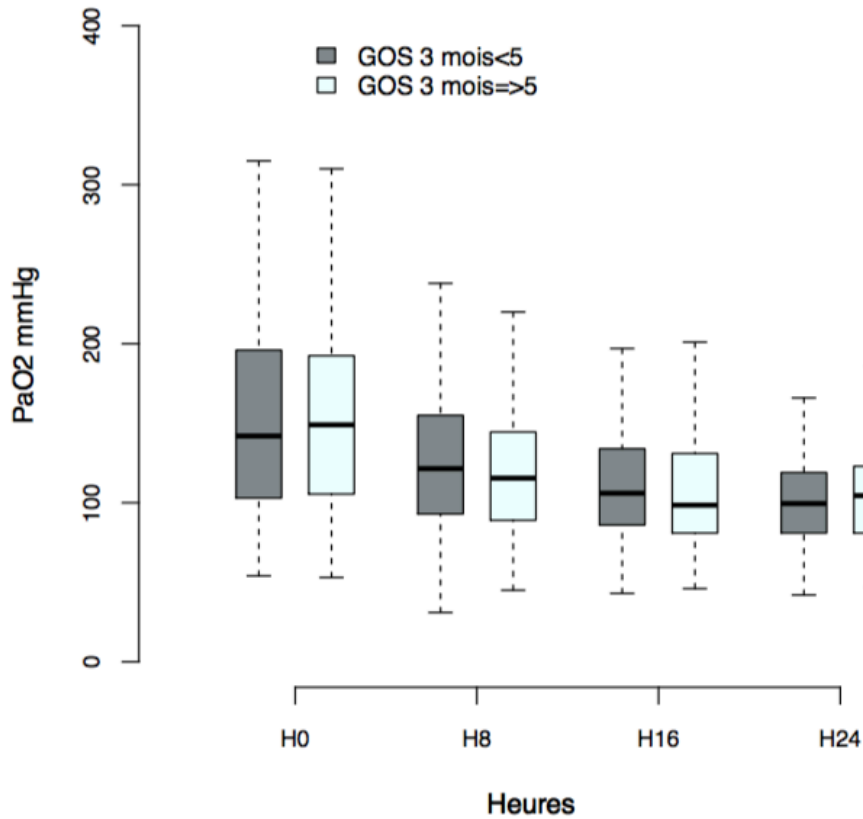


Figure 14. Évolution de la pression artérielle en oxygène pendant les 24 premières heures selon le Glasgow Outcome Scale à 3 mois : GOS à 3 mois < 5 (gris) et GOS à 3 mois = 5 (bleu)

iii. La capnie (PaCO₂)

L'évolution de la PaCO₂ pendant les 24 premières heures était comparable dans les deux groupes de randomisation (figure 15). L'évolution de la PaCO₂ par 4h lors des 24 premières heures selon le score GOS à 3 mois inférieur ou égal à 5 est illustrée dans la figure 16.

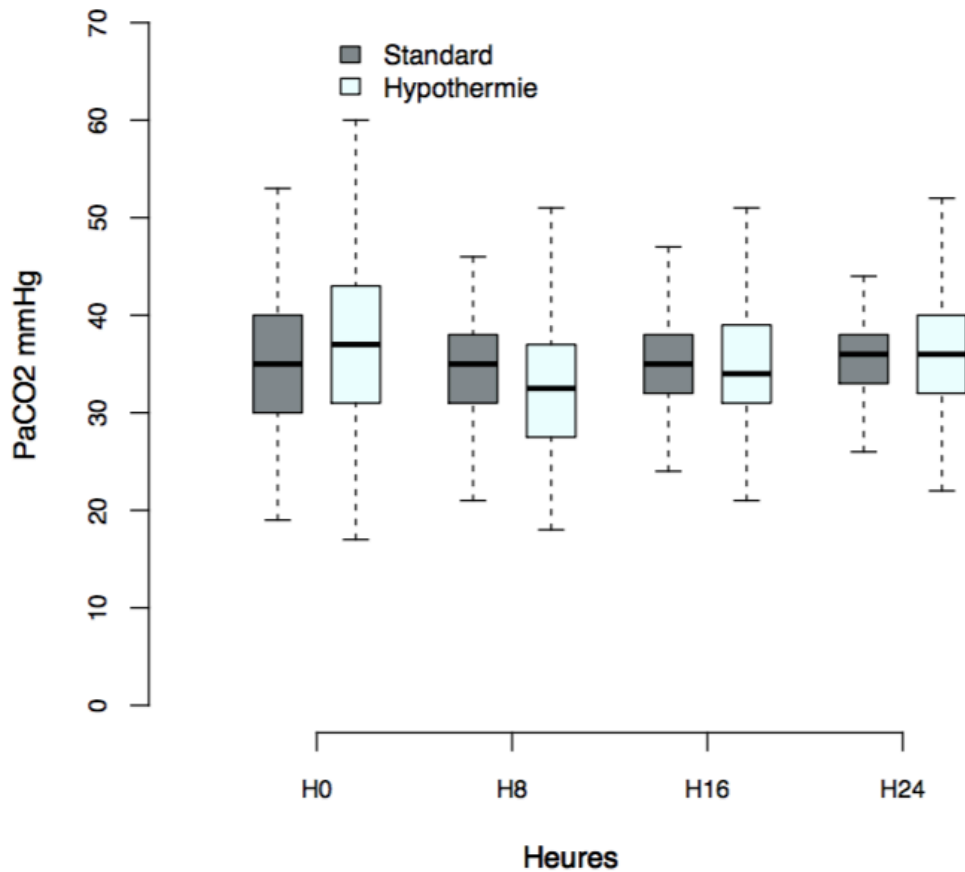


Figure 15. Évolution de la capnie pendant les 24 premières heures selon le bras de randomisation : standard (gris) et hypothermie entre 32 et 34°C (bleu)

Les valeurs de PaCO₂ minimales et maximales à J1 étaient en médiane entre 30 mmHg [26 ; 34] et 40 mmHg [36 ; 44].

Les valeurs minimales et maximales de PaCO₂ à J1 en fonction du bras de traitement étaient comparables :

- Valeurs de PaCO₂ minimales : 29 mmHg [26 ; 33] (hypothermie) versus 31 mmHg [27 ; 35] (groupe contrôle)
- Valeurs de PaCO₂ maximales : 42 mmHg [37 ; 47] (hypothermie) versus 39 mmHg [36 ; 42] (groupe contrôle).

Il n'existait pas de différence significative selon les valeurs de PaCO₂ minimales ou maximales et le score GOS à 3 mois :

- Valeurs de PaCO₂ minimales : 30 mmHg [26 ; 34] (score GOS à 3 mois < 5) versus 29 mmHg [27 ; 34] (score GOS à 3 mois = 5), p = 0,70
- Valeurs de PaCO₂ maximales : 40 mmHg [36 ; 44] (score GOS à 3 mois < 5) versus 40 mmHg [37 ; 45] (score GOS à 3 mois = 5), p = 0,69.

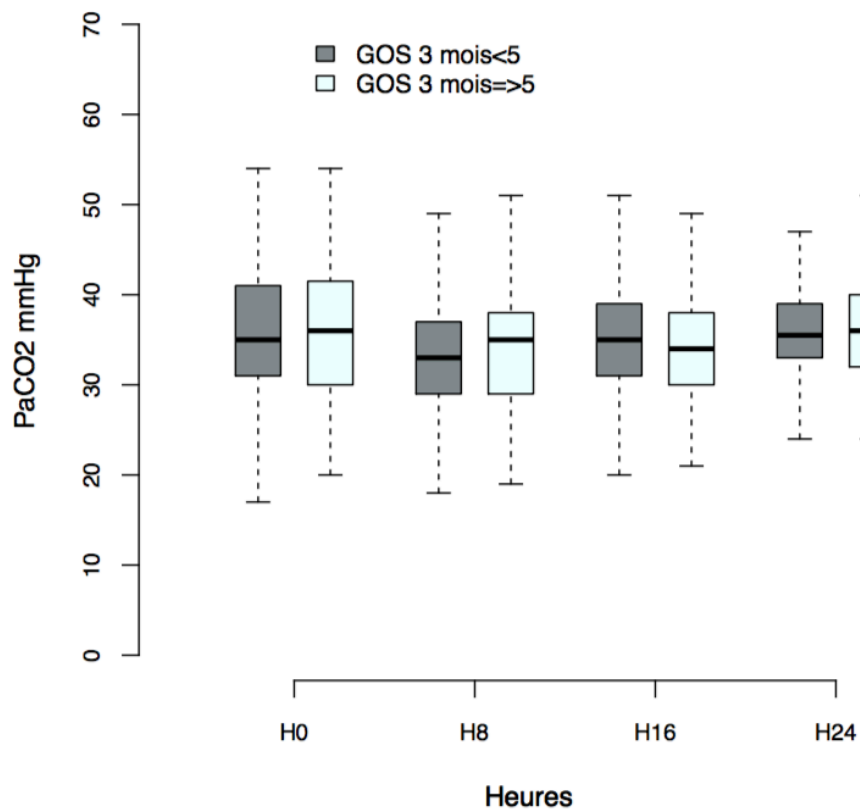


Figure 16. Évolution de la capnie pendant les 24 premières heures selon le Glasgow Outcome Scale à 3 mois : GOS à 3 mois < 5 (gris) et GOS à 3 mois = 5 (bleu)

iv. La température

Les valeurs de températures minimales et maximales à J1 étaient en médiane entre 33,7°C [32,2 ; 36] et 37,5°C [36,7 ; 38,3] (figure 17). L'évolution de la température par 4h lors des 24 premières heures selon le score GOS à 3 mois inférieur ou égal à 5 est illustrée dans la figure 18.

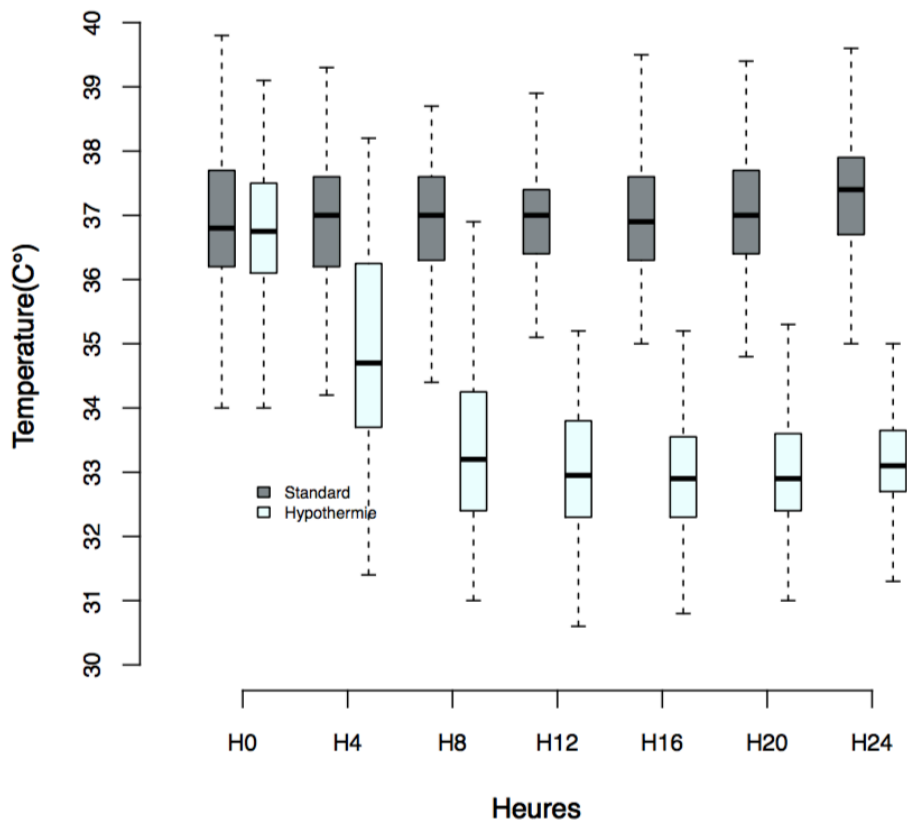


Figure 17. Évolution de la température pendant les 24 premières heures selon le bras de randomisation : standard (gris) et hypothermie entre 32 et 34°C (bleu)

Il n'existait pas de différence significative selon les valeurs de températures minimales ou maximales et le score GOS à 3 mois :

- Valeurs de températures minimales : 34,2°C [32,2 ; 36] (score GOS à 3 mois < 5) versus 33,4°C [32 ; 36] (score GOS à 3 mois = 5), $p = 0,56$
- Valeurs de températures maximales : 37,4°C [36,6 ; 38,3] (score GOS à 3 mois < 5) versus 37,5°C [36,8 ; 38,2] (score GOS à 3 mois = 5), $p = 0,46$.

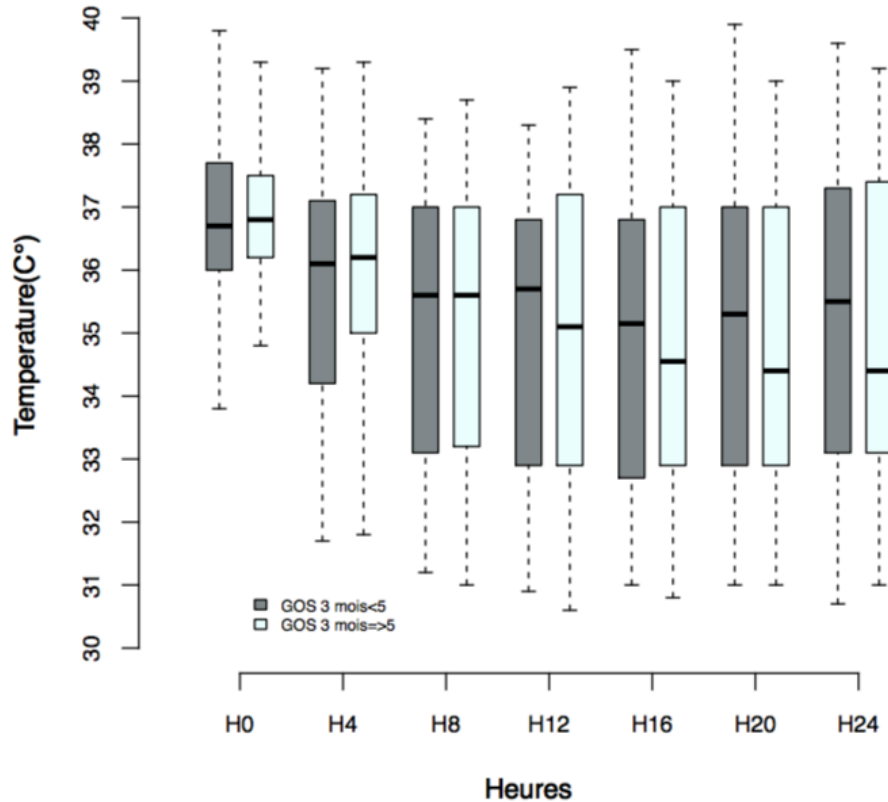


Figure 18. Évolution de la température pendant les 24 premières heures selon le Glasgow Outcome Scale à 3 mois : GOS à 3 mois < 5 (gris) et GOS à 3 mois = 5 (bleu)

v. La natrémie

La natrémie à J1 était en médiane à 140 mmol/l [137 ; 143].

Les valeurs de natrémie à J1 en fonction du bras de traitement étaient comparables : 139,5 mmol/l [136 ; 143] (hypothermie) versus 140 mmol/l [137 ; 143] (groupe contrôle).

Il n'existait pas de différence significative selon les valeurs de natrémies et le score GOS à 3 mois : 140 mmol/l [136 ; 143] (score GOS à 3 mois < 5) versus 140 [137 ; 143] (score GOS à 3 mois = 5), $p = 0,55$.

vi. La glycémie capillaire

L'évolution de la glycémie capillaire pendant les 24 premières heures était comparable dans les deux groupes de randomisation (figure 19). L'évolution de la glycémie capillaire par 4h

lors des 24 premières heures selon le score GOS à 3 mois inférieur ou égal à 5 est illustrée dans la figure 20.

Les valeurs de glycémies capillaires minimales et maximales à J1 étaient en médiane entre 0,91 g/l [0,76 ; 1,07] et 1,66 g/l [1,4 ; 2,06].

Les valeurs minimales et maximales de glycémies capillaires à J1 en fonction du bras de traitement étaient comparables :

- Valeurs de glycémies capillaires minimales : 0,93 g/l [0,8 ; 1,13] (hypothermie) versus 0,87 g/l [0,73 ; 1,06] (groupe contrôle)
- Valeurs de glycémies capillaires maximales : 1,66 g/l [1,42 ; 2,09] (hypothermie) versus 1,6 g/l [1,35 ; 1,96] (groupe contrôle).

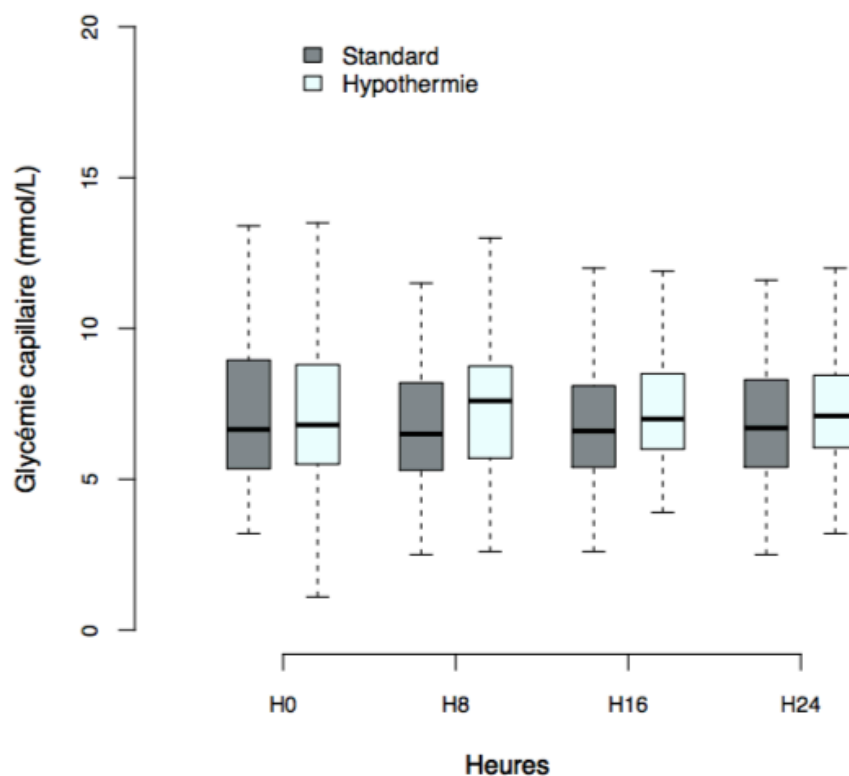


Figure 19. Évolution de la glycémie capillaire pendant les 24 premières heures selon le bras de randomisation : standard (gris) et hypothermie entre 32 et 34°C (bleu)

Il n'existait pas de différence significative selon les valeurs de glycémies capillaires minimales et le score GOS à 3 mois : 0,93 g/l [0,77 ; 1,12] (score GOS à 3 mois < 5) versus 0,89 g/l [0,76 ; 1,04] (score GOS à 3 mois = 5), $p = 0,21$.

En revanche, il existait une différence significative dans les valeurs de glycémies capillaires maximales selon le score GOS à 3 mois : 1,78 g/l [1,47 ; 2,14] (score GOS à 3 mois < 5) versus 1,5 g/l [1,29 ; 1,85] (score GOS à 3 mois = 5), $p < 0,0001$. Les glycémies capillaires maximales étaient ainsi significativement plus élevées chez les patients avec un pronostic neurologique fonctionnel défavorable, évalué par un score GOS < 5.

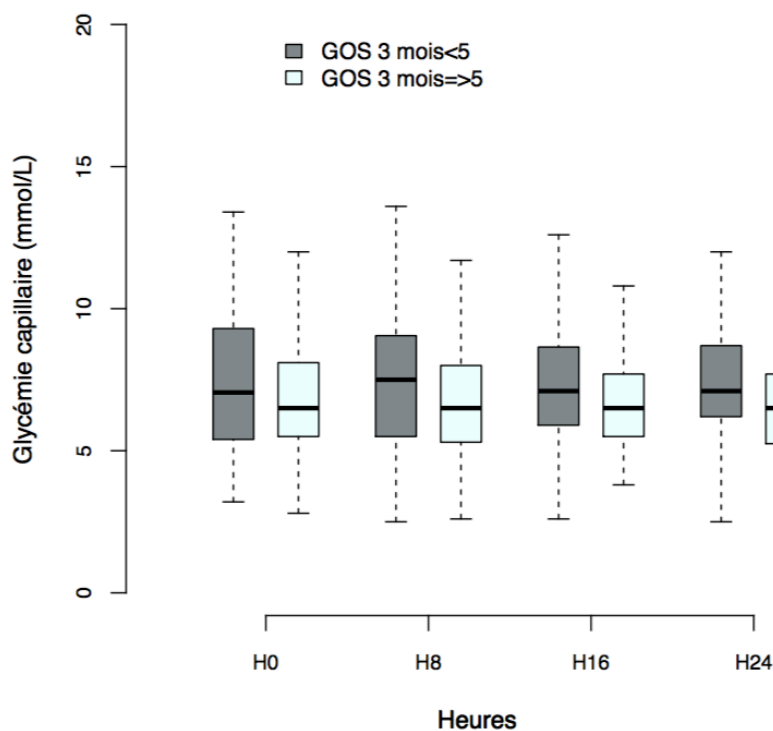


Figure 20. Évolution de la glycémie capillaire pendant les 24 premières heures selon le Glasgow Outcome Scale à 3 mois : GOS à 3 mois < 5 (gris) et GOS à 3 mois = 5 (bleu)

La table 4 résume l'analyse comparative des valeurs minimales et maximales de chaque ACSOS analysé en tant que variable native en fonction du score GOS à 3 mois.

Tableau 4. Valeurs minimales et maximales des ACSOS à J1 de prise en charge selon le GOS à 3 mois

Paramètres	GOS 3 mois < 5	GOS 3 mois = 5	p-value
PAM minimale (mmHg)	69 [62 ; 75]	69 [62, 25 ; 75]	0,82
PAM maximale (mmHg)	104 [93 ; 116]	102 [93 ; 115,8]	0,70
PaO2 minimale (mmHg)	86 [73 ; 105]	89 [74,25 ; 105]	0,64
PaO2 maximale (mmHg)	155 [125 ; 202,5]	155,5 [121,2 ; 198,5]	0,71
PaCO2 minimale (mmHg)	30 [26 ; 34]	29 [26, 25 ; 34]	0,70
PaCO2 maximale (mmHg)	40 [36 ; 44]	40 [37 ; 44,75]	0,69
Température minimale (°C)	34,2 [32,2 ; 36]	33,4 [32,02 ; 36]	0,56
Température maximale (°C)	37,4 [36,55 ; 38,3]	37,5 [36,8 ; 38,2]	0,46
Natrémie (mmol/l)	141 [137 ; 144]	140 [137 ; 144]	0,55
Glycémie minimale (g/l)	0,9273 [0,7727 ; 1,118]	0,8909 [0,7626 ; 1,036]	0,21
Glycémie maximale (g/l)	1,782 [1,473 ; 2,136]	1,5 [1,291 ; 1,85]	< 0,001

C. Deuxième analyse : ACSOS analysés en tant que variables binaires

i. ACSOS selon le score GOS à 3 mois

La Table 5 rapporte les analyses univariées des différents ACSOS présentés en variables binaires selon les valeurs cut off de la littérature, en fonction de l'évolution du score GOS à 3 mois supérieur ou égal à 5.

Les valeurs de PAM, de PaO2, de PaCO2, de température et de natrémie à J1 n'étaient pas significativement différentes que les scores GOS à 3 mois soit < 5 ou égal à 5 (table 5).

Tableau 5. Valeurs cut-off minimales et maximales des ACSOS à J1 de prise en charge selon le GOS à 3 mois

ACSOS	GOS 3 mois < 5	GOS 3 mois = 5	p-value
PAM < 70 mmHg	N = 73, 53%	N = 67, 53%	1,00
PAM > 110 mmHg	N = 44, 32%	N = 44, 35%	0,60
PaO2 < 60 mmHg	N = 14, 10%	N = 13, 10%	1,00
PaO2 > 300 mmHg	N = 10, 7%	N = 9, 7%	1,00
PaCO2 < 35 mmHg	N = 110, 79%	N = 96, 76%	0,66
PaCO2 > 45 mmHg	N = 27, 19%	N = 26, 21%	0,88
T° < 32°C	N = 31, 22%	N = 29, 23%	1,00
T° > 38°C	N = 91, 65%	N = 86, 68%	0,70
Na < 135 mmol/l	N = 22, 16%	N = 18, 14%	0,74
Na > 145 mmol/l	N = 25, 18%	N = 21, 17%	0,87

De même, les valeurs de glycémie < 0,5 g/L n'étaient pas associées à une différence significative du score GOS à 3 mois : N = 8, 6% (GOS < 5) versus N = 2, 2% (GOS = 5), p = 0,11.

En revanche, la glycémie capillaire > 1,8 g/l était significativement plus fréquente chez les patients avec un pronostic neurologique défavorable défini par un score GOS à 3 mois < 5 (N = 67, 48%) par rapport aux patients avec un score GOS à 3 mois égal à 5 (N = 34, 27%), p = 0,0004 (table 6).

Tableau 6. Valeurs cut-off minimales et maximales de glycémies à J1 de prise en charge selon le GOS à 3 mois

Glycémie capillaire	GOS 3 mois < 5	GOS 3 mois = 5	p-value
Glycémie < 0,5 g/l	N = 8, 6%	N = 2, 2%%	0,11
Glycémie > 1,8 g/l	N = 67, 48%	N = 34, 27%	0,0004

D. Analyse multivariée

Aucun ACSOS n'était retenu dans le processus de sélection de modèle multivarié (table 7).

Dans le modèle final (figure 21), les variables indépendamment associées au pronostic neurologique vital et fonctionnel à 3 mois (score GOS = 5 jugé favorable) étaient l'âge > 65 ans (OR 95%CI 0.43 (0.24, 0.76) ($p = 0,004$)), la survenue d'un état de mal épileptique réfractaire (OR 95%CI 0.44 (0.24, 0.81) ($p = 0,009$)) et l'étiologie de l'EM en rapport avec une anomalie du SNC (OR 95%CI 0.46 (0.23, 0.90) ($p = 0,026$)).

Tableau 7. Variables d'inclusion selon le GOS à 3 mois en modèle multivarié

Variables	OR	IC minimale	IC maximale	p-value
Age > 65 ans	0,43	0,24	0,76	0,0004
EM réfractaire	0,44	0,24	0,81	0,009
Glasgow d'inclusion	0,91	0,83	1,00	0,0061
Etiologies SNC	0,46	0,24	0,91	0,026
Log durée convulsions	0,91	0,70	1,18	0,461

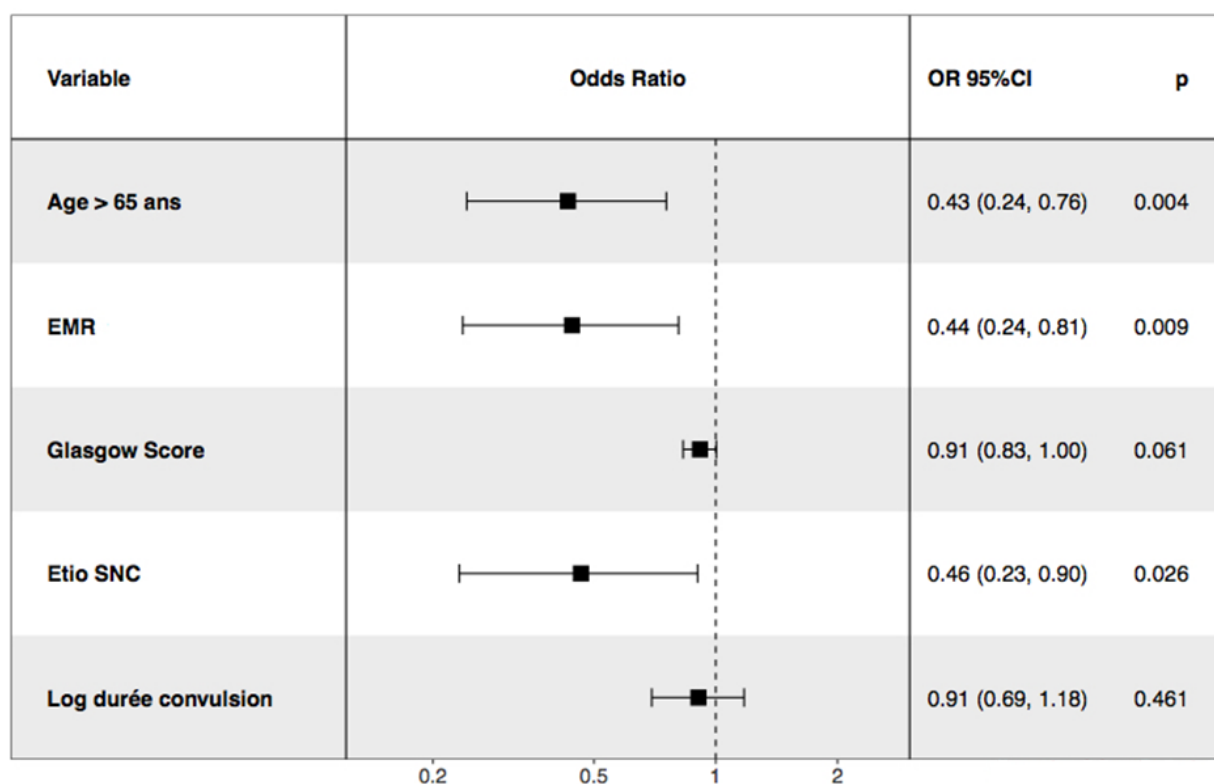


Figure 21. Modèle multivarié selon le Glasgow Outcome Scale à 3 mois

IV. DISCUSSION

A. Synthèse des résultats

i. Analyse univariée

Dans la première analyse, nous avons recueilli, pour chaque ACSOS la valeur la plus basse et la valeur la plus haute des 24 premières heures. Selon cette stratégie d'analyse, la seule variable des ACSOS significativement associée au pronostic neurologique fonctionnel à 3 mois était la glycémie capillaire maximale des 24 premières heures. En effet, dans cette analyse, plus la glycémie capillaire maximale était élevée, plus elle semblait associée à un pronostic neurologique fonctionnel à 3 mois défavorable (score GOS < 5) (table 4).

Dans la deuxième analyse, nous avons utilisé les valeurs cut off décrites dans la littérature en faisant l'analogie avec les recommandations de prise en charge des patients dit neurolésés (TCG et AVC ischémiques et hémorragiques) et nous avons créé des variables binaires avec la valeur la plus haute et la plus basse pour chacun des ACSOS. A nouveau, seule la glycémie capillaire > 1,8 g/l (qui correspond à la valeur cut off haute de la littérature) était significativement associée à un pronostic neurologique défavorable (score GOS < 5) (table 5).

Les autres variables de notre population de patients, significativement associées au pronostic neurologique fonctionnel à 3 mois étaient l'âge > 65 ans, l'évolution vers un état de mal épileptique réfractaire, la présence de signes de localisation neurologique à la présentation initiale, le score de Glasgow initial et les étiologies en rapport avec des anomalies du système nerveux central (vasculaires, infectieuses, néoplasiques ou traumatiques).

ii. Analyse multivariée

Alors que la glycémie capillaire maximale était significativement associée au pronostic neurologique fonctionnel à 3 mois dans le modèle univarié, non seulement en tant que variable native mais aussi une fois dichotomisée, aucun ACSOS n'était retenu dans le processus de sélection de modèle multivarié.

Dans notre modèle multivarié final, les variables indépendamment associées au pronostic neurologique fonctionnel à 3 mois (score GOS = 5 jugé favorable) étaient l'âge > 65 ans, la survenue d'un état de mal épileptique réfractaire et l'étiologie de l'EM en rapport avec une anomalie du SNC (vasculaire, infectieuse, néoplasique ou traumatique) (figure 21).

Ainsi, aucun des ACSOS étudié n'était, dans notre population de patients, associé au pronostic neurologique fonctionnel à 3 mois chez des patients admis en réanimation et intubés pour un état de mal épileptique convulsif.

B. Validité de la population

Notre population reflète fidèlement la population de patients de réanimation, intubés dans le cadre d'un état de mal épileptique réfractaire, ayant nécessité une anesthésie générale pour contrôle des convulsions. La majorité des EM hospitalisés en réanimation sont des EMR pour lesquels il est alors nécessaire d'avoir recours à une anesthésie générale pour contrôler la crise.

Ainsi, comparativement avec les données issues d'une publiée en 2008 (17) s'étant intéressée à une population de 140 patients hospitalisés en réanimation pour un état de mal épileptique, notre population de patients semble être représentative de ce qui a déjà été décrit dans la littérature. Dans cette étude, la majorité des patients étaient des hommes, d'âge médian de 49 ans (57 ans dans notre population) et avaient dans 49% des cas un antécédent connu d'épilepsie (43% dans notre population). La durée médiane des crises dans cette étude était de 60 minutes. Dans notre étude, du fait probablement de la prise en charge agressive, la majorité des patients avaient une durée des convulsions initiales inférieure à 60 minutes. D'autres études se sont également intéressées à l'épidémiologie des patients hospitalisés en réanimation pour un état de mal épileptique (68) (69). Dans l'étude de Goulon *et al* de 1985 (69), la majorité des patients hospitalisés en réanimation pour un EM présentaient une affection du SNC (les plus fréquentes étant les causes toxiques, alcooliques, infectieuses et vasculaires).

C. Description des différents ACSOS

i. Pression artérielle

Nous avons vu que, par analogie aux autres situations d'agressions cérébrales aiguës (TCG et AVC ischémiques et hémorragiques), et en se référant à la physiopathologie de l'EM, il semblait licite de maintenir un objectif de pression artérielle moyenne au-dessus de 70 mmHg, avec pour objectif d'assurer une perfusion cérébrale adéquate à l'état d'hypermétabolisme induit par l'EM et ce surtout une fois la phase hyperadrénergique

révolue. Néanmoins, aucune étude n'a formellement démontré l'intérêt de cet objectif de pression artérielle dans le contexte de l'EM.

Chez les patients neurolésés, le bénéfice du maintien d'une pression artérielle suffisante a déjà été montré à travers d'études rétrospectives et d'études expérimentales : Une étude rétrospective de Chesnut *et al* sur 717 patients issus de la « Traumatic Coma Data Bank » (44) a observé que l'hypotension avec une PAM < 90 mmHg était associée de manière indépendante à la mortalité et à la morbidité chez des TCG (Glasgow > ou = à 8). Une étude expérimentale de 1992 (42) avait étudié l'effet de l'hypotension ou de l'hypertension artérielle sur la PIC chez 58 patients traumatisés crâniens graves. Cette étude expérimentale avait permis de montrer qu'une baisse importante de la pression artérielle chez des patients ayant perdu leur autorégulation cérébrale avait pour conséquence une diminution importante et rapide du DSC. De même, dans une autre étude plus récente de 2009 (45), une analyse rétrospective chez 428 TC modérés à sévères avait été réalisée afin d'identifier des facteurs prédictifs de mortalité à l'hôpital et de récupération d'un pronostic neurologique dit « autonome » (défini par un score GOS > 4 à 6 mois), et la tension artérielle systolique était un des facteurs les plus importants dans la prédiction de la mortalité et du devenir neurologique chez les personnes âgées présentant un TC modéré à grave isolé.

Dans notre population de patients, probablement du fait de la prise en charge codifiée et agressive des patients inclus dans l'essai HYBERNATUS, les valeurs de PAM minimales dans les deux groupes étaient élevées avec une PAM minimale de 69 mmHg [61 ; 75] dans le groupe hypothermie et de 69 mmHg [63 ; 75] dans le groupe contrôle. Ces valeurs minimales de PAM ne nous permettaient probablement pas d'observer un effet sur le pronostic neurologique fonctionnel. Les patients d'HYBERNATUS étaient des patients hospitalisés en réanimation et qui bénéficiaient donc rapidement d'une prise en charge de tout épisode d'hypotension artérielle avec introduction notamment de vasopresseurs.

Par ailleurs, 53% des patients avec un score GOS à 3 mois défavorable (< 5) ont présenté au moins un épisode de PAM < 70 mmHg durant les 24 premières heures et 53% également des patients avec un score GOS à 3 mois = 5 ont présenté le même épisode, rendant certainement difficile la démonstration d'une différence.

ii. PaO₂

Des données expérimentales physiopathologiques indiquent que l'hypermétabolisme cérébral induit en cas d'EM a pour conséquence un besoin cérébral accru en oxygène. Celui-ci est alors apporté à l'aide d'une oxygénothérapie au masque ou par la mise sous ventilation mécanique.

Chez les patients avec un TCG, il a été montré que l'hypoxie et l'hypoxémie étaient indépendamment associées à la mortalité et au pronostic neurologique fonctionnel. L'étude IMPACT (70) qui s'appuyait sur des données d'une cohorte de plus de 8000 patients provenant de 8 essais contrôlés randomisés a observé que l'hypoxie était significativement associée à un moins bon pronostic neurologique (GOS) à 6 mois.

Ces données sont extrapolables aux patients en EM, même s'il n'existe à ce jour dans la littérature, à notre connaissance, aucune étude expérimentale ou observationnelle observant l'importance de l'oxygénation sur le pronostic des patients en EM.

Néanmoins, nous constatons ici que les valeurs de PaO₂ minimales étaient de 85 mmHg [69 ; 108] dans le groupe hypothermie et de 88 mmHg [78 ; 102] dans le groupe contrôle. Seulement 10% des patients ont présenté au moins un épisode d'hypoxémie avec une PaO₂ < 60 mmHg que ce soit chez les patients avec un pronostic neurologique favorable (GOS = 5) ou défavorable (GOS < 5). Tous les patients de notre population étant intubés et ventilés dans le cadre de l'EM et donc oxygénés et monitorés pour cela, pouvant expliquer l'absence de différence significative dans notre population selon les valeurs de PaO₂.

iii. PaCO₂

Chez les patients atteints d'un EM, il a été démontré que l'hypocapnie augmente l'excitabilité neuronale et favorise ainsi la pérennisation de la crise, et ce même si son retentissement sur le DSC reste incertain (62).

Chez les patients dits neurolésés, la PaCO₂ est en lien direct avec les RVC et donc le DSC. L'hypocapnie a ainsi été montrée comme responsable d'ischémies cérébrales secondaires sévères (46) dans une étude expérimentale prospective interventionnelle de 2007.

Les effets de la PaCO₂ sur le DSC et les potentielles lésions ischémiques secondaires qui en découleraient, et donc le pronostic neurologique vital et fonctionnel, n'ont pas été montrés dans la littérature pour les patients en EM. Il a cependant été observé que l'hypocapnie aggravait l'EM en favorisant la pérennisation des crises. Le contrôle de la PaCO₂ semble donc intuitivement être un objectif important dans la prise en charge.

Dans notre population de patients les valeurs minimales de PaCO₂ étaient basses : 29 mmHg [26 ; 33] dans le groupe hypothermie et 31 mmHg [27 ; 35] dans le groupe contrôle. Les valeurs maximales de PaCO₂ étaient également élevées avec 168 mmHg [126 ; 221] dans le groupe hypothermie et 146 mmHg [112 ; 182] dans le groupe contrôle. Un nombre important de patients (79% chez les patients avec un GOS < 5 à 3 mois et 76% chez les patients avec un GOS = 5 à 3 mois) a présenté au moins un épisode d'hypocapnie < 35 mmHg durant les 24 premières heures de prise en charge, sans association avec une altération du pronostic à 3 mois.

iv. Température

Il est clairement établi que l'hyperthermie aggrave les lésions neuronales secondaires à l'EM et favorise le processus d'épileptogenèse en entraînant un état pro convulsivant (50). Elle majore également l'HTIC par hyperproduction de CO₂. La détection et le traitement d'une hyperthermie font donc partie intégrante de la prise en charge de l'EM (71). Les patients de notre travail, inclus dans HYBERNATUS, ont donc, qu'ils soient randomisés dans le groupe hypothermie ou dans le groupe contrôle, bénéficié d'un contrôle thermique strict et ainsi, comme vu dans la partie résultat, les valeurs de températures minimales et maximales à J1 étaient en médiane entre 33,7°C [32,2 ; 36] et 37,5°C [36,7 ; 38,3]. Peu de patients ont présenté des épisodes d'hyperthermies sévères. Il apparaît donc difficile d'observer un effet de l'hyperthermie sur le score GOS à 3 mois.

Concernant l'hypothermie, plusieurs études se sont intéressées à l'hypothermie dans le cadre de l'EM :

Des études expérimentales (50) qui ont évoqué ainsi un effet neuroprotecteur de l'hypothermie mais sur des modèles animaux,

Plus récemment, la seule étude clinique contrôlée randomisée s'étant intéressée à l'effet de l'hypothermie sur le pronostic neurologique fonctionnel de patients hospitalisés en réanimation pour un EMC sous ventilation mécanique est l'étude HYBERNATUS (36),

princeps de notre travail. Cette étude n'a pas permis de montrer de bénéfice de l'hypothermie sur le pronostic neurologique fonctionnel.

L'hypothermie constitue donc, à ce jour, en raison de l'absence de données fiables, un traitement adjuvant utilisé dans le cadre des EMSR en thérapeutique de sauvetage, en raison de l'absence de données fiables.

v. Natrémie

Une hyponatrémie aiguë peut être à l'origine de la survenue de l'EM ou même de l'apparition secondaire de crises convulsives. Il est donc nécessaire de traquer de manière stricte la natrémie et de corriger toute hyponatrémie sévère d'apparition aiguë et responsable des crises convulsives par l'injection de sérum salé hypertonique (54).

Nos résultats ne permettent cependant pas d'en montrer l'effet délétère sur le pronostic vital et fonctionnel des patients inclus dans notre travail.

vi. Glycémie

L'hypoglycémie est une cause et un facteur d'aggravation attendu majeur des patients en EM, indépendamment de ses effets potentiels sur le pronostic neurologique fonctionnel. Par ailleurs, hors contexte d'EM, il est démontré que l'hypoglycémie prolongée peut induire des lésions neuronales sévères irréversibles (72) par libération excessives d'acides aminés excitateurs dans la fente synaptique. L'hypoglycémie traitée statistiquement en tant que variable native, dans notre modèle univarié, n'était pas significativement associée au pronostic neurologique fonctionnel à 3 mois. Ainsi, les glycémies capillaires minimales médianes étaient respectivement de 0,93 g/l [0,77 ; 1,12] (score GOS à 3 mois < 5) versus 0,89 g/l [0,76 ; 1,04] (score GOS à 3 mois = 5). Nous avons choisi de nous intéresser, dans la seconde stratégie d'analyse des ACSOS en tant que variable binaire, à la glycémie < 0,5 g/l plutôt que la valeur cut off minimale recommandée dans le cadre des patients neurolésés (< 1,4 g/l). Ce choix a été guidé par la recherche d'un impact maximal des valeurs d'hypoglycémies. Aussi, seuls 6% des patients avec un score GOS à 3 mois < 5 ont présenté au moins un épisode d'hypoglycémie < 0,5 g/l contre 2% des patients avec un score GOS à 3 mois à 5.

L'hyperglycémie peut également induire le déclenchement d'une activité épileptiforme en aggravant l'acidose cérébrale (66) comme rapporté dans l'étude de Chiewhanakul *et al* (73). Il n'existe cependant pas de données issues d'essais cliniques dans le cadre de l'EM alors que dans d'autres pathologies d'agressions cérébrales telles que les traumatismes crâniens et les AVC (56) ou même les arrêts cardiorespiratoires (67) il a été montré une aggravation des lésions cérébrales aiguës primaires par des épisodes d'hyperglycémies. Dans notre étude, l'hyperglycémie $> 1,8$ g/l apparaissait, dans le modèle univarié, en tant que variable native maximale et en tant que variable dichotomisée, comme étant associée à un pronostic neurologique à 3 mois défavorable (score GOS < 5). Ces données sont en accord avec les données cliniques de la littérature déjà établies chez les patients atteints d'une agression cérébrale aiguë (TCG, AVCI et AVCH) ainsi que dans le cadre des arrêts cardiorespiratoires. Cependant, l'hyperglycémie n'était pas retenue dans notre modèle d'analyse multivarié final et nous n'avons pu identifier son association au pronostic neurologique fonctionnel.

D. Résultats de l'analyse multivariée

Alors qu'aucun ACSOS ne pouvait être ici montré associé au pronostic à moyen terme des patients avec un EM requérant la ventilation mécanique et une prise en charge en réanimation, nos résultats concordent en partie avec la littérature actuelle concernant les facteurs associés indépendamment à un mauvais pronostic neurologique fonctionnel à 90 jours (15) (17) (18) : l'âge supérieur à 65 ans, la durée des crises, la présence d'une lésion cérébrale aiguë (anomalie du SNC), la présence d'un coma à la présentation (score de Glasgow) et la présence d'un EMR.

Contrairement aux données de la littérature, la durée des crises n'était ici pas associée à une altération du pronostic, très certainement en raison d'un biais induit par l'étude princeps HYBERNATUS (36). En effet, dans cette étude, tous les patients bénéficiaient d'une prise en charge initiale précoce et agressive afin de contrôler au plus vite l'EM. Dans HYBERNATUS, la durée des convulsions était en médiane de 75 minutes [37 ; 180] dans le groupe hypothermie et de 90 minutes [45 ; 255] dans le groupe standard. Dans la littérature, les durées de convulsions décrites comme étant associées à un mauvais pronostic neurologique fonctionnel sont en effet plus élevées, en médiane de 115 minutes dans un travail prospectif publié en 2010 (15).

La présence d'un coma à la présentation initiale ou score de Glasgow n'est pas, dans notre analyse, associée indépendamment au pronostic neurologique fonctionnel à 3 mois, à la différence de ce qui a été décrit dans la littérature. Ceci est probablement en partie expliqué par le fait que dans la population HYBERNATUS, tous les patients inclus sont des EM qui sont intubés dans le cadre de leur prise en charge, en raison d'un coma lié à cet EM. Le score de Glasgow médian des patients est de 5 [3 ; 8] dans le groupe hypothermie et de 3 [3 ; 6] dans le groupe contrôle. Tous ces patients sont donc intubés à la prise en charge initiale dans le cadre d'un coma. On observe donc ici un score médian de Glasgow assez homogène dans la population, et inférieur à celui rapporté dans la littérature (15).

L'ensemble de ces résultats nous suggèrent que le poids des facteurs pronostics déjà établi dans la littérature actuelle comme impactant indépendamment le pronostic neurologique des patients en EM est supérieur à celui des ACSOS tels que pris en charge dans notre population de patients.

E. Limites de l'étude

La principale limite de notre étude réside dans le caractère rétrospectif de la stratégie d'analyse des résultats. Il est pour autant important de noter que l'ensemble des variables ici explorées ont fait l'objet d'une collection prospective. Des études de cohortes prospectives, ciblées sur les différents ACSOS pourraient permettre de mieux appréhender le poids de ces éléments dans le pronostic neurologique des patients avec un EM.

Par ailleurs, comme déjà évoqué précédemment, il existe très certainement un biais lié à l'étude princeps avec une prise en charge agressive des patients inclus dans HYBERNATUS. Les patients de réanimation ventilés ont été précisément monitorés, et la lutte contre les ACSOS faisait partie des recommandations de standardisation de la prise en charge des patients inclus. Ainsi, correspondant aux données ici disponibles, la pression artérielle, l'EtCO₂, la SaO₂, la température et la glycémie, mais aussi des bilans sanguins et des gaz du sang ont été réalisés régulièrement permettant une adaptation rapide de la PaCO₂, la PaO₂ et la natrémie. Un contrôle strict des ACSOS était probablement donc déjà effectué, rendant difficile la démonstration d'une différence.

Enfin, nous n'avons pas pu réaliser d'analyse avec l'hémoglobininémie, en raison de l'absence de données colligées concernant cette variable.

V. CONCLUSION

Dans notre population de patients issue d'un essai randomisé contrôlé s'intéressant à l'impact d'un contrôle ciblé de la température en hypothermie sur le pronostic vital et fonctionnel à 3 mois de patients placés sous ventilation mécanique en raison d'un état de mal épileptique convulsif, aucune des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique n'était indépendamment associée au pronostic neurologique fonctionnel à 3 mois.

En analyse multivariée, seuls l'âge supérieur à 65 ans, l'évolution vers un état de mal épileptique réfractaire et une atteinte structurelle du système nerveux central étaient associés à une évolution neurologique fonctionnelle défavorable à 3 mois.

La réalisation d'études prospectives observationnelles puis interventionnelles sont nécessaires afin de préciser la place du contrôle des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique chez ces patients pour qui le pronostic neurologique fonctionnel à 3 mois reste altéré chez près de 50% des survivants.

VI. REFERENCES

1. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol.* juin 2015;14(6):615-24.
2. 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.* 1 août 2012;17(1):3-23.
3. 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.* oct 2015;56(10):1515-23.
4. 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.* 1 mars 2013;54(3):502-11.
5. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain.* 1 oct 2011;134(10):2802-18.
6. Shorvon S. Super-refractory status epilepticus: An approach to therapy in this difficult clinical situation. *Epilepsia.* 1 oct 2011;52:53-6.
7. Legriel S, Brophy GM. Managing Status Epilepticus in the Older Adult. *J Clin Med.* 11 mai 2016;5(5):53.
8. Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol.* 1 mars 2006;5(3):246-56.
9. Engrand N, Crespel A. Bases physiopathologiques des états de mal épileptiques. *Rev Neurol (Paris).* 1 avr 2009;165(4):315-9.
10. Baldy-Moulinier M, Crespel A. Physiopathologie des crises et des états de mal épileptiques. *Ann Fr Anesth Réanimation.* févr 2001;20(2):97-107.
11. Sutter R, Dittrich T, Semmlack S, Rüegg S, Marsch S, Kaplan PW. Acute Systemic Complications of Convulsive Status Epilepticus—a Systematic Review. *Crit Care Med.* 1 janv 2018;46(1):138-45.
12. Kreisman NR, Magee JC, Brizzee BL. Relative Hypoperfusion in Rat Cerebral Cortex during Recurrent Seizures. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1 janv 1991;11(1):77-87.
13. Belcour D, Jabot J, Grard B, Roussiaux A, Ferdynus C, Vandroux D, et al. Prevalence and Risk Factors of Stress Cardiomyopathy After Convulsive Status Epilepticus in ICU Patients: *Crit Care Med.* oct 2015;43(10):2164-70.
14. 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.* 1 oct 2017;43(10):1532-4.

15. Legriel S, Azoulay E, Resche-rigon M, Lemiale V, Mourvillier B, Kouatchet A, et al. Functional outcome after convulsive status epilepticus. *Crit Care Med.* 1 déc 2010;38(12):2295-303.
16. Lai A, Outin HD, Jabot J, Mégarbane B, Gaudry S, Coudroy R, et al. Functional outcome of prolonged refractory status epilepticus. *Crit Care.* 30 avr 2015;19:199.
17. Legriel S, Mourvillier B, Bele N, Amaro J, Fouet P, Manet P, et al. Outcomes in 140 critically ill patients with status epilepticus. *Intensive Care Med.* 1 mars 2008;34(3):476-80.
18. Miller LC, Drislane FW. Treatment of status epilepticus. *Expert Rev Neurother.* 1 déc 2008;8(12):1817-27.
19. Outin H, Blanc T, Vinatier I. Prise en charge en situation d'urgence et en réanimation des états de mal épileptiques de l'adulte et de l'enfant (nouveau-né exclu). Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française. *Rev Neurol (Paris).* 1 avr 2009;165(4):297-305.
20. Treiman DM, Colling C, Ph R, Calabrese VP. A Comparison of Four Treatments for Generalized Convulsive Status Epilepticus. *N Engl J Med.* 1998;7.
21. Prasad M, Krishnan PR, Sequeira R, Al-Roomi K. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev.* 10 sept 2014;10.1002/14651858.
22. Legriel S, Oddo M, Brophy GM. What's new in refractory status epilepticus? *Intensive Care Med.* 1 avr 2017;43(4):543-6.
23. Rossetti AO, Alvarez V, Januel J-M, Burnand B. Treatment deviating from guidelines does not influence status epilepticus prognosis. *J Neurol.* févr 2013;260(2):421-8.
24. 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.* déc 2014;55(12):2059-68.
25. Santoli F, Crespel A. Recherche étiologique lors d'un état de mal épileptique. *Rev Neurol (Paris).* 1 avr 2009;165(4):338-43.
26. Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet Neurol.* 1 oct 2011;10(10):922-30.
27. Aminoff MJ, Simon RP. Status Epilepticus. Causes, clinical features and consequences in 98 patients. *Am J Med.* 1980 Nov;69(5):657-66.
28. Hirsch LJ, Gaspard N. Status Epilepticus. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2013 Jun;19(3 Epilepsy):767-94.
29. Trojnar K, Ma R. Neuroprotective effects of antiepileptic drugs. *Pol J Pharmacol.* 2002;10.

30. Pitkänen A, Kubova H. Antiepileptic drugs in neuroprotection. *Expert Opin Pharmacother.* avr 2004;5(4):777-98.
31. Dorandeu F, Dhote F, Barbier L, Baccus B, Testylier G. Treatment of Status Epilepticus with Ketamine, Are we There yet? *CNS Neurosci Ther.* juin 2013;19(6):411-27.
32. Tanya J. W. McDonald. Ketogenic Diets for Adults With Highly Refractory Epilepsy. *Epilepsy Curr.* 2017 Nov-Dec; 17(6): 346–350.
33. Hartman AL, Gasior M, Vining EPG, Rogawski MA. The Neuropharmacology of the Ketogenic Diet. *Pediatr Neurol.* mai 2007;36(5):281-92.
34. Seeger N, Zellinger C, Rode A, Roloff F, Bicker G, Russmann V, et al. The erythropoietin-derived peptide mimetic pHBSP affects cellular and cognitive consequences in a rat post-status epilepticus model: Effect of an Erythropoietin Peptide. *Epilepsia.* déc 2011;52(12):2333-43.
35. Sierra-Marcos A, Alvarez V, Faouzi M, Burnand B, Rossetti AO. Statins are associated with decreased mortality risk after status epilepticus. *Eur J Neurol.* févr 2015;22(2):402-5.
36. Legriél S, Lemiale V, Schenck M, Chelly J, Laurent V, Daviaud F, et al. Hypothermia for Neuroprotection in Convulsive Status Epilepticus. *N Engl J Med.* 22 déc 2016;375(25):2457-67.
37. Zeiler FA, Zeiler KJ, Kazina CJ, Teitelbaum J, Gillman LM, West M. Lidocaine for status epilepticus in adults. *Seizure.* sept 2015;31:41-8.
38. Rotenberg A, Bae EH, Muller PA, Riviello JJ, Bourgeois BF, Blum AS, et al. In-session seizures during low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* oct 2009;16(2):353-5.
39. Gaspard N, Foreman B, Judd LM, Brenton JN, Nathan BR, McCoy BM, et al. Intravenous ketamine for the treatment of refractory status epilepticus: A retrospective multicenter study. From the Critical Care EEG Monitoring Research Consortium, éditeur. *Epilepsia.* août 2013;54(8):1498-503.
40. Geeraerts T, Velly L, Abdenmour L, Asehnoune K, Audibert G, Bouzat P, et al. Management of severe traumatic brain injury (first 24 hours). *Anaesth Crit Care Pain Med.* avr 2018;37(2):171-86.
41. Chesnut R. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *The Journal of Trauma.* 1993.
42. Bouma GJ, Muizelaar JP, Bando K, Marmarou A. Blood pressure and intracranial pressure-volume dynamics in severe head injury: relationship with cerebral blood flow. *J Neurosurg.* 1 juill 1992;77(1):15-9.
43. Chan KH, Dearden NM, Miller JD, Andrews PJ, Midgley S. Multimodality monitoring as a guide to treatment of intracranial hypertension after severe brain injury. *Neurosurgery.* avr 1993;32(4):547-52.

44. Chesnut R. Early and late systemic hypotension as a frequent and fundamental source of cerebral ischemia following severe brain injury in the Traumatic Coma Data Bank. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1993;
45. Utomo WK, Gabbe BJ, Simpson PM, Cameron PA. Predictors of in-hospital mortality and 6-month functional outcomes in older adults after moderate to severe traumatic brain injury. *Injury*. sept 2009;40(9):973-7.
46. Coles JP, Fryer TD, Coleman MR, Smielewski P, Gupta AK, Minhas PS, et al. Hyperventilation following head injury: Effect on ischemic burden and cerebral oxidative metabolism*. *Crit Care Med*. févr 2007;35(2):568-78.
47. Diringier MN, Neurocritical Care Fever Reduction Trial Group. Treatment of fever in the neurologic intensive care unit with a catheter-based heat exchange system. *Crit Care Med*. févr 2004;32(2):559-64.
48. Commichau C, Scarmeas N, Mayer SA. Risk factors for fever in the neurologic intensive care unit. *Neurology*. 2003 Mar 11;60(5):837-41.
49. Reith J, Rgensen HSJ α , Pedersen PM, Nakamaya H, Jeppesen LL, Olsen TS, et al. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *The Lancet*. 17 févr 1996;347(8999):422-5.
50. Lundgren J. Hyperthermia aggravates and hypothermia ameliorates epileptic brain damage. *Exp Brain Res*. 1994;
51. Rossi S. Brain temperature, body core temperature, and intracranial pressure in acute cerebral damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 oct 2001;71(4):448-54.
52. Cariou A, Payen J-F, Asehnoune K, Audibert G, Botte A, Brissaud O, et al. Targeted temperature management in icu: guidelines from a french panel. *Ann Intensive Care*. 2017; 7: 70.
53. Audibert G, Hoche J, Baumann A, Mertes P-M. Désordres hydroélectrolytiques des agressions cérébrales : mécanismes et traitements. *Ann Fr Anesth Réanimation*. juin 2012;31(6):e109-15.
54. Horacio J. Adrogué, Nicolaos E. Madias. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2000; 342:1581-1589
55. Lescot T. Opposed effects of hypertonic saline on contusions and noncontused brain tissue in patients with severe traumatic brain injury. *Critical Care Medicine*. 2006.
56. Oddo M, Schmidt JM, Carrera E, Badjatia N, Connolly ES, Presciutti M, et al. Impact of tight glycemic control on cerebral glucose metabolism after severe brain injury: A microdialysis study*. *Crit Care Med*. déc 2008;36(12):3233-8.
57. Bochicchio G. Persistent Hyperglycemia is Predictive of Outcome in Critically Ill

Trauma Patients. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 2005.

58. Van den Berghe G, Bouillon R. Optimal control of glycemia among critically ill patients. *JAMA*. 2004 Mar 10;291(10):1198-9.
59. Group TN-SSI for the A and NZICSCTG and the CCCT. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients with traumatic brain injury: long-term follow-up of a subgroup of patients from the NICE-SUGAR study. *Intensive Care Med*. 1 juin 2015;41(6):1037-47.
60. Oddo M, Levine JM, Kumar M, Iglesias K, Frangos S, Maloney-Wilensky E, et al. Anemia and brain oxygen after severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med*. sept 2012;38(9):1497-504.
61. Oddo M, Milby A, Chen I, Frangos S, MacMurtrie E, Maloney-Wilensky E, et al. Hemoglobin Concentration and Cerebral Metabolism in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 1 avr 2009;40(4):1275-81.
62. Hartley GL, Watson CL, Ainslie PN, Tokuno CD, Greenway MJ, Gabriel DA, et al. Corticospinal excitability is associated with hypocapnia but not changes in cerebral blood flow: Cerebral blood flow and hypocapnia on corticospinal excitability. *J Physiol*. 15 juin 2016;594(12):3423-37.
63. Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno M del C, López-Chozas JM, Fernández-Bolaños R. Electrolytes Disturbances and Seizures. *Epilepsia*. 1 déc 2006;47(12):1990-8.
64. Riggs J. Neurologic manifestations of electrolyte disturbances. *Neurol Clin*. 2002.
65. Auer RN. Hypoglycemic brain damage. *Metab Brain Dis*. 2004 Dec;19(3-4):169-75.
66. Tomlinson FH, Anderson RE, Meyer FB. Effect of arterial blood pressure and serum glucose on brain intracellular pH, cerebral and cortical blood flow during status epilepticus in the white New Zealand rabbit. *Epilepsy Res*. févr 1993;14(2):123-37.
67. Chiewthanakul P, Noppaklao P, Sawanyawisuth K, Tiamkao S. Hyperglycemia associated with seizure control in status epilepticus. *Epilepsy Behav*. août 2015;49:155-7.
68. Rossetti AO. Prognosis of status epilepticus: role of aetiology, age, and consciousness impairment at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 mai 2006;77(5):611-5.
69. Goulon M. Status epilepticus in the adult. Epidemiologic and clinical study in an intensive care unit. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin*. 1985.
70. Murray G. Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma*. 2007.
71. Walker M. Neuroprotection in epilepsy. *Epilepsia*. nov 2007;48(s8):66-8.
72. Wasterlain C. Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia*. 1993.

73. Chiewthanakul et al. - 2015 - Hyperglycemia associated with seizure control in status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2015 Aug;49:155-7.

Table des illustrations

Figure 1. Classification des EM, adapté de Trinka et al. <i>Epilepsia</i> . 2015	11
Figure 2. Physiopathologie des EM, adaptée de Engrand et al. <i>Réanimation</i> . 2009	13
Figure 3. État de mal épileptique et physiopathologie de la souffrance neuronale. Engrand et al. <i>Réanimation</i> . 2009	16
Figure 4. Traitements anti épileptiques de courte durée d'action. Adapté de Brophy et al. <i>Neurocritical Care</i> . 2012	18
Figure 5. Traitements anti épileptiques de longue durée d'action. Adapté de Brophy et al. <i>Neurocritical Care</i> . 2012	19
Figure 6. Traitements anti épileptiques d'anesthésie générale de l'EM réfractaire. Adapté de Brophy et al. <i>Neurocritical Care</i> . 2012	20
Figure 7. Tracé électroencéphalographique de BURST suppression	20
Figure 8. Prise en charge l'état de mal épileptique. Adapté de Sutter et al. <i>CCM journal</i> . 2017	27
Figure 9. Autorégulation cérébrale	29
Figure 10. Genèse de l'ischémie cérébrale chez les traumatisés crâniens. Adapté de Silva et al. <i>Réanimation</i> . 2011	34
Figure 11. Évolution de la pression artérielle moyenne pendant les 24 premières heures selon le bras de randomisation : standard (gris) et hypothermie entre 32 et 34°C (bleu)	48
Figure 12. Évolution de la pression artérielle moyenne pendant les 24 premières heures selon le Glasgow Outcome Scale à 3 mois : GOS à 3 mois < 5 (gris) et GOS à 3 mois = 5 (bleu)	49
Figure 13. Évolution de la pression artérielle en oxygène pendant les 24 premières heures selon le bras de randomisation : standard (gris) et hypothermie entre 32 et 34°C (bleu)	50
Figure 14. Évolution de la pression artérielle en oxygène pendant les 24 premières heures selon le Glasgow Outcome Scale à 3 mois : GOS à 3 mois < 5 (gris) et GOS à 3 mois =5 (bleu)	51
Figure 15. Évolution de la capnie pendant les 24 premières heures selon le bras de randomisation : standard (gris) et hypothermie entre 32 et 34°C (bleu)	52
Figure 16. Évolution de la capnie pendant les 24 premières heures selon le Glasgow Outcome Scale à 3 mois : GOS à 3 mois < 5 (gris) et GOS à 3 mois = 5 (bleu)	53
Figure 17. Évolution de la température pendant les 24 premières heures selon le bras de randomisation : standard (gris) et hypothermie entre 32 et 34°C (bleu)	54
	76

Figure 18. Évolution de la température pendant les 24 premières heures selon le Glasgow Outcome Scale à 3 mois : GOS à 3 mois < 5 (gris) et GOS à 3 mois = 5 (bleu)	55
Figure 19. Évolution de la glycémie capillaire pendant les 24 premières heures selon le bras de randomisation : standard (gris) et hypothermie entre 32 et 34°C (bleu)	56
Figure 20. Évolution de la glycémie capillaire pendant les 24 premières heures selon le Glasgow Outcome Scale à 3 mois : GOS à 3 mois < 5 (gris) et GOS à 3 mois = 5 (bleu)	57
Figure 21. Modèle multivarié selon le Glasgow Outcome Scale à 3 mois	60
Tableau 1. Caractéristiques démographiques des patients tout bras confondus	44
Tableau 2. Caractéristiques démographiques des patients selon le bras de randomisation	45
Tableau 3. Autres variables de l'inclusion selon le score GOS à 3 mois	47
Tableau 4. Valeurs minimales et maximales des ACSOS à J1 de prise en charge selon le GOS à 3 mois	58
Tableau 5. Valeurs cut-off minimales et maximales des ACSOS à J1 de prise en charge selon le GOS à 3 mois	59
Tableau 6. Valeurs cut-off minimales et maximales de glycémies à J1 de prise en charge selon le GOS à 3 mois	59
Tableau 7. Variables d'inclusion selon le GOS à 3 mois en modèle multivarié	60
Tableau 8. Glasgow Outcome Scale	78
Tableau 9. Score de Mac Cabe	78
Tableau 10. Score de Knaus	79

ANNEXES

Tableau 8. Glasgow Outcome Scale

Score Glasgow Outcome Scale	Coder
Décès	1
Etat végétatif persistant « inconscient, non réactif » (Impossibilité de contact avec l'environnement (différent du locked in syndrome, du mutisme akinétique et d'une aphasia globale). Ventilation spontanée. Ouverture spontanée des yeux. Réponse à la douleur adaptée ou non. Mâchonnement possible)	2
Handicap sévère « conscient mais dépendant » (Réponse aux ordres simples. Conscient mais dépendance pour les activités quotidiennes, de la dépendance totale à la dépendance d'une seule activité quotidienne)	3
Handicap modéré « indépendant mais incapacité à reprendre le travail » (Indépendant mais incapable de reprendre une vie sociale)	4
Bonne récupération (Récupération d'une indépendance et possibilité de reprise des activités sociales, même en présence de déficits physiques ou mentaux mineurs)	5
Inconnu	9

Tableau 9. Score de Mac Cabe

SCORE DE MAC CABE	
Indice de gravité de Mac Cabe	Code
Pas de maladie ou maladie non fatale	0
Maladie fatale dans les 5 ans	1
Maladie rapidement fatale dans l'année	2
Inconnu	9

Tableau 10. Score de Knaus

SCORE DE KNAUS	
Évaluation dans les 6 mois précédant l'hospitalisation	Code
Bonne santé, aucune restriction d'activité	A
Restriction d'activité modérée (présence d'un traitement chronique)	B
Restriction d'activité importante (handicap à l'effort, traitement anticancéreux, hémodialyse)	C
État grabataire ou dépendance totale	D
Inconnu	9

RESUME

INTRODUCTION :

L'état de mal épileptique convulsif (EMC) est une urgence neurologique associée à une altération du pronostic neurologique fonctionnel à l'issue de l'hospitalisation. Notre objectif était d'étudier l'association entre la présence des Agressions Cérébrales Secondaires d'Origine Systémique (ACSOS), lors des 24 premières heures de prise en charge en réanimation de patients adultes avec un EMC sous ventilation mécanique, et le pronostic neurologique fonctionnel à 3 mois, évalué par le Glasgow Outcome Scale (GOS).

MATERIELS ET METHODES :

Tous les patients issus de l'essai randomisé contrôlé « HYBERNATUS » survivants après 24h de prise en charge ont été inclus dans cette analyse post hoc. L'étude de l'association des variables démographiques et/ou liées à l'EMC ou encore en lien avec les ACSOS, et avec une évolution défavorable (définie par un Glasgow Outcome Scale <5 à 3 mois) a été réalisée à l'aide d'un modèle de régression logistique multivarié.

RESULTATS :

En analyse univariée, l'hyperglycémie capillaire à 24h était la seule ACSOS associée à un GOS à 3 mois défavorable. En analyse multivariée, aucune des ACSOS n'était retenue par le processus de sélection de modèle statistique, alors que l'âge > 65 ans, l'évolution vers un EMC réfractaire et une atteinte structurelle du système nerveux central étaient indépendamment associés au pronostic neurologique vital et fonctionnel à 3 mois des patients avec un EMC.

CONCLUSION :

Chez des patients de réanimation ventilés pour un EMC, aucune des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique n'était indépendamment associée au pronostic vital et fonctionnel à 3 mois.