

États de mal épileptiques de l'adulte et de l'enfant

Nicolas Engrand

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

tel : 01 48 03 67 60

fax : 01 48 03 65 21

courriel : nengrand@for.paris

Points essentiels

1. L'EME est défini comme la survenue de crises continues ou subintrantes pendant plus de trente minutes, à l'exception de l'EME généralisé convulsif qui est retenu dès 5 minutes.
2. L'EME larvé est défini par la disparition des manifestations motrices avec un coma, et la persistance d'un EME électrique. Il constitue l'évolution d'un EME convulsif non ou mal traité.
3. Les encéphalopathies post-anoxiques ne sont pas considérées comme des EME.
4. Les éléments en faveur de l'« état de mal non épileptique d'origine psychogène » sont l'évitement du regard, l'absence d'apnée et de désaturation artérielle, l'absence de confusion post-critique, et surtout la résistance à l'ouverture des yeux. Il est essentiel de révoquer ce diagnostic avant d'intuber un patient en « état de mal réfractaire » (EMER).
5. La crise comitiale se traduit électriquement par des figures en décharges sans pause dites « rythmiques », par opposition aux décharges « périodiques » séparées par des intervalles de tracé de fond. Les figures sont soit spécifiques (pointes, poly-pointes, pointes-ondes), soit non spécifiques (activité rythmique ample de basse fréquence).
6. Les protocoles thérapeutiques font appel en 1^{ère} intention à une benzodiazépine, et en 2^e intention à la phénytoïne, au valproate, ou au lévétiracétam.
7. Le traitement des EMER fait appel à une anesthésie générale.
8. Le midazolam apparaît comme une alternative de choix au clonazépam, par voie buccale, nasale, IM ou IV dans l'EME, ou par voie IV dans l'EMER.

9. Chez l'enfant la prise en charge de l'EME ne diffère que très peu de celle de l'adulte.
10. En cas de trouble de conscience, après disparition des convulsions le suivi par EEG est essentiel pour détecter une activité comitiale résiduelle et guider la thérapeutique.

1. Introduction

L'état de mal épileptique (EME) constitue la première manifestation d'épilepsie chez environ 50 % des patients [1]. Il regroupe de nombreuses situations cliniques différentes, mais l'EME tonico-clonique généralisé en est la forme la plus fréquente et la plus grave, et concentrera à ce titre l'essentiel du propos de cette revue. La littérature concernant l'EME s'étoffe depuis quelques années d'études randomisées de bon niveau scientifique. Les sociétés savantes publient également de très nombreuses recommandations et avis d'experts. Nous retiendrons particulièrement ici les récentes recommandations américaines [2] ainsi, que les avis d'experts du « The Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee » de 2012 [3]. Les dernières recommandations formalisées d'experts (RFE) françaises, sont parues en 2009 [4], mais une actualisation est en préparation.

2. Définitions, formes cliniques et classification des EME

La durée minimale de crise pour définir un EME a classiquement été déterminée à 30 minutes, car c'est le délai à partir duquel les dégâts neuronaux irréversibles apparaissent expérimentalement (par hyperactivation de la cascade excito-toxique, et par ischémie cérébrale secondaire au déséquilibre du couplage métabolique) [5]. Toutefois, étant donné que les crises comitiales simples cèdent en moins de deux minutes, et qu'au delà de 5 à 10 minutes la moitié des crises ne cèdent pas spontanément, les experts ont progressivement raccourci ce délai à 10, puis à 5 minutes [3;6]. Les RFE françaises ont malgré tout gardé la durée de trente minutes, à l'exception de l'EME généralisé convulsif qui présente une gravité particulière par rapport à l'ensemble des autres tableaux d'EME, avec un risque vital estimé majoré à partir de 60 minutes d'évolution. L'EME tonico-clonique généralisé est donc défini comme la survenue de crises continues ou subintrantes pendant au moins cinq minutes [3;4]. Parallèlement l'EME larvé est défini par la disparition des manifestations motrices chez un patient comateux, mais avec persistance d'un EME électrique. Il constitue l'évolution d'un EME tonico-clonique généralisé non ou « mal » traité. En revanche, les crises sérielles avec récupération de la conscience antérieure entre les crises peuvent évoluer vers un EME mais ne rentrent pas dans la définition de celui-ci. L'état de mal réfractaire (EMER) est défini dans toutes les études comme un EME résistant à au moins deux médicaments antiépileptiques (MAE) différents administrés à la posologie adaptée [2-4;7].

Les publications anglo-saxonnes récentes distinguent cinq stades évolutifs d'EME : « impending » ou « premonitory » (imminent, cinq premières minutes), « early » (précoce, 5 à 20 minutes), « established » (installé, résistant aux benzodiazépines, 20 à 40 minutes environ), « refractory » (réfractaire à 2 traitements, entre 40 minutes et 24 heures), et « super-refractory » (résistant à l'anesthésie générale, après 24 heures) [8].

Enfin chez l'enfant, les définitions sont les mêmes, mais l'état de conscience est très fluctuant, et d'autant plus difficile à apprécier que l'enfant est plus jeune [4,34].

Diverses classifications d'EME ont été proposées. La plus simple distingue l'EME généralisé (convulsions présentes ou larvées) et l'EME non convulsif (crises partielles simples ou complexes, absences). Il existe en fait dans la littérature une certaine ambiguïté sur le terme « EME non convulsif » : le « non convulsive status epilepticus » des anglo-saxons désigne le plus souvent l'état de mal absence et l'état de mal partiel complexe avec confusion mentale, mais de plus en plus de travaux s'intéressent aux EME généralisés infra-cliniques qui se manifestent par un coma avec peu ou pas de signe moteur, le plus souvent chez des patients qui présentent une pathologie cérébrale aiguë. Le RFE retient cette distinction, et classe les différentes formes d'EME de façon pragmatique, en fonction de leur gravité et donc du degré d'urgence thérapeutique qu'ils requièrent (**tableau 1**) [4].

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

Tableau 1.- Classification opérationnelle des EME, basée sur l'engagement du pronostic et donc sur le degré d'urgence thérapeutique. D'après [4].

Récemment, la ligue internationale contre l'épilepsie a élaboré une nouvelle définition / classification des EME, originale, qui repose sur deux principes [9] :

a) Chaque type d'EME est caractérisé par deux temps : le *Temps 1* est le délai à partir duquel une crise comitiale se prolonge en activité comitiale continue, et est donc à considérer comme EME ; le *Temps 2* est le délai à partir duquel l'activité comitiale continue entraîne un risque de dégât neurologique à long terme (lésion ou mort neuronale, altération du réseau neuronal, déficit fonctionnel). Ces deux délais sont principalement déterminés par l'expérimentation animale. Par exemple, pour l'EMEC, ils sont respectivement de 5 et 30 minutes, et pour l'EME focal avec trouble de conscience, ils sont de 10 et 60 minutes. Mais dans de nombreux cas, ces délais ne sont pas encore connus. Les recherches médicales futures sont censées les déterminer, et les intégrer dans cette définition sans en changer le concept.

b) Chaque EME est classé selon quatre axes : présentation clinique, étiologie, tracé EEG, et âge. Cette classification est censée donner un cadre pour adapter le diagnostic clinique, les investigations et l'approche thérapeutique à chaque patient. Cette classification est sans doute trop complexe pour être applicable dans le contexte de l'urgence, mais elle constitue une approche nouvelle et ouverte de l'EME, qui reste à valider dans les années à venir.

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

3. Épidémiologie

L'évaluation de l'incidence des EME se heurte à plusieurs difficultés : qualité du recueil prospectif, problème de définitions communes, type de populations concernées... .

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

L'incidence des EME dans les études prospectives est estimée entre 10/100 000 (études suisse et italienne en 2000 et 2003 [11,12], et 41/100 000 (étude nord-américaine) [13]. Les différences de chiffres s'expliquent principalement par deux facteurs : a) les populations concernées, puisque les études américaines incluent une grande part de population immigrée qui accède peu aux soins, alors que les systèmes de soins européens semblent mieux couvrir l'ensemble des habitants ; b) l'inclusion des comas post-anoxiques, dans les travaux américains mais pas dans les travaux européens. L'ensemble des études épidémiologiques retrouve des pics d'incidence chez le jeune enfant (moins de trois ans) et chez le sujet de plus

de 60 ans, une prédominance masculine (60 %), et une proportion de terrain épileptique connu de 40 à 50 % [4]. Les types de crises sont majoritairement partiels (2/3 à 3/4 des cas).

En France, une étude menée sur 18 centres, a répertorié 248 patients en EME, dont 77 % en préhospitalier [14]. Les patients de moins de 18 ans et les comas post-anoxiques étaient exclus. Le ratio hommes/femmes était de 60/40. L'âge médian était de 53 ans (écarts interquartiles 42 à 64 ans). La moitié des patients étaient connus épileptiques, et 20 % avaient déjà présenté un EME. Le délai médian avant prise en charge était de 40 (5 à 80) minutes, et la durée totale médiane de 85 (48 à 180) minutes. Vingt pour cent des patients évoluaient vers un EMER, et 13 % vers un EME larvé. Une grande majorité des patients était ventilée (85 %), pour une durée de 3 (2 à 6) jours. Il s'agit de la seule étude prospective qui ait rapporté l'épidémiologie des EME en France, ainsi que leur pronostic et les facteurs qui le déterminent.

4. Diagnostic

4.1. Diagnostic clinique

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

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

En dehors des EMENC « vieilliss », les EMENC peuvent également résulter d'une activité infra-clinique chez des patients de neuroréanimation hospitalisés pour d'autres causes qu'un EME. Ainsi de plus en plus de travaux ont montré que l'EEG continu en réanimation détectait de

nombreuses crises comitiales infra-cliniques voire des EME, dans les situations d'agression cérébrales aiguës, comme le traumatisme crânien, l'hémorragie méningée, ou les AVC [16]. Dans toutes ces situations, la survenue d'une activité comitiale est évaluée à 20 % des cas environ, dont la moitié est non convulsive, malgré la prophylaxie par phénytoïne [17].

4.2. Diagnostics différentiels

En dehors des frissons, des secousses myocloniques, et des dystonies généralisées, qui se reconnaissent le plus souvent facilement, la principale confusion diagnostique peut intervenir avec l'« état de mal non épileptique d'origine psychogène ». On ne parle plus de « pseudo-état de mal épileptique », car il s'agit d'un authentique état de mal, même s'il n'y a pas de composante épileptique. Dans ce cas, la conscience persiste pendant les crises. Les éléments en faveur de l'origine psychogène des mouvements anormaux sont rappelés dans le **tableau 2** [18,19]. On insistera particulièrement sur le contexte : femmes jeunes dans 70 % des cas, « ambiance psychiatrique » (hystérie, retard mental...), facteur déclenchant (stress), ainsi que sur la résistance à l'ouverture des yeux. En effet lors d'une crise épileptique, les yeux sont ouverts et les globes réversés vers le bas et non vers le haut. Ce syndrome pourrait être relativement fréquent, puisqu'il représenterait environ 20 % des cas de patients adressés pour convulsions [18], pouvant même conduire à une intubation abusive, comme cela a par exemple été le cas pour 4 patients (sur 6 états de mal non convulsifs) dans une étude sur 26 patients adressés pour EME réfractaires [20]. Il faut aussi connaître la coexistence possible entre ce type de syndrome et une épilepsie authentique (environ 10 %) : l'efficacité du traitement supprime le bénéfice secondaire [21]. Il est donc essentiel de révoquer ce diagnostic avant d'intuber un patient en EMER, d'autant que par définition il ne répond pas au traitement antiépileptique (TAE). Un dosage des CPK sériques a été proposé pour différencier un EME d'un état de mal non épileptique, avec un seuil discriminant autour de 100 UI/l [22]. Néanmoins le délai minimum de 3 heures avant son élévation ne rend cette méthode utile qu'à posteriori.

- Présence de témoins - <u>Fermeture des yeux (Se 96%, Sp 98%)</u>, résistance à l'ouverture des yeux, évitement du regard lors de la rotation de la tête - Mouvements amples, désorganisés, exubérants, sans systématisation neurologique, trop réguliers, touchant le tronc - Absence de phase tonique - Contact possible avec le patient, réponse aux ordres simples - Absence de désaturation artérielle pendant les crises - Absence de traumatisme, de chute de langue, de perte d'urine - Pleurs en fin de crise - Absence de confusion post critique - Bonne tolérance des doses élevées de BZD
--

Tableau 2 : Éléments en faveur de l'origine psychogène des mouvements anormaux. D'après [18,19]

Le tableau d'état de mal myoclonique avec altération de la conscience peut aussi se voir en cas d'encéphalopathie post-anoxique, qui traduit une souffrance cérébrale diffuse non spécifique touchant le cortex et les noyaux gris centraux, le plus souvent en l'absence d'activité électrique épileptiforme [4]. Les myoclonies sont typiquement à prédominance axiale et ne répondent pas au TAE. L'EEG peut montrer des pointes, mais non rythmiques, ce qui élimine l'épilepsie. Toutefois, dans moins de 10 % des cas, les comas post-anoxiques présentent une réelle activité épileptique. Le diagnostic repose alors sur la simultanéité des clonies et des paroxysmes électriques sur la vidéoEEG, sachant que le plus souvent, en cas d'encéphalopathie non spécifique, les deux phénomènes coexistent, mais de façon indépendante [19]. Les benzodiazépines peuvent parfois faire disparaître les myoclonies et les pointes EEG en cas d'encéphalopathie post-anoxique. Leur injection ne constitue donc pas un test thérapeutique discriminant.

En réanimation, s'il peut exister des EME infra-cliniques, tout mouvement anormal n'est, à contrario, pas forcément de l'épilepsie. Un enregistrement vidéo couplé à l'EEG en réanimation polyvalente (31 % de patients souffrant de pathologies neurologiques) n'a diagnostiqué une épilepsie que dans 14 cas sur 52 (27 %), dont une seule crise tonico-clonique généralisée [23]. Les autres mouvements anormaux étaient des trémulations (23 %, frissons essentiellement), des secousses myocloniques (13 %), des mouvements « semi-dirigés » lents des jambes ou du tronc (13 %, manifestations le plus souvent d'inconfort), ou

divers mouvements isolés. La fréquence relative des mouvements épileptiques était sous-estimée par le fait que la vidéo-EEG n'était réalisée lorsque les mouvements n'étaient pas typiques d'épilepsie.

4.3. Electro-encéphalogramme (EEG)

Le RFE français précise clairement les critères électriques d'activité épileptique et montre quelques tracés typiques [24]. L'activité électrique physiologique de fond est schématiquement constituée de rythmes de fréquences entre 7 et 13 Hz, dits « dans la bande alpha », avec des rythmes plus sinusoïdaux qui apparaissent dans les territoires occipitaux en cas de fermeture des yeux (« rythme alpha » proprement dit). Il doit en outre apparaître une modification de ces tracés en cas de stimulation du patient, sonore ou douloureuse (tracé « réactif »). La crise comitiale se traduit électriquement par l'apparition de figures paroxystiques, sur un rythme de fond le plus souvent perturbé. Ces figures peuvent être soit « spécifiques » : pointes, suivies ou non d'ondes (« pointes-ondes »), ou en salves (« poly-pointes »), soit non spécifiques (activité ample de basse fréquence le plus souvent) [24]. Dans tous les cas, l'on ne parle d'épilepsie que si ces figures apparaissent en décharges dites « rythmiques », c'est-à-dire sans retour au rythme de fond entre elles, par opposition aux décharges dites « périodiques » dont les figures paroxystiques sont séparées par des retour au rythme de fond. Ces anomalies sont le plus souvent stéréotypées chez un même patient, simultanées avec les manifestations cliniques. Typiquement, elles cèdent après injection de benzodiazépine. Il peut également persister des figures épileptiques sporadiques, ce qui constitue un argument en faveur du diagnostic d'épilepsie, mais l'absence de caractère rythmique signe l'arrêt des crises.

Tout comme pour la description clinique, il existe des aspects qui peuvent prêter à confusion. Les décharges périodiques (PD : *periodic discharges*) peuvent être latéralisée (LPDs, anciennement appelées « PLEDs » pour *lateralized periodic epileptiform discharges*), généralisées (GPDs) ou bilatérales indépendantes (BIPDs), selon la nouvelle nomenclature de l'*American clinical neurophysiology society* [25]. Tout comme l'activité rythmique delta (RDA), elles représentent des activités « épileptiformes » qui ne constituent pas à proprement parler de l'épilepsie, même si elles lui sont fréquemment associées, en particulier chez les patients de réanimation [26]. Les BIPDs et les GPEDs sont principalement retrouvés dans les encéphalopathies post-anoxiques [24]. Les LPDs sont plus fréquentes après une encéphalite herpétique ou un AVC. Ces figures ne sont pas réversibles après injection de benzodiazépine, mais peuvent s'associer à d'authentiques figures épileptiques, qui elles le seront.

Les ondes triphasiques (« GPDs avec morphologie triphasique ») sont des ondes delta larges et amples, encochées, à 2Hz, qui sont rencontrées dans les encéphalopathies métaboliques

(insuffisance rénale, hyperammoniémie, hyponatrémie...), toxiques (valproate, céfépime...), ou spongiformes [24]. Elles surviennent également fréquemment, de façon sporadique, sur des tracés de souffrance neurologique non spécifique en réanimation. Cliniquement, elles s'associent souvent à un trouble de conscience avec ou sans myoclonies.

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

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

L'intérêt de l'EEG réside dans le diagnostic positif (EMENC), le diagnostic différentiel (crises non épileptiques, encéphalopathie post-anoxique ou métabolique), le diagnostic étiologique (encéphalite herpétique...), la surveillance (efficacité du traitement, niveau de sédation...), voire l'évaluation du pronostic (LPDs, bouffées-suppressions...). Il doit idéalement être systématiquement couplé à un enregistrement vidéo et être disponible 24h/24. Toutefois sa réalisation ne doit pas retarder la prise en charge d'un EME lorsque celui-ci est évident. Le RFE français précise que tout patient hospitalisé pour EME doit pouvoir bénéficier d'un EEG le plus tôt possible [4]. Dans l'étude multicentrique française de 2010, 77 % des patients en bénéficiaient [14].

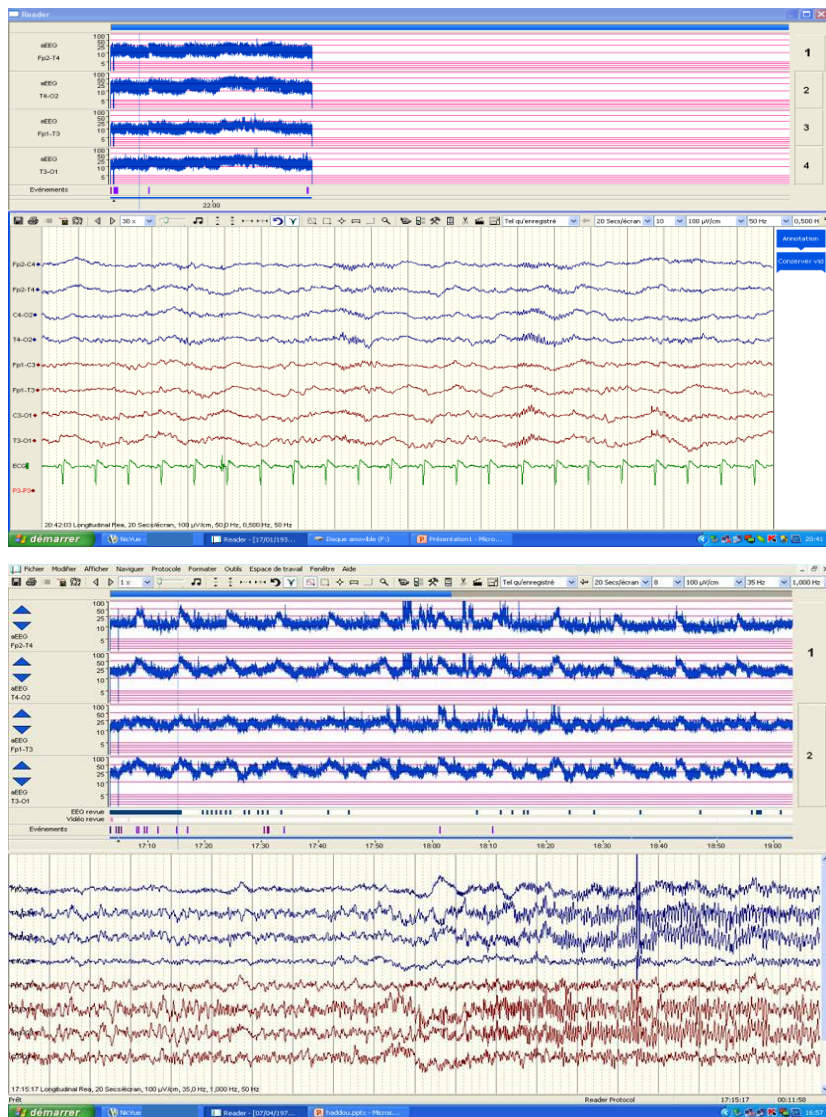


Figure 1.- Exemples de tracés tirés de monitorages par EEG continu en réanimation.
En haut : tracé normal, patient somnolent. En bas : début de crise d'épilepsie.

5. Démarche étiologique

5.1. Étiologies des états de mal épileptiques

Il existe de nombreuses séries rapportant les causes d'EME. Environ la moitié des cas surviennent chez l'épileptique connu, et l'autre moitié est des EME inauguraux. Le **tableau 3** reprend les principales causes d'EME chez l'adulte et chez l'enfant. Le point important n'est pas leurs fréquences respectives, qui restent globalement comparables selon les études, mais le fait que plusieurs étiologies peuvent coexister et se potentialiser. On citera par exemple le piège classique du traumatisme crânien passé inaperçu chez un patient éthylique épileptique connu. La recherche étiologique est donc essentielle, afin de ne pas pérenniser un facteur favorisant proépileptogène, mais elle ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique [4].

D'une manière générale, chez le patient épileptique la première cause d'EME est le sous-dosage en médicament antiépileptique (MAE) (non observance, modification de traitement, interaction médicamenteuse...), l'intoxication ou le sevrage alcoolique, la prescription de médicaments proconvulsivants, et les infections intercurrentes. En l'absence de facteur déclenchant évident ou en cas de modification des types de crises, la démarche diagnostique doit être celle de l'EME inaugural.

En cas d'EME inaugural, les principales causes sont les AVC (à la phase aiguë ou séquellaire), les troubles métaboliques, puis les tumeurs et les infections. Après 60 ans, la principale cause est l'AVC à sa phase aiguë (ischémique, hémorragique, hémorragie méningée, thrombophlébite cérébrale).

Un outil d'aide à la démarche étiologique a été proposé et validé par les équipes de Lausanne et de Boston : le « Status Epilepticus Etiology Identification Tool » (SEIT), guide le clinicien pas à pas lors de la prise en charge initiale de l'EME, avec une concordance de diagnostic final de 89 % [27].

Chez l'enfant, les convulsions hyperthermiques représentent plus de la moitié des cas, suivies des lésions cérébrales chroniques et des sous-dosages de MAE [28]. Une crise convulsive hyperthermique se transforme en EME hyperthermique dans 5 % des cas [29]. Chez le nourrisson de moins de 6 mois, les principales causes à rechercher sont l'hyponatrémie et les infections.

Etiologies chez l'adulte	De Lorenzo, Neurology 1996	Legriel, ICM 2010
Sous-dosage de médicaments antiépileptiques	34 %	17 %
séquelle lésion cérébrale (AVC 80 % cas)	24 %	19 %
AVC < 7 jours (AIC, HIP, thrombophlébite cérébrale)	22 %	
Troubles métaboliques	15 %	14 %
Sevrage ou intoxication alcoolique aiguë	13 %	18 %
Tumeur cérébrale (primitive ou secondaire)	7 %	8 %
Infection hors SNC	7 %	
Méningites, encéphalites	3 %	8 %
Traumatisme crânien	3 %	3 %
Médicament (intolérance, surdosage, sevrage), toxique	3 %	5 %
Indéterminée	3 à 10 %	17 %

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

Etiologies chez le nouveau-né	Fréquence relative
Encéphalopathie ischémique hypoxique	43 %
Hémorragie cérébrale	33 %
Désordres métaboliques	13 %
Infections	8 %
Malformations cérébrales	6 %

Tableau 3.- Principales causes des EME chez l'adulte, l'enfant et le nouveau-né. D'après [13,14,30,31].

Le NORSE (New Onset Refractory Status Epilepticus) est une forme d'EMER récemment décrite, caractérisée par l'absence de cause retrouvée après la première démarche étiologique, soit après un ou deux jours [32]. Dans la principale série publiée (130 cas), il existait deux pics d'incidence : 28 et 65 ans, et une prédominance féminine (64 %). Les causes étaient cryptogéniques (52 %), maladie autoimmune non néoplasique (19 %), syndrome paranéoplasique (18 %). Une encéphalite à anticorps anti-NMDA était retrouvée dans 25 % des cas hors cryptogénique. Il s'agit de formes particulièrement difficiles à traiter (77 % d'AG, nombre médian de MAE : 5), et de mauvais pronostic (22 % de mortalité, 39 % de mRS >3, 37 % d'épilepsie tardive chez les survivants) [32].

5.2. Bilan paraclinique

Les troubles métaboliques (hyponatrémie, hypoglycémie, hypocalcémie) doivent être recherchés en priorité [28]. Une recherche de toxiques sera associée en fonction du contexte. Chez le patient épileptique connu, ces examens n'ont pas d'intérêt. En revanche des crises successives feront pratiquer des dosages plasmatiques des molécules constituant son traitement habituel, afin d'adapter ce dernier, ou de détecter une mauvaise observance thérapeutique.

Une fois le patient stabilisé, l'imagerie cérébrale doit être envisagée. Les recommandations françaises et américaines recommandent une utilisation large de l'imagerie, et peuvent être résumées de la façon suivante [4] :

- le scanner doit d'abord être réalisé sans injection de produit de contraste. En fonction du résultat, une injection vasculaire, une IRM, voire une artériographie cérébrale seront discutées (AVC, tumeur...) ;
- l'imagerie est urgente, que la crise soit inaugurale ou récurrente, en cas de nouveau déficit focal, de crise initiale partielle, de traumatisme récent, de fièvre, d'antécédent de cancer, de traitement anticoagulant, ou d'immunodépression (SIDA, corticothérapie...). Le scanner est également urgent en cas de 1^{ère} crise chez un patient de plus de 40 ans (probabilité plus élevée de tumeur, et d'AVC si plus de 60 ans), en cas de diagnostic incertain, ou en cas de crises récurrentes, si le type ou la durée des crises a changé, ou si la confusion postcritique s'est majorée ;
- il n'y a pas d'indication de scanner en urgence en cas de convulsion hyperthermique typique ou de crise simple chez un patient épileptique ;
- Dans la mesure du possible, une IRM est préférable au scanner [28].

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

La ponction lombaire (PL) à la recherche d'une méningite est indiquée en cas de fièvre, d'immunodépression, ou de recherche étiologique négative [4]. Il faut connaître la possibilité d'une pléiocytose modérée du LCR, dans 15 à 20 % des EME, en l'absence d'infection ou de traumatisme. Toutefois, même si la méningite est un diagnostic rare chez un patient pris en charge pour EME, en cas de pléiocytose ou si la PL n'est pas immédiatement réalisable alors qu'une fièvre est présente, il est recommandé de débiter immédiatement un traitement antibiotique probabiliste et de l'acyclovir [4;33]. Dans l'étude de Legriel et al. [14], une PL était réalisée dans 53 % des cas.

Chez l'enfant avec des convulsions hyperthermique, la PL est nécessaire en cas d'EME, mais pas en cas de crises isolées [34]. En effet, une méningite bactérienne a été retrouvée chez 12 % d'entre eux, versus 1,2 % en cas de crise isolée [30].

Chez l'enfant encore, une hypocalcémie ou une hypomagnésémie profondes doivent être évoquées et corrigées après dosage plasmatique [34]. Chez le nourrisson, en l'absence de cause évidente, de la pyridoxine doit être injectée, en milieu de réanimation, sous monitoring EEG [34].

6. Traitement de l'EME

Pour limiter les lésions cérébrales, les crises doivent cesser le plus rapidement possible et ne pas récidiver. Il est primordial d'entreprendre rapidement un traitement « agressif » puisque l'on sait que la décompensation métabolique cérébrale survient après 1/2 heure d'activité comitiale, et que plus la crise dure plus le risque d'EME réfractaire et d'épilepsie chronique augmente [1].

Ce traitement fait l'objet de nombreuses recommandations de sociétés savantes, qui reposent de plus en plus sur des études de grande ampleur comparant les molécules disponibles. Ces recommandations ont toutes en commun d'établir un algorithme thérapeutique prédéterminé, qui comprendra un traitement de première intention à base de benzodiazépine, un traitement de deuxième intention, et le traitement d'un EMER.

6.1. Molécules disponibles

Les MAE répondent à plusieurs mécanismes d'action différents : schématiquement, les benzodiazépines et les barbituriques entraînent une hyperpolarisation neuronale post-synaptique par stimulation des récepteurs GABA_A, alors que la phénytoïne, le valproate de sodium et la lamotrigine sont des stabilisateurs de membrane par blocage des canaux sodiques. Toutes ces molécules sont lipophiles, ce qui facilite leur passage à travers la barrière hématoencéphalique, mais ce qui augmente aussi leur accumulation dans les compartiments périphériques (tissu adipeux...). Le **tableau 4** résume les principales propriétés pharmacologiques des MAE disponibles. Celles-ci ont été bien détaillées dans un chapitre spécifique du RFE français de 2009 [35].

Benzodiazépines

L'efficacité des benzodiazépines en première intention dans le traitement de l'EME est le domaine qui a fait l'objet du plus d'études cliniques de haut niveau de preuve. Celles-ci sont résumées dans le **Tableau 5**. L'étude de Alldredge et al. [36] a été la première (et la seule) à montrer l'efficacité des benzodiazépines par rapport au placebo, de façon randomisée double aveugle, en terme de rapidité de contrôle de l'activité épileptique. Il est en outre intéressant d'observer que les complications respiratoires et cardiovasculaires étaient deux fois plus fréquentes dans le groupe placebo que dans les groupes benzodiazépines [36]. De par sa moindre liposolubilité, le lorazépam présente un volume de distribution plus faible que celui du diazépam, a l'avantage d'une durée d'action supérieure (plus de 12 heures) et d'une accumulation inférieure à celle du diazépam [1]. La dernière métaanalyse cochrane l'a considéré comme plus efficace que le diazépam (RR de persistance des crises de 0,64) [8], et il est habituellement utilisé en première intention aux États-Unis [37]. Toutefois, sa

supériorité par rapport au diazépam a été remise en cause chez l'enfant [38]. En France le lorazépam n'a pas l'AMM dans cette indication, et sa forme IV n'est pas disponible. En revanche, l'on utilise souvent le clonazépam (Rivotril®), car sa durée d'action est plus longue que celle du diazépam (6-8 h vs 15-30 min). Cette molécule était absente de la littérature médicale internationale depuis les années 80, jusqu'à ce qu'elle fasse récemment l'objet d'un travail rétrospectif multicentrique sur 177 patients [39]. Dans ce travail, le risque d'EMER était 6 fois plus élevé en cas d'utilisation de lorazépam que de clonazépam, mais la dose initiale de lorazépam était très souvent considérée comme sous-dosée. Seulement 13 % des patients avaient reçu du midazolam, également très souvent considéré comme sous-dosé, ce qui ne permettait pas de le comparer efficacement aux autres benzodiazépines. Plus récemment encore, le clonazépam a été étudié dans un essai français de grande ampleur, mais dont l'objectif principal n'était pas de valider son utilisation [40].

Étude	Comparaison			Objectif primaire	n	Efficacité / conclusion
Leppik, JAMA 1983 [41]	LZP IV / DZP IV			Cessation crises	81 adultes	LZP : 89 % DZP : 76 % (NS)
Chamberlain, Pediatr Emerg Care 1997 [42]	MDZ IM / DZP IV			Taux et délai de cessation des crises	24 enfants	Efficacité identique, mais MDZ IM plus rapide que DZP IV (8 vs 11 min)
Allredge, N Engl J Med 2001 [36]	DZP IV	LZP IV	plac	Cessation des crises à l'arrivée à l'hôpital	205 adultes extra-hospitalier	LZP : 59 % DZP : 43 % (NS) Placébo : 21 % (p>0,01) et double les complications respi et C/V
Mc Intyre, Lancet 2005 [43]	MDZ buccal / DZP rectal			Cessation crises	219 enfants	MDZ buc : 56 %, en 8 min DZP IR : 27 %, en 15 min
Silbergleit, N Engl J Med 2012 [44]	MDZ IM / LZP IV			Cessation des crises à l'arrivée à l'hôpital	893 adultes et enfants (16 %)	MDZ IM : 73 % LZP IV : 63 % (NS) Utilisation du MDZ + rapide
Chamberlain, JAMA 2014 [38]	LZP IV / DZP IV			Cessation crises	273 enfants	LZP IV : 73 % DZP IV : 72 % (NS) Intubation : 18 et 16 % (NS)
Momen, Eur J Paediatr Neurol 2015 [45]	MDZ IM / DZP IR			Cessation crises	100 enfants	MDZ IM : 96 % DZP IV : 94 % (NS) Traitement MDZ + rapide

Tableau 5.- Etudes prospectives randomisées comparant les benzodiazépines dans le traitement de l'EME

Le midazolam est intéressant de par son très faible délai d'action (< 1min). De nombreuses séries rétrospectives puis prospectives ont fait état de son efficacité dans le traitement des crises épileptiques ou de l'EME, depuis presque trente ans, que ce soit par administration intraveineuse (0,15 à 0,2 mg/kg en bolus, puis perfusion continue de 1 à 5 µg/kg/min) ou intramusculaire, chez l'adulte ou chez l'enfant [44,45].

Les propriétés pharmacocinétiques du midazolam permettent également son administration par voie intranasale ou sublinguale (0,3-0,5 mg/kg), avec un effet mesurable sur l'EEG dans les 5 à 10 minutes suivantes [46], et une efficacité au moins équivalente à celle du diazépam intrarectal [43] ou intraveineux [47]. Une métaanalyse, regroupant 6 études (774 patients) a

conclu à la supériorité du midazolam sur le diazépam quant à la fréquence et la rapidité de cessation des crises, quelle que soit la voie (IV ou rectale) [47].

Plus récemment, l'étude RAMPART a également montré de façon randomisée en double aveugle que le MDZ IM n'était pas inférieur à la benzodiazépine de référence, c'est à dire le lorazépam IV, avec une utilisation plus rapide en pratique [44]. Dans toutes ces études, les complications respiratoires sont aussi fréquentes avec ces deux benzodiazépines. Ainsi, le midazolam est-il actuellement recommandé non seulement en intrabuccal par les proches d'un enfant qui crise [6], mais il devient également l'une des benzodiazépines de référence, en administration IM, au même titre que le lorazépam et le diazépam IV dans les recommandations nord-américaines récentes [2].

Il a été décrit l'installation précoce d'une résistance aux benzodiazépines au cours de l'EME, secondaire à l'internalisation des récepteurs GABA_A et la surexpression des récepteurs NMDA post-synaptiques (notion de « plasticité fonctionnelle » des récepteurs) [48]. Ces phénomènes interviendraient d'ailleurs dans la pérennisation d'une crise d'épilepsie, qui devient alors un état de mal [48].

Phénytoïne et fosphénytoïne

La phénytoïne (Dihydan®) est un stabilisateur de membrane, qui bloque les courants entrants Na⁺ et Ca²⁺ neuronaux. Elle inhibe donc la propagation des potentiels d'action, ce qui explique son efficacité anticomitiale, mais également son effet potentiellement arythmisant. En revanche, elle présente l'avantage d'être peu dépresseur central et respiratoire. Elle est utilisée en première intention en relais des benzodiazépines, ou en deuxième intention, surtout dans l'objectif d'éviter une intubation. Sa forme IV (Dilantin®) doit être administrée à une posologie de 20 mg/kg (jusqu'à 30 mg/kg dans les recommandations américaines) [2;3], et injectée lentement (< 50 mg/min) en raison de sa toxicité veineuse et du risque de nécroses distales parfois sévères (« purple glove syndrome ») [49;50]. La phénytoïne peut entraîner des troubles du rythme et de la conduction (allongement du QT) ou une dépression cardiovasculaire, qui doivent alors faire ralentir ou stopper sa perfusion [2;3]. Un relais par voie orale ou entérale est habituellement réalisé à la dose de 100 mg trois fois par jour chez l'adulte, ou de 3-8 mg/kg/j chez l'enfant. En raison de sa faible marge thérapeutique et de la variabilité interindividuelle de son métabolisme, la surveillance de la concentration plasmatique est recommandée, bien que cette dernière soit mal corrélée à l'efficacité clinique [1].

La fosphénytoïne (Prodilantin®) est une forme hydrosoluble, qui contrairement à la phénytoïne ne contient pas de propylène-glycol ni d'éthanol, et dont le pH est à 9 au lieu de

12. Ceci améliore la compatibilité avec les autres traitements, autorise l'administration par voie IM, et réduit la toxicité veineuse, permettant une injection IV plus rapide [4]. Toutefois la fosphénytoïne étant convertie en phénytoïne en 8 à 15 minutes, le délai d'action est comparable à celui de la phénytoïne. Les effets secondaires cardio-vasculaires sont également réduits avec la fosphénytoïne [2,50], mais elle reste un inducteur enzymatique puissant. Bien que la supériorité d'efficacité de la fosphénytoïne sur la phénytoïne n'ait pas été démontrée, et que la justification de son surcoût par la diminution des effets secondaires reste débattue, sa meilleure tolérance la fait actuellement préférer à la phénytoïne (niveau B dans les recommandations nord-américaines) [2,50].

Phénobarbital

Le phénobarbital (Gardénal®) est l'un des anticonvulsivants les plus anciens. C'est un barbiturique de cinétique lente. Son délai d'action d'environ 20 minutes en fait plutôt un traitement de deuxième intention. Son efficacité est estimée à 45-60 % des cas [15]. Un relais par voie sous-cutanée ou entérale doit être débuté dès que possible. Ses effets déprimeurs cardio-vasculaire et sédatif sont modérés, comparables à ceux des benzodiazépines [2,15].

Valproate de sodium

Le valproate de sodium (Dépakine®) par voie injectable a fait l'objet de nombreuses publications depuis une dizaine d'années dans le traitement de l'EME. Il entraîne peu de troubles de la conscience. Ses effets indésirables sont dominés par son hépatotoxicité, traduite le plus souvent par une élévation isolée des transaminases qui se corrige à l'arrêt du traitement [51] ; mais des comas mortels avec hyperammoniémie et hyperlactatémie sont possibles, le plus souvent sans hépatite, par déficit secondaire en carnitine [52]. Des troubles de l'hémostase peuvent aussi survenir, par thrombopénie ou par inhibition de la production hépatique du facteur XIII. Un contrôle de la concentration plasmatique doit donc être réalisé après 24 h de traitement. Son efficacité a été rapportée chez l'homme jusqu'à 80 % des cas dans l'EME, avec une bonne tolérance hémodynamique [53-55]. Cette efficacité et la bonne tolérance du valproate ont été aussi retrouvées chez l'enfant [55-57]. Toutefois, en dessous de 2 ans, son hépatotoxicité est potentiellement supérieure, notamment en cas de pathologie métabolique ou mitochondriale [3].

Le valproate a été comparé à la phénytoïne, au diazépam ou au phénobarbital, dans au moins six études randomisées (sans aveugle), avec efficacité jugée sur un EEG, chez l'adulte et chez l'enfant [53-58]. Dans tous ces travaux, il s'est montré au moins aussi efficace que le

médicament de comparaison, et la plupart du temps avec moins d'effets secondaires. Le valproate est actuellement recommandé en 2^e ligne par les recommandations nord-américaines, à la dose de 40 mg/kg (niveau B) [2,3].

Lévétiracétam

Le lévétiracétam (Keppra®) a fait lui aussi l'objet de très nombreuses publications, en particulier depuis 2008-2009. Ses mécanismes d'action restent mal connus et sont probablement multiples, mais ils aboutiraient principalement à une diminution de la libération de neurotransmetteurs (en particulier glutamate) par différents biais : inhibition présynaptique, effet sur les canaux calciques, fixation sur les vésicules présynaptiques (protéine SV2A) [35;59]. Ce mode d'action entièrement différent de celui des autres MAE en fait un traitement complémentaire de choix en cas d'EME [59]. Sa biodisponibilité par voie orale est complète et son volume de distribution est moyen (0,5 à 0,7 l/kg). Sa demi-vie varie de 4 heures chez l'enfant à 10 heures chez le sujet âgé [35]. Son élimination est principalement rénale. Sa bonne tolérance IV permet d'administrer de fortes doses (jusqu'à 4500 mg en bolus chez l'adulte [2]), avec des hauts débits d'administration [60]. Ses effets secondaires concernent surtout le traitement oral chronique (sédation modérée, vertiges, irritation), mais des troubles psychiatriques ont été décrits en traitement aigu [61].

Dans une étude vétérinaire randomisée en double aveugle chez le chien, le lévétiracétam IV a montré une efficacité de 56 % versus 10 % pour le placebo, en 2^e intention après le diazépam [62].

Les premiers travaux cliniques évaluant le lévétiracétam dans l'EME concluaient à une efficacité correcte dans les EME focaux, mais plus faible dans l'EMEC, ce qui était attribué à sa lenteur de pénétration intracérébrale [63]. Mais ceux-ci étaient rétrospectifs, incluaient moins de 40 patients, avec des indications très hétérogènes (peu d'EMEC), des doses variables (jusque 9000 mg/j) [64], et des associations aux autres MAE très diverses.

Le premier travail de grande ampleur a été celui de Alvarez et al. [65], qui comparait rétrospectivement le lévétiracétam au valproate et à la phénytoïne, en traitement de 2^e ligne (après échec du clonazépam ou du lorazépam) sur 187 épisodes d'EME généraux. Le valproate était significativement plus efficace que le lévétiracétam (75 % de contrôle de l'EME, versus 52 %), avec un OR de 2,7 de chances de succès, mais le devenir à la sortie était équivalent. La phénytoïne était efficace dans 59 % des cas (NS avec le valproate).

Le lévétiracétam a ensuite été évalué en traitement de première ligne dans deux études randomisées. Dans le travail de Misra et al. [66], le lévétiracétam a été comparé au lorazépam chez 79 patients atteints d'EME généralisés (dont 6 larvés). Soixante seize pourcent des EME

étaient contrôlés dans les 10 minutes après l'injection dans chaque groupe. Respectivement 79 et 68 % ne récidivaient pas à 24 heures (NS), mais davantage de patients étaient intubés dans le groupe lorazépam.

Enfin, dans l'étude française « SAMUKeppra », c'est l'intérêt du lévétiracétam (2,5 g en IV de 5 minutes) en adjonction au clonazépam en traitement de 1^{ère} ligne en préhospitalier qui a été évalué de manière randomisée en double aveugle sur 136 patients [40]. L'algorithme médicamenteux respectait celui du RFE français de 2009 : clonazépam 1 mg, renouvelable à 5 minutes, avec traitement de 2^e ligne à 15 minutes (fosphénytoïne ou phénobarbital), et anesthésie générale avec intubation à 35 minutes. L'objectif principal était le contrôle des crises à 15 minutes, c'est-à-dire le succès du traitement de 1^{ère} ligne. Celui-ci était de 74 % dans le groupe clonazépam + lévétiracétam versus 84 % dans le groupe clonazépam + placebo (NS). Il n'y avait pas non plus de différence significative sur la rapidité de cessation des crises (3 vs 5 minutes), la nécessité de 2^e injection de clonazépam (42 vs 43 %), la nécessité d'intubation à 35 minutes (14 vs 18 %), la persistance de convulsions à l'arrivée à l'hôpital (1 vs 3 %), le risque de récurrence de crise à l'hôpital (10 vs 19 %), le taux de décès (5 vs 6 %), la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital (respectivement 3 et 10 jours dans les deux groupes), et les effets secondaires. En outre d'être la 1^{ère} randomisée double aveugle concernant le lévétiracétam, cette étude a le mérite de représenter très fidèlement la situation de l'EMEC telle qu'on la connaît en France, avec en particulier la prise en charge préhospitalière par le Samu puis la prise en charge hospitalière. Elle pèse lourdement contre l'utilisation du lévétiracétam de manière systématique en adjonction au clonazépam en 1^{ère} intention. Néanmoins elle ne préjuge pas de son intérêt en 2^e intention en concurrence de la phénytoïne, du valproate ou du phénobarbital. Il faut également souligner qu'elle ne légitime pas formellement l'utilisation du clonazépam par rapport aux autres benzodiazépines en 1^{ère} intention, même si le taux d'efficacité de cette molécule est au même niveau que celui des autres benzodiazépines des études américaines.

Au total les recommandations américaines placent le lévétiracétam en 2^e ligne, au même niveau que la phénytoïne et que le valproate, mais pas en 1^{ère} intention [2;3].

Il faut noter que chez les patients de neuroréanimation, la dose de 500 mg deux fois par jour a été mesurée comme insuffisante en raison d'une clairance majorée par rapport à celle du volontaire sain [67]. Les recommandations américaines recommandent une dose de charge jusqu'à 60 mg/kg (maximum 4500 mg) [2;3].

Chez l'enfant, le lévétiracétam a l'AMM en cas d'âge supérieur à 16 ans depuis 2006, mais de nombreuses études ont montré sa bonne tolérance dès l'âge de quelques mois. La dose de charge en cas d'EME est de 25 à 50 mg/kg [68].

6.2. Stratégie thérapeutique anticomitiale en 1^{ère} intention : « phase du traitement initial » : 5 à 20 premières minutes

Les études prospectives randomisées qui ont comparé les différentes molécules en traitement de 1^{ère} intention de l'EME généralisé sont résumées dans le **tableau 6**.

Etude	Comparaison				type	Efficacité	Conclusions
Shaner, Neurology 1988 [69]	PBT / DZP + PHE				n = 36 adultes pas d'aveugle	Efficacité (25 min) PBT : 100 % DZP+PHE : 72 %	PBT + efficace et plus rapide que DZP+PHE
Treiman, NEJM 1998 [15]	LZP	PBT	DZP + PHE	PHE	n = 570 adultes double aveugle	LZP : 65 % PBT : 58 % DZP + PHE : 56 % PHE : 44 %	- LZP meilleur en 1 ^{ère} intention - EMENC : moins bon pronostic
Misra, Neurology 2006 [54]	VAL / PHE				n = 68 adultes pas d'aveugle	VAL : 66 % - 79 % PHE : 42 % - 25 % (p < 0,05)	VAL > PHE
Gilad, Acta Neurol Scand 2008 [58]	VAL / PHE				n = 79 adulte pas d'aveugle	VAL : 88 % PHE : 88 %	VAL = PHE mais PHE + d'effets secondaires
Sreenath, Eur J Paediatr Neurol 2010 [70]	LZP / DZP + PHE				n = 178 enfants pas d'aveugle	Efficacité de 100 % dans les 2 groupes. Complications NS	LZP = DZP + PHE mais LZP plus simple
Malarimi, Eur J Paediatr Neurol 2012 [57]	VAL / PBT				n = 60 enfants pas d'aveugle	VAL : 90 % PBT : 77 %	VAL + efficace et - d'effets secondaires que PBT
Misra, J Neurol 2012 [66]	LZP / LEV				n = 79 adultes pas d'aveugle	LZP : 76 % LEV : 76 % Récidive à 24h : NS	LZP = LEV, mais + d'IVM et hPA avec LZP
Mundlamuri, Epilepsy Res 2015 [61]	LZP + PHE	LZP + VAL	LZP + LEV		n = 150 adultes pas d'aveugle	LZP + PHE : 68 % LZP + VAL : 68 % LZP + LEV : 78 %	Efficacité et effets secondaires : NS
Navarro, Lancet Neurol 2016 [40]	CLZ + plac / CLZ + LEV				n = 136 adultes double aveugle	CLZ + plac : 84 % CLZ + LEV : 74 %	Pas de bénéfice à ajouter le Lev en 1 ^{ère} intention

Tableau 6.- Études prospectives randomisées comparant différentes classes de MAE dans le traitement de 1^{ère} ligne de l'EME généralisé, hors études incluant des benzodiazépines seules

La célèbre étude Treiman et al. [15], dite « des vétérans », présente un intérêt historique à plusieurs titres. Elle comparait les différentes classes thérapeutiques dans le traitement de l'EME : lorazépam, phénobarbital, diazépam et phénytoïne, versus phénytoïne seule. Elle a montré, sur plus de 500 cas d'EME convulsifs et non convulsifs, une supériorité significative du lorazépam sur la phénytoïne pour faire cesser les crises en première ligne (65 % vs 44 %). L'efficacité des autres traitements comparés deux à deux ne différait pas significativement (58 % pour le phénobarbital et 56 % pour la phénytoïne associée au diazépam). Mais surtout les réponses aux traitements de 1^{ère}, 2^e, et 3^e intention des EME convulsifs étaient respectivement de 56 ; 7 ; et 2,3 % [6], ce qui suggère que la précocité du traitement importe plus que la drogue choisie. D'autre part, les 26 % d'EMENC (présumés être pris en charge plus tardivement) répondaient significativement moins bien au traitement anticomitial quel qu'il soit (entre 8 et 24 % de cessation de crise). Il faut noter que dans cette étude, les patients n'étaient inclus qu'après un EME d'évolution déjà prolongée (respectivement 2,8 et 5,8 h pour les EME avec et sans convulsions), et surtout qu'il y avait une proportion importante d'encéphalopathies post-anoxiques (6 et 38 % respectivement). Enfin, les EMER n'y étaient pas définis comme tels et le nombre de patients intubés n'était pas connu.

La métaanalyse Cochrane de 2014 conclut que le nombre d'études et de patients inclus ne permet pas de conclure quant à une différence en termes de récurrence des crises, ni en termes d'effets secondaires entre les différentes molécules [8].

Au vu de ces travaux, associés à tous ceux sur les benzodiazépines (tableau 5), qui montrent la rapidité d'action et la bonne tolérance de ces dernières, les nombreux algorithmes thérapeutiques recommandés par les sociétés savantes s'accordent pour les placer en 1^{ère} ligne (par voie IV ou à défaut par voie IM, rectale, ou nasale), avec possibilité d'une réinjection après 5 à 10 minutes en cas d'échec [2;3;4;7].

Les deux dernières études [40,61] montrent qu'il n'y a probablement pas de bénéfice à ajouter d'emblée une 2^e molécule systématique pour contrôler l'EME.

En France, le lorazépam n'étant pas disponible, la benzodiazépine de 1^{ère} ligne est généralement le clonazépam, mais le diazépam est également possible dans les RFE de 2009 [4]. De même, le midazolam IM est actuellement considéré comme une alternative légitime par les recommandations américaines [2,3,8].

Après le contrôle de l'EME, il est recommandé d'effectuer précocement un relais par une benzodiazépine de longue durée d'action (clobazam ou clonazépam), afin d'éviter un sevrage

[4]. De plus, pour les raisons pharmacodynamiques (internalisation des récepteurs GABA), ajoutées aux propriétés pharmacocinétiques des benzodiazépines (redistribution dans les tissus adipeux, accumulation en cas d'administration prolongée), un relais par une autre classe thérapeutique est toujours recommandé pour prévenir les récurrences : phénytoïne, phénobarbital, lévétiracétam ou valproate [2;4].

6.3. Stratégie thérapeutique anti-comitiale en 2^e intention : « phase du traitement de 2^e ligne » : 20 à 40 minutes après le début des crises

Trois études ont comparé spécifiquement deux différentes molécules dans le traitement de 2^e ligne (**tableau 7**). Une quatrième a comparé trois MAE (cf. chapitre lévétiracétam) [65]. Dans ces travaux à faible niveau de preuve, le valproate paraissait aussi efficace, voire légèrement plus que le lévétiracétam et que la phénytoïne, mais sans effet sur le pronostic à la sortie.

Etude	n	Patients	MAE	Taux succès	Effets secondaires
Misra, Neurology 2006 [54]	68	EMEC (1 ^{ère} & 2 ^e ligne)	valproate	66 % - 79 %	
			phénytoïne	42 % - 25 % (p < 0,05)	
Agarwal, Seizure 2007 [55]	100	EME 2 ^e ligne adultes + enfants	Valproate	88 %	
			Phénytoïne	84 % (NS)	
Chen, Eur J Neurol 2011 [53]	66	EME 2 ^e ligne	Valproate bolus	50 % - 3 h	aucun
			Diazépam IVSE	56 % - 13 min	IVM : 5,5 % hPA : 5,5 %

Tableau 7.- Études prospectives randomisées (sans aveugle) comparant différentes classes de MAE dans le traitement de 2^e ligne de l'EME généralisé.

Les recommandations américaines récentes placent ces trois molécules en traitement de 2^e ligne sans préciser de préférence entre elles [2;3]. La fosphénytoïne est préférée à la phénytoïne, et le phénobarbital est placé comme alternative, en cas de non-disponibilité de ces trois molécules [2]. Il faut également rappeler les fortes doses en bolus recommandées : 40 mg/kg pour le valproate, 60 mg/kg pour le lévétiracétam [2].

Le schéma thérapeutique des RFE françaises est assez complexe, et sera très probablement modifié lors de la très prochaine édition, au vu des essais thérapeutiques récents [4].

Chez l'enfant, le schéma thérapeutique de 1^{ère} et 2^e ligne est le même. Toutefois, le midazolam par voie buccale ou nasale (0,2 à 0,3 mg/kg), ou IM (0,2 à 0,5 mg/kg), est une alternative recommandable au diazépam IR [4;34]. Il n'y a pas de donnée pour recommander la fosphénytoïne (qui a l'AMM au delà de 5 ans) plutôt que la phénytoïne [4].

Enfin, il est recommandé de mettre en place un protocole de service préétabli sur lequel peut s'appuyer l'équipe soignante [4;7]. Un travail prospectif a ainsi montré que l'application stricte d'un protocole de première ligne permettait de multiplier par 6,8 les chances de résolution de l'EME généralisé [71]. Les recours aux autres MAE et les durées de séjours en réanimation et à l'hôpital étaient également réduits.

7. EME réfractaire

L'EME réfractaire est défini comme un EME ne cédant pas à deux MAE administrés à posologies adaptées [2-4;7]. Il est le plus souvent associé à une atteinte neurologique sous-jacente, en particulier infectieuse [72]. Dans l'étude multicentrique française, 20 % EME devenaient réfractaires [14]. Dans un autre travail prospectif, l'évolution vers un EMER était estimée à 23 % [73]. Les facteurs de risque étaient la sévérité du trouble de la conscience, et l'EME de novo : mais 39 % seulement des EME étaient généralisés [73].

7.1. Principes du traitement de l'EMER

Le RFE français met en garde contre trois écueils : 1. les EMER partiels-complexes ou les absences ne présentent pas le même caractère de gravité immédiate que les EME généralisés et ne justifient à ce titre pas des mêmes traitements radicaux ; 2. il faut bien s'assurer que le patient a déjà reçu un traitement complet de 1^{re} et de 2^e ligne avant de retenir le diagnostic d'EMER ; 3. il est impératif d'éliminer à nouveau les diagnostics différentiels des EME (en particulier l'EME psychogène) avant de retenir le diagnostic d'EMER [4].

Le traitement de l'EME réfractaire généralisé convulsif ou larvé fait classiquement appel à une anesthésie générale (AG) avec un hypnotique qui déprime l'activité électrique corticale, donc l'activité comitiale [2;6]. Une intubation avec ventilation mécanique et une surveillance hémodynamique rapprochée sont nécessaires, avec un recours fréquent aux catécholamines (45 % dans un travail rétrospectif [74]). Les curares à longue demi-vie seront évités dans la mesure du possible afin de ne pas masquer les convulsions [4].

Il existe un débat récent et passionné sur la pertinence et la rapidité avec laquelle l'on doit endormir le patient, en termes de bénéfice sur le pronostic vital et fonctionnel. Certains auteurs militent pour passer rapidement au stade anesthésie et intubation pour limiter la souffrance neuronale et la pharmacorésistance liée aux crises prolongées [37;75], alors que

d'autres suspectent l'anesthésie et les troubles hémodynamique et respiratoires associés de grever le pronostic neurologique [63;74;76]. Le débat sera difficile à trancher car, de façon attendue, l'utilisation de l'anesthésie est statistiquement corrélée au caractère réfractaire de l'EME, et à la détresse vitale [75;76]. En attendant des données scientifiques plus consistantes, il faut certainement ne pas retarder la sédation d'un patient en EMEC, mais au contraire de ne intuber trop vite un patient en EME partiel qui ne présente pas de détresse vitale [2;63].

Il existe également un débat, plus ancien, sur le tracé EEG que l'on doit obtenir, et en particulier sur la nécessité ou non d'atteindre les bouffées-suppressions [3]. Mais plus qu'un type de tracé EEG donné, c'est probablement la cessation persistante des crises cliniques et électriques qui constitue l'objectif thérapeutique [6;77]. Dans un travail rétrospectif de Rossetti et al, le devenir des patients n'était pas corrélé à l'obtention ou non de bouffées-suppressions [78] : la mortalité des EMER était de 6/20 en cas de bouffées-suppressions versus 2/11 en leur absence (NS). De même le retour à l'état clinique de base était respectivement de 5/20 et de 3/11.

Il n'y a pas non plus de donnée scientifique précisant la durée optimale de cette AG, mais l'on admet généralement qu'elle doit être poursuivie 12 à 24 heures [1;4;7] ou 24 à 48 h [3] après l'obtention de l'état clinico-électrique désiré. En cas de récurrence comitiale lors de l'allègement de l'anesthésie, cette dernière doit être réapprofondie, et le traitement anticomitial associé renforcé [1;3].

7.2. Molécules disponibles pour le traitement de l'EME réfractaire

L'hypnotique de référence dans l'EMER est historiquement le thiopental car sa pharmacodynamie est idéale (agoniste GABA_A, antagoniste NMDA), mais sa pharmacocinétique le rend difficile à manier. Le principal inconvénient du thiopental est une accumulation importante dans l'organisme avec une demi-vie contextuelle élevée, d'où un risque de retard de réveil prolongé [1;4]. De plus, les barbituriques sont immunodépresseurs, et leur utilisation prolongée pourrait augmenter le risque d'infections nosocomiales [79].

Deux alternatives au coma barbiturique sont possibles : le midazolam ou le propofol.

La dose de midazolam recommandée est de 0,1 mg/kg en bolus initial, puis de 0,05 mg/kg toutes les 5 minutes jusqu'à résolution des convulsions, puis en perfusion continue de 0,05-0,3 mg/kg/h [4]. Du fait de sa bonne tolérance hémodynamique [80], le midazolam est parfaitement adapté à l'entretien anesthésique, après une induction en séquence rapide avec le propofol ou le thiopental [4]. Les récurrences précoces (dans les 48 heures après l'arrêt du midazolam) sont fréquentes, mais elles ont pu baisser de 64 à 15 % avec l'augmentation de la

dose de 0,2 à 0,4 mg/kg/h, avec une diminution de la mortalité de 62 à 40 % [81]. Les inconvénients du midazolam sont la tachyphylaxie, avec nécessité de majorer les doses après 24-48 heures pour maintenir l'effet anticomitial, ainsi que la demi-vie contextuelle qui s'allonge de façon importante en cas d'administration prolongée, ce qui peut se traduire par un retard de réveil, jusqu'à plusieurs jours [82].

Le propofol agit également sur les récepteurs GABA_A, mais il présente l'avantage de beaucoup moins s'accumuler dans l'organisme que les barbituriques et les benzodiazépines. Son efficacité dans l'EMER varie de 63 à 78 % selon les études [83;84]. Toutefois, son administration prolongée pourrait être à l'origine d'une surmortalité par survenue de syndrome de perfusion de propofol (SPP). En effet, une méta-analyse a rapporté une surmortalité probablement attribuable au propofol sur 22 articles décrivant le traitement de l'EME par cette molécule (dont deux seulement comparatifs, non randomisés) [85]. Dans une série de 31 cas d'EMER traités par propofol, 14 cas de SPP ont été rapportés, dont deux décès par arrêt cardiaque [86]. La posologie du propofol était de 3,4 mg/kg/h pendant presque 4 jours pour les patients qui avaient présenté un SPP, versus 1,8 mg/kg/h pendant 1 jour et demi pour les autres [86]. A contrario, un travail rétrospectif suisse utilisant le propofol (en moyenne 4,8 mg/kg/h pendant 3 jours) en association au clonazépam sur 31 cas d'EMER, n'a pas retrouvé de surmortalité liée au propofol [87]. Une autre équipe n'a rapporté qu'un PPS sur 27 cas d'EMER traités par propofol (à la dose de 216 mg/h pendant 34 heures) [88]. Le seul cas de SPP avait reçu le propofol à la même dose (229 mg/h) mais pendant 107 heures. L'utilisation du propofol dans l'EME doit donc demeurer prudente, et la plus brève possible, dans l'attente d'études et de recommandations complémentaires. L'utilisation du propofol au-delà de 48 heures, surtout à forte dose, impose une surveillance biquotidienne des lactates, triglycérides et enzymes musculaires [4].

7.3. Stratégie thérapeutique de l'EMER

De nombreuses séries ont décrit l'utilisation de ces trois molécules dans l'EMER, mais aucune étude n'a à ce jour formellement montré de supériorité de l'une sur les deux autres. Deux études rétrospectives menées sur de faibles collectifs de patients ont retrouvé une équivalence d'efficacité entre le propofol et le midazolam (64 % vs 67 %, sur 20 patients) [83], ainsi qu'entre le propofol et le pentobarbital (62 % vs 82 %, sur 16 patients) [84]. Toutefois dans ces travaux, les auteurs ont là aussi attiré l'attention sur une tendance à une surmortalité inexpliquée chez les patients traités par propofol : 57 % contre 17 % pour le midazolam dans l'étude de Prasad et al [83] ; 80 % contre 50 % pour le pentobarbital dans

l'étude de Stecker et al [84]. Ces différences n'étaient pas significatives, mais les effectifs étaient très réduits. Une méta-analyse a repris 28 études concernant 193 patients souffrant d'un EMER [89]. La mortalité globale était de 48 %, sans différence significative selon le traitement (pentobarbital, midazolam, ou propofol) ou l'objectif thérapeutique (cessation des convulsions ou suppression de l'activité électrique). Le pentobarbital avait toutefois une meilleure efficacité sur l'interruption des crises à court terme (92 vs 77 %), au prix d'hypotensions artérielles plus importantes. Une seule étude a comparé deux de ces molécules de façon prospective : 14 patients adultes en EMER ont reçu du propofol, versus 9 patients qui ont reçu du thiopental (trois centres suisses) ou du pentobarbital (un centre à Boston) [90]. Les encéphalopathies post-anoxiques étaient exclues, mais 5 patients dans chaque groupe souffraient d'EME partiels complexes. L'objectif primaire qui était le contrôle de l'activité épileptique après 36-48 heures de bouffées-suppressions a été atteint chez 43 % des patients traités par propofol versus 22 % des patients traités par barbituriques (NS), avec des mortalités respectives de 43 % et 34 % (NS). Il n'y avait pas différence en termes d'infections et d'effets hémodynamiques, mais la durée de ventilation mécanique était supérieure dans le groupe barbiturique. Un seul cas de SPP avait été observé malgré de fortes doses de propofol nécessaires à l'obtention des bouffées-suppressions (5 mg/kg/j, 2-10 mg/kg/j). Ce travail ne tranche donc toujours entre les deux molécules, mais souligne la très grande difficulté à faire des études de grande ampleur dans ce domaine, puisque même les plus grandes équipes ne parviennent à inclure en trois ans que le sixième des effectifs prévus. Les auteurs concluent sur la nécessité d'une étude qui inclurait 25 à 30 centres sur plusieurs années.

Le travail de Kowalski et al. [74] sur le traitement de 3^e ligne suggère que l'utilisation de pentobarbital serait un facteur de mauvais pronostic neurologique, alors que l'utilisation de thiopental ne présenterait peut-être pas ce risque [63].

Au total, chez l'adulte, les recommandations américaines ne tranchent pas sur la molécule à privilégier parmi ces trois possibilités [3], même si le midazolam est actuellement souvent préféré en 1^{ère} intention [91], sans doute pour des raisons de sécurité.

Chez l'enfant, les experts recommandent clairement en priorité l'utilisation du midazolam en raison des nombreux effets secondaires du thiopental et du risque élevé de SPP avec le propofol [3;4;34]. Le midazolam paraît assez efficace et sûr [92], mais le risque de récurrence des convulsions semble toutefois plus important avec ce MAE, et le thiopental sera utilisé en cas d'échec [4].

Il est important dans le cadre de l'EMER de débiter précocement le médicament anticonvulsif choisi pour le relais thérapeutique, de façon à garantir des concentrations plasmatiques efficaces au moment de l'interruption de l'anesthésie, et de vérifier celles-ci [3;37]. Le

phénobarbital pourrait avoir son intérêt en traitement de relais du thiopental pour en limiter les effets de sevrage [3].

8. EME super-réfractaire

Il arrive que certains EMER résistent aux anesthésiques, ou tout au moins récidivent à chaque interruption de traitement. Dans un premier travail rétrospectif, Holtkamp et al ont décrit 7 cas sur 17 EMER, et ont proposé le terme d' « état de mal malin » pour ces EME résistant à l'AG pendant au moins 5 jours (délai supposé d'élimination des drogues) [93]. Mais depuis le « third London-Innsbruck Colloquium on status epilepticus », tenu à Oxford en 2011, les experts ont plutôt retenu le terme d'état de mal superréfractaire (EMESR), pour un délai de 24 heures d'AG [94].

Un récent travail rétrospectif rapporte sur 804 patients en EME une incidence de 33 % d'EMER et de 4 % d'EMESR [95]. Les mortalités étaient respectivement de 15, 24 et 38 %. Du point de vue étiologique, il semble qu'il y ait parmi les patients en EMESR une surreprésentation des encéphalites, infectieuses, auto-immunes ou paranéoplasiques [96].

Du point de vue thérapeutique, la prise en charge de ces EMESR est extrêmement mal codifiée. Les échecs des agents anesthésiques, tous principalement voire exclusivement agonistes GABA, sont attribués aux modifications de ces récepteurs, et les experts recommandent donc d'y associer des molécules de mécanismes d'actions différents [93;94]. De nombreuses autres molécules ont été essayées avec plus ou moins de succès (topiramate, lévétiracétam, lacosamide, valproate, lamotrigine, prégabaline, kétamine, agents halogénés, magnésium, pyridoxine, corticoïdes, immunothérapie, paraldéhyde...) [3;76;94]. Ferlisi et Shorvon ont proposé de hiérarchiser ces traitements en 3 paliers (Cf. tableau 8) [97]. Il faut noter que les auteurs recommandent de ne pas accumuler ni de trop changer de MAE, en raison des risques respectifs de toxicité et de sevrage. Les recommandations américaines soulignent l'intérêt particulier récent pour la kétamine et l'hypothermie [3].

Palier 1	<u>Dans tous les cas</u> - Poursuite de l'AG, avec un test d'arrêt toutes les 24-48 heures en association avec : - Deux MAE n'agissant pas sur le système GABAergique (en particulier lévétiracétam, topiramate, lacosamide)
Palier 2	<u>Selon les cas, et sans ordre de priorité</u> - Hypothermie 32-35 °C (au minimum éviter l'hyperthermie) - Magnésium à forte dose, ou pyridoxine chez l'enfant - Traitement immunomodulateur notamment en cas de NORSE (corticoïdes, puis immunoglobulines polyvalentes ou échanges plasmatiques) - Régime cétogène, notamment chez l'enfant (pas d'association avec le propofol ni les corticoïdes) - Neurochirurgie en cas de foyer individualisé, notamment chez l'enfant (résection corticale, hémisphérotomie, callosotomie, transections sous-piales multiples)
Palier 3	<u>Données très faibles</u> - Électroconvulsivothérapie une fois par jours pendant 3 à 8 jours - Drainage de LCR - Stimulation vagale - Stimulation cérébrale profonde - Stimulation transmagétique

Tableau 8.- Paliers thérapeutiques de l'EMESR proposés par Ferlisi et Shorvon [97].

Un registre international des EMER et des EMSR a été créé en 2013 [91]. En 2015, 488 cas de 44 pays avaient été recensés. L'hypnotique de première intention était le midazolam. Les traitements complémentaires étaient : corticoïdes (39 %), immunoglobulines (20 %), régime cétogène (13 %), hypothermie (8 %), échanges plasmatiques (7 %) [91]. L'EME était contrôlé dans 74 % des cas, avec un bon pronostic neurologique dans 36 % des cas. La mortalité était de 26 %, avec 39 % de mauvais pronostic.

Les recommandations américaines et françaises soulignent que le traitement peut parfois être maintenu plusieurs semaines, voire des mois, avec une récupération fonctionnelle potentiellement correcte, notamment en cas d'absence de lésion grave à l'IRM (nécrose laminaire corticale) [3;4]. La décision de limitation de soins doit donc davantage porter le cas échéant sur la cause sous-jacente et les complications intercurrentes que sur la durée de l'EMER en elle-même.

9. Evolution, surveillance EEG

Depuis quelques années, la numérisation du signal EEG a permis son monitoring en continu au lit du patient (EEGc). Celui-ci permet d'une part de révéler l'évolution d'un EME généralisé convulsif vers un EME larvé, de diagnostic clinique ardu, et d'autre part d'administrer le minimum de drogues sédatives nécessaire à l'obtention du tracé désiré.

Alvarez et al ont évalué prospectivement sur 24 heures l'évolution de EEGc de 120 patients admis pour EME, selon la nouvelle nomenclature de l'« american clinical neurophysiology society » [25] : 68 % des patients présentaient encore une activité comitiale, 5 % des décharges de pointes ondes, 17 % une activité rythmique delta, 37 % des décharges périodiques, et 41 % une absence de décharge périodique ou rythmique [98]. Toutefois, les seuls tracés corrélés au pronostic étaient liés au rythme de fond : l'absence de rythme postérieur dominant (« spatialisation du tracé ») était corrélée à un mauvais pronostic, alors que la présence d'un tracé de sommeil stade II était associée à une récupération complète [98].

Tous les experts et référentiels récents recommandent le monitoring EEGc pour suivre le traitement de 3^e ligne [2;3;37], et à fortiori en cas d'EMESR [97]. Le référentiel américain de 2012 recommande de l'instaurer dans l'heure qui suit le début de l'EME chez tous les patients en EME, et de le maintenir au moins 48 heures en cas de coma persistant [3]. Il propose même de transférer un patient en EMER dans une structure permettant ce monitoring lorsque celui-ci n'est pas disponible sur place [3].

Par ailleurs, de plus en plus de travaux soulignent l'intérêt croissant pour le monitoring EEGc en réanimation, qui permet de détecter de nombreuses crises comitiales non convulsives, voire des EME, dans les situations d'agression cérébrales aiguës avec sédation [16;17]. Son développement pourrait constituer une évolution significative dans la prise en charge des patients de neuro-réanimation, puisqu'elle permettrait de nombreuses aides décisives au traitement [99]. Mais la principale limite de ce monitoring est la difficulté d'interprétation des tracés : d'une part la reconnaissance d'un tracé pathologique nécessite un apprentissage rigoureux, d'autre part l'on observe de nombreux signaux EEG dont la signification pathologique, voire la définition même reste à préciser [25;26].

Chez l'enfant également, le suivi par EEGc a permis la détection d'EMENC chez 23 % des patients hospitalisés pour coma dans des réanimations pédiatriques [100].

En revanche, le BIS ne permet pas de détecter les crises épileptiques. Mais par définition il peut détecter et quantifier les bouffées-suppressions quand il est inférieur à 30. Cela a été confirmé dans un travail sur 10 patients sédatisés par propofol pour EMER, (sensibilité 99 %,

spécificité 98 %) [101].

10. Pronostic

Dans l'étude de cohorte multicentrique française, sur 248 patients, la mortalité à trois mois était de 19 % [14]. Chez les survivants, la moitié récupérait sans séquelle (GOS 5) et l'autre moitié gardait des séquelles plus ou moins invalidantes (GOS 2 à 4). Les facteurs de GOS inférieur à 5 étaient : l'âge (OR 1,04/an), la présence de lésion cérébrale (OR 2,7), la durée de l'EME (OR 1,7 / 2 heures), les signes de focalisation (OR 2,1), le caractère réfractaire de l'EME (OR 2,7), et l'IGS II à l'admission (OR 1,04 / point). Dans le travail prospectif des équipes suisses et italiennes sur 128 EME, le caractère réfractaire de l'EME multipliait par trois le risque de décès (39 vs 11 %), et divisait par trois les chances de retour à l'état de base (21 vs 63 %) [73].

Chez l'enfant, la mortalité était globalement évaluée entre 2,7 et 5,2 % dans une revue portant sur 63 séries [102]. Elle était plus importante chez les plus jeunes enfants en raison d'une plus grande fréquence d'encéphalopathies progressives. La morbidité était de 15 % hors épilepsie secondaire (déficit neurologique, détérioration mentale). Les principaux déterminants du devenir sont là encore le facteur causal, l'âge, et la durée de l'EME [34].

Chez le nouveau-né, une étude a retrouvé une mortalité à 19 % pour l'ensemble des convulsions néo-natales [31]. La survenue d'un EME était un facteur de risque de séquelles neurologiques sévères et d'épilepsie tardive.

11. Conclusion

L'EME est une urgence thérapeutique car il peut entraîner très rapidement des lésions cérébrales irréversibles. Le contrôle rapide des convulsions et de leurs conséquences systémiques est donc primordial. La stratégie thérapeutique antiépileptique est de mieux en mieux codifiée. Elle doit faire l'objet d'un protocole préétabli, qui fait toujours appel aux benzodiazépines en première intention. Un essai préhospitalier français est en cours pour comparer l'efficacité du lorazépam, à celle du clonazépam seul ou en association à la phénytoïne (LORACLOFT). Le traitement de deuxième intention repose sur la phénytoïne, le valproate ou le lévétiracétam (association précoce de drogues de mécanismes d'action différents). Un essai randomisé en double aveugle de grande ampleur est en cours pour hiérarchiser le choix de ces trois molécules (ESETT) [103]. Le phénobarbital est également utilisable en deuxième intention, mais l'utilisation des autres MAE (lacosamide, lamotrigine, topiramate) reste en revanche assez peu étudiée. Le traitement de l'EME généralisé réfractaire est moins scientifiquement documenté, mais il fait appel dans tous les cas à une anesthésie

générale. Le midazolam devient l'hypnotique de référence dans cette situation, mais le thiopental et le propofol restent très employés. L'utilisation du propofol à forte dose et de façon prolongée doit toutefois rester prudente, en raison de la suspicion de surmortalité dans un contexte d'agression cérébrale aiguë. La précocité, le caractère bien conduit du traitement, ainsi que le suivi électro-clinique sont sans doute plus importants que le choix de la molécule.

Références

- 1- Chapman MG, Smith M, Hirsch NP. Status epilepticus. *Anaesthesia* 2001 ; 56 : 648-59.
- 2- Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-based guidelines: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: reports of the guideline committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr* 2016 ; 16 : 48-61.
- 3- Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al; Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus *Neurocrit Care* 2012 ; 17 : 3-23.
- 4- Outin H, Blanc T, Vinatier I, le groupe d'experts. Prise en charge en situation d'urgence et en réanimation des états de mal épileptiques de l'adulte et de l'enfant (nouveau-né exclu). Recommandations formalisées d'experts. *Rev Neurol* 2009 ; 165 : 297-305.
- 5- Kreisman NR, Magee JC, Brizzee BL. Relative hypoperfusion in rat cerebral cortex during recurrent seizures. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991 ; 11 : 77-87.
- 6- Bleck TP. Refractory status epilepticus. *Curr Opin Crit Care* 2005 ; 11 : 117-20.
- 7- Meierkord H, Boon P, Engelsens B, et al; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol* 2010 ; 17 : 348-55.
- 8- Prasad M, Krishnan PR, Sequeira R, Al-Roomi K. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Sep 10;9.
- 9- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015 ; 56 : 1515-23.
- 10- Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 2000 ; 4 : 340-5.
- 11- Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, et al. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland (EPISTAR). *Neurology* 2000 ; 55 : 693-7.
- 12- Vignatelli L, Tonon C, D'Alessandro R. Incidence and short term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy. *Epilepsia* 2003 ; 44 : 964-8.

- 13- De Lorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996 ; 46 : 1029-35.
- 14- Legriel S, Azoulay E, Resche-Rigon M, et al. Functional outcome after convulsive status epilepticus. *Crit Care Med* 2010 ; 38 : 2295-303.
- 15- Treiman DM, Meyers PD, Walton NY et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 792-8.
- 16- Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, et al. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology* 2004 ; 62 : 1743-8.
- 17- Vespa PM, Nuwer MR, Nenov V, et al. Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. *J Neurosurg* 1999 ; 91 : 750-60.
- 18- Krumholz A. The 10 most commonly asked questions about nonepileptic seizures. *Neurologist* 2002 ; 8 : 51-6.
- 19- Navarro V, Fischer C, Convers P. Diagnostics différentiels des états de mal épileptiques. *Rev Neurol* 2009 ; 165 : 321-7.
- 20- Walker MC, Howard RS, Smith SJ, et al. Diagnosis and treatment of status epilepticus on a neurological intensive care unit. *QJM* 1996 ; 89 : 913-20.
- 21- Benbadis SR, Agrawal V, Tatum WO 4th. How many patients with psychogenic nonepileptic seizures also have epilepsy? *Neurology* 2001 ; 57 : 915-7.
- 22- Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, et al. Diagnosis of psychogenic nonepileptic status epilepticus in the emergency setting. *Neurology* 2006 ; 66 : 1727-9.
- 23- Benbadis SR, Chen S, Melo M. What's shaking in the ICU? The differential diagnosis of seizures in the intensive care setting. *Epilepsia* 2010 ; 51 : 2338-40.
- 24- Navarro V, Engrand N, Gélisse P. Place de l'EEG dans l'état de mal épileptique. *Rev Neurol* 2009 ; 165 : 328-37.
- 25- Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, et al. American Clinical Neurophysiology Society's standardized critical care EEG terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol* 2013 ; 30 : 1-27.
- 26- Chong DJ, Hirsch LJ. Which EEG patterns warrant treatment in the critically ill? Reviewing the evidence for treatment of periodic epileptiform discharges and related patterns. *J Clin Neurophysiol* 2005 ; 22 : 79-91.
- 27- Alvarez V, Westover MB, Drislane FW, et al. Evaluation of a clinical tool for early etiology identification in status epilepticus. *Epilepsia*. 2014 ; 55 : 2059-68.
- 28- Santoli F, Crespel A. Recherche étiologique lors d'un état de mal épileptique. *Rev Neurol* 2009 ; 165 : 315-9.

- 29- Ahmad S, Marsh ED. Febrile status epilepticus: current state of clinical and basic research. *Semin Pediatr Neurol*. 2010 ; 17 : 150-4.
- 30- Chin RF, Neville BG, Peckham C, et al ; NLSTEPSS Collaborative Group. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet*. 2006 ; 368 : 222-9.
- 31- Pisani F, Cerminara C, Fusco C, et al. Neonatal status epilepticus vs récurrent néonatal seizures. Clinical findings and outcome. *Neurology* 2007 ; 69 : 2177-85.
- 32- Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, et al ; Critical Care EEG Monitoring Research Consortium (CCEMRC). New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology*. 2015 ; 85 : 1604-13.
- 33- Shearer P, Riviello J. Generalized status epilepticus in adults and children : Treatment guidelines and protocols. *Emer Med Clin Am* 2011 ; 29 : 51-64.
- 34- Hubert P, Parain D, Vallée L. Prise en charge d'un état de mal épileptique de l'enfant. *Rev Neurol* 2009 ; 165 : 390-7.
- 35- Navarro V, Mazoit JX. Pharmacologie des agents utilisés dans l'état de mal épileptique. *Rev Neurol* 2009 ; 165 : 355-65.
- 36- Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 631-7.
- 37- Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol* 2015 ; 14 : 615-24.
- 38- Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, et al; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014 ; 311 : 1652-60.
- 39- Alvarez V, Lee JW, Drislane FW, et al. Practice variability and efficacy of clonazepam, lorazepam, and midazolam in status epilepticus: A multicenter comparison. *Epilepsia* 2015 ; 56 : 1275-85.
- 40- Navarro V, Dagon C, Elie C, et al; SAMUKeppra investigators. Prehospital treatment with levetiracetam plus clonazepam or placebo plus clonazepam in status epilepticus (SAMUKeppra): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2016 ; 15 : 47-55.
- 41- Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, et al. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. *JAMA* 1983 ; 249 : 1452-4.
- 42- Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C et al. A prospective, randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. *Pediatr Emerg Care* 1997 ; 13 : 92-4.
- 43- McIntyre J, Robertson S, Norris E, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005 ; 366 : 205-10.

- 44- Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al; NETT Investigators. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 591-600.
- 45- Momen AA, Azizi Malamiri R, Nikkhah A, et al. Efficacy and safety of intramuscular midazolam versus rectal diazepam in controlling status epilepticus in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2015 ; 19 : 149-54.
- 46- Scott RC, Besag FM, Boyd SG et al. Buccal absorption of midazolam: pharmacokinetics and EEG pharmacodynamics. *Epilepsia* 1998 ; 39 : 290-4.
- 47- McMullan J, Sasson C, Pancioli A, et al. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2010 ; 17 : 575-82.
- 48- Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol* 2006 ; 5 : 246-56.
- 49- Burneo JG, Anandan JV, Barkley GL. A prospective study of the incidence of the purple glove syndrome. *Epilepsia* 2001 ; 42 : 1156-9.
- 50- DeToledo JC, Ramsay RE. Fosphenytoin and phenytoin in patients with status epilepticus: improved tolerability versus increased costs. *Drug Saf* 2000 ; 22 : 459-66.
- 51- Cotariu D, Zaidman JL. Valproic acid and the liver. *Clin Chem* 1988 ; 34 : 890-7.
- 52- Bédry R, Parrot F. Intoxications graves par l'acide valproïque. *Réanimation* 2004 ; 13 : 324-33.
- 53- Chen WB, Gao R, Su YY, et al. Valproate versus diazepam for generalized convulsive status epilepticus: a pilot study. *Eur J Neurol* 2011 ; 18 : 1391-6.
- 54- Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: a pilot study. *Neurology* 2006 ; 67 : 340-2.
- 55- Agarwal P, Kumar N, Chandra R, et al. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure* 2007 ; 16 : 527-32.
- 56- Mehta V, Singhi P, Singhi S. Intravenous sodium valproate versus diazepam infusion for the control of refractory status epilepticus in children: a randomized controlled trial. *J Child Neurol* 2007 ; 22 : 1191-7.
- 57- Malamiri RA, Ghaempanah M, Khosroshahi N, et al. Efficacy and safety of intravenous sodium valproate versus phenobarbital in controlling convulsive status epilepticus and acute prolonged convulsive seizures in children: a randomised trial. *Eur J Paediatr Neurol* 2012 ; 16 : 536-41.
- 58- Gilad R, Izkovitz N, Dabby R, et al. Treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures with i.v. valproic acid vs phenytoin. *Acta Neurol Scand* 2008 ; 118 : 296-300.
- 59- Deshpande LS, Delorenzo RJ. Mechanisms of levetiracetam in the control of status epilepticus and epilepsy. *Front Neurol* 2014 ; 31 : 5-11.

- 60- Ramael S, Daoust A, Otoul C, et al. Levetiracetam intravenous infusion: a randomized, placebo-controlled safety and pharmacokinetic study. *Epilepsia* 2006 ; 47 : 1128-35.
- 61- Mundlamuri RC, Sinha S, Subbakrishna DK, et al. Management of generalised convulsive status epilepticus (SE): A prospective randomised controlled study of combined treatment with intravenous lorazepam with either phenytoin, sodium valproate or levetiracetam-Pilot study. *Epilepsy Res* 2015 ; 114 : 52-8.
- 62- Hardy BT, Patterson EE, Cloyd JM, et al. Double-masked, placebo-controlled study of intravenous levetiracetam for the treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures in dogs. *J Vet Intern Med* 2012 ; 26 : 334-40.
- 63- Carran M, Burakgazi E. Too much, too little, too late: treating status epilepticus without coma induction? [editorial]. *Crit Care Med* 2012 ; 40 : 2726-8.
- 64- Möddel G, Bunten S, Dobis C, et al. Intravenous levetiracetam: a new treatment alternative for refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009 ; 80 : 689-92.
- 65- Alvarez V, Januel JM, Burnand B, Rossetti AO. Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam. *Epilepsia* 2011 ; 52 : 1292-6.
- 66- Misra UK, Kalita J, Maurya PK. Levetiracetam versus lorazepam in status epilepticus: a randomized, open labeled pilot study. *J Neurol* 2012 ; 259 : 645-8.
- 67- Spencer DD, Jacobi J, Juenke JM, et al. Steady-state pharmacokinetics of intravenous levetiracetam in neurocritical care patients. *Pharmacotherapy* 2011 ; 31 : 934-41.
- 68- Kirmani BF, Crisp ED, Kayani S, et al. Role of intravenous levetiracetam in acute seizure management of children. *Pediatr Neurol* 2009 ; 41 : 37-9.
- 69- Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO, et al. Treatment of status epilepticus: a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology* 1988 ; 38 : 202-7.
- 70- Sreenath TG, Gupta P, Sharma KK, Krishnamurthy S. Lorazepam versus diazepam-phenytoin combination in the treatment of convulsive status epilepticus in children: a randomized controlled trial. *Eur J Paediatr Neurol* 2010 ; 14 : 162-8.
- 71- Aranda A, Foucart G, Ducassé JL, et al. Generalized convulsive status epilepticus management in adults: a cohort study with evaluation of professional practice. *Epilepsia* 2010 ; 51 : 2159-67.
- 72- Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, et al. Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 ; 76 : 534-9.
- 73- Novy J, Logroscino G, Rossetti AO. Refractory status epilepticus: a prospective observational study. *Epilepsia* 2010 ; 51 : 251-6.
- 74- Kowalski RG, Ziai WC, Rees RN, et al. Third-line antiepileptic therapy and outcome in status epilepticus: the impact of vasopressor use and prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2012 ; 40 : 2677-84.

- 75- Hocker SE, Shorvon S. Anesthetic drugs in status epilepticus: risk or rescue? A 6-year cohort study [letter]. *Neurology* 2014 ; 83 : 866.
- 76- Sutter R, Marsch S, Fuhr P, et al. Anesthetic drugs in status epilepticus: risk or rescue? A 6-year cohort study. *Neurology* 2014 ; 82 : 656-64.
- 77- Krishnamurthy KB, Drislane FW. Depth of EEG suppression and outcome in barbiturate anesthetic treatment for refractory status epilepticus. *Epilepsia* 1999 ; 40 : 759-62.
- 78- Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus: effect of treatment aggressiveness on prognosis. *Arch Neurol* 2005 ; 62 : 1698-702.
- 79- Devlin EG, Clarke RS, Mirakhur RK, et al. Effect of four i.v. induction agents on T-lymphocyte proliferations to PHA in vitro. *Br J Anesth* 1994 ; 73 : 315-7.
- 80- Fountain NB, Adams RE. Midazolam treatment of acute and refractory status epilepticus. *Clin Neuropharmacol* 1999 ; 22 : 261-7.
- 81- Fernandez A, Lantigua H, Lesch C, et al. High-dose midazolam infusion for refractory status epilepticus. *Neurology* 2014 ; 82 : 359-65.
- 82- Naritoku DK, Sinha S. Prolongation of midazolam half-life after sustained infusion for status epilepticus. *Neurology* 2000 ; 54 : 1366-8.
- 83- Prasad A, Worrall BB, Bertram EH, et al. Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2001 ; 42 : 380-6.
- 84- Stecker MM, Kramer TH, Raps EC et al. Treatment of refractory status epilepticus with propofol: clinical and pharmacokinetic findings. *Epilepsia* 1998 ; 39 : 18-26.
- 85- Niermeijer JM, Uiterwaal CS, Van Donselaar CA. Propofol in status epilepticus: little evidence, many dangers? *J Neurol* 2003 ; 250 : 1237-40.
- 86- Iyer VN, Hoel R, Rabinstein AA. Propofol infusion syndrome in patients with refractory status epilepticus: an 11-year clinical experience. *Crit Care Med* 2009 ; 37 : 3024-30.
- 87- Rossetti AO, Reichhart MD, Schaller MD, et al. Propofol treatment of refractory status epilepticus: a study of 31 episodes. *Epilepsia* 2004 ; 45 : 757-63.
- 88- Power KN, Flaatten H, Gilhus NE, et al. Propofol treatment in adult refractory status epilepticus. Mortality risk and outcome. *Epilepsy Res* 2011 ; 94 : 53-60.
- 89- Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 2002 ; 43 : 146-53.
- 90- Rossetti AO, Milligan TA, Vulliémoz S, et al. A randomized trial for the treatment of refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 2011 ; 14 : 4-10.
- 91- Ferlisi M, Hocker S, Grade M, et al; International Steering Committee of the StEp Audit. Preliminary results of the global audit of treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2015 ; 49 : 318-24.

- 92- Ozdemir D, Gulez P, Uran N, et al. Efficacy of continuous midazolam infusion and mortality in childhood refractory generalized convulsive status epilepticus. *Seizure* 2005 ; 14 : 129-32.
- 93- Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, et al. A "malignant" variant of status epilepticus. *Arch Neurol* 2005 ; 62 : 1428-31.
- 94- Shorvon S1, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain* 2011 ; 134 : 2802-18.
- 95- Delaj L, Novy J, Ryvlin P, et al. Refractory and super-refractory status epilepticus in adults: a 9-year cohort study. *Acta Neurol Scand* 2016 Apr 15.
- 96- Cuero MR, Varelas PN. Super-Refractory Status Epilepticus. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015 ; 15 : 74.
- 97- Ferlisi M, Shorvon S. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain* 2012 ; 135 : 2314-28.
- 98- Alvarez V, Drislane FW, Westover MB, et al. Characteristics and role in outcome prediction of continuous EEG after status epilepticus: A prospective observational cohort. *Epilepsia* 2015 ; 56 : 933-41.
- 99- Jordan KG. Continuous EEG monitoring in the neuroscience intensive care unit and emergency department. *J Clin Neurophysiol* 1999 ; 16 : 14-39.
- 100- Jette N, Claassen J, Emerson RG, et al. Frequency and predictors of nonconvulsive seizures during continuous electroencephalographic monitoring in critically ill children. *Arch Neurol* 2006 ; 63 : 1750-5.
- 101- Musialowicz T, Mervaala E, Kälviäinen R, et al. Can BIS monitoring be used to assess the depth of propofol anesthesia in the treatment of refractory status epilepticus? *Epilepsia* 2010 ; 51 : 1580-6.
- 102- Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, Scott RC. Outcome of paediatric convulsive status epilepticus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006 ; 5 : 769-79.
- 103- Cock HR, Coats T, Cock H, et al. ESETT Group. Established status epilepticus treatment trial (ESETT). *Epilepsia* 2011 ; 52 Suppl 8 : 50-2.

Aucun conflit d'intérêt

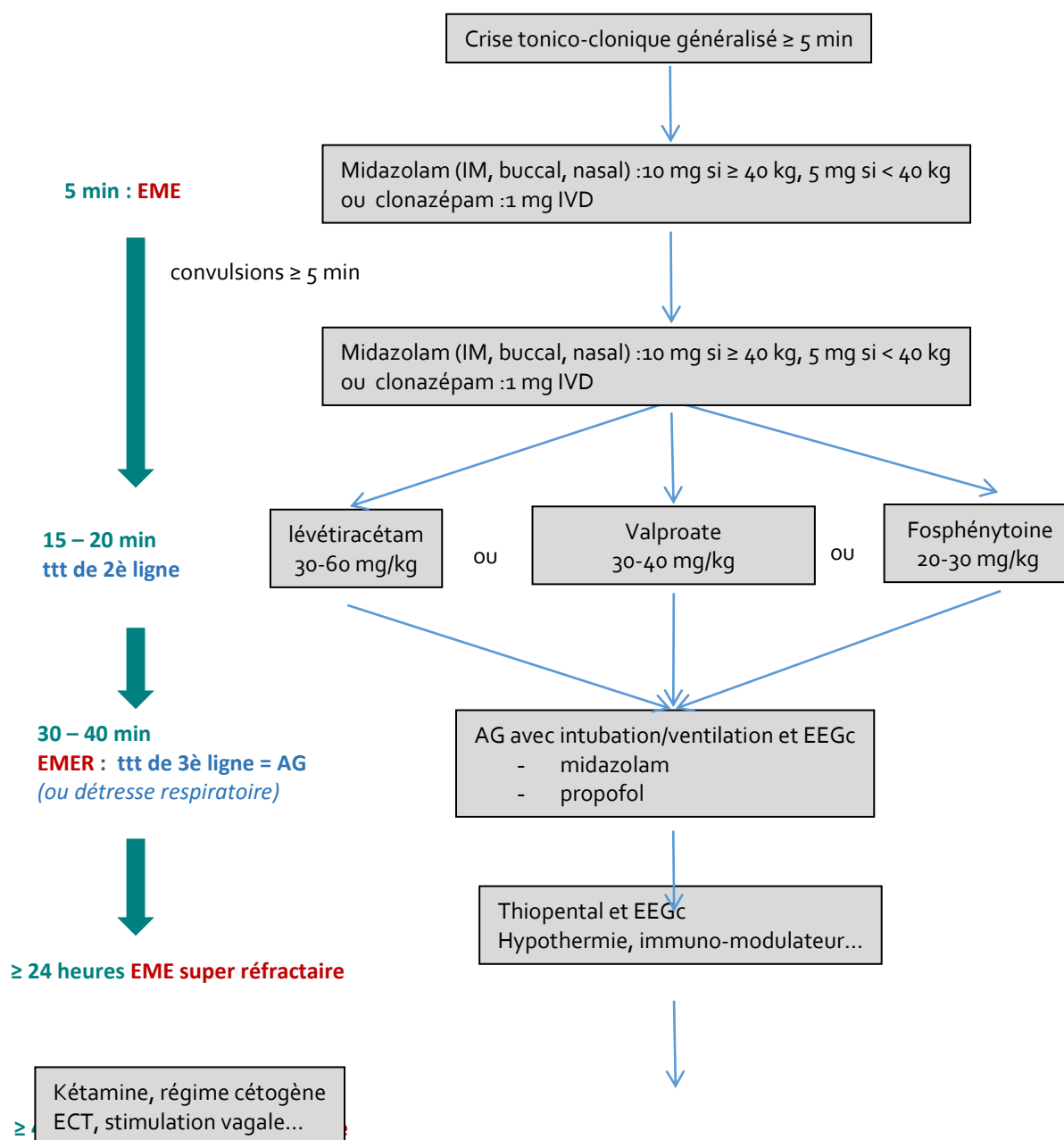


Figure 2 : Algorithme thérapeutique devant un état de mal épileptique

	Dose de charge	Délai d'action	Durée d'action	Entretien	Avantages	Effets indésirables
Midazolam	IVD : 0,15 à 0,2 mg/kg voie buccale ou nasale : 0,3 mg/kg	1 min	1/4 h - 4 h	0,1 à 0,4 mg/kg/h	Maniabilité Tolérance en entretien Doit remplacer le diazépam intra-rectal	Dépression centrale et respiratoire Possibilité de retard de réveil
Erreur ! Signet non défini. Clonazépam	1 mg IVD à renouveler 1 fois en 10 min si échec	1 à 3 min	6 à 8 h	2 à 4 mg/24 h	Rapidité d'action	Sédation marquée. Longue demi-vie (26-42 h)
Diazépam (Valium®)	10 mg IVD à renouveler 1 fois en 10 min si échec	1 à 3 min	15 à 30 min	Déconseillé	Rapidité d'action	Dépression centrale et respiratoire. Longue demi-vie (20-40 h). Peu maniable, à éviter
Lévétiracétam	500 à 4500 mg po ou IV de 15 min	15-20 min	6 - 8 h	De 500 à 2000 mg 2 fois /jour, po ou IV de 15 min Diminuer si insuffisance rénale	Peu toxique. Pas d'hépatotoxicité. Pas d'interaction médicamenteuse. Pas d'induction enzymatique	Somnolence, céphalées troubles neuro-psy
Valproate de sodium (Dépakine®)	20 à 40 mg/kg en 5 min	15 min	24 h ?	1 à 1,5 mg/kg/h	Peu d'effet dépresseur central ou respiratoire. Peu d'accumulation	Hépatotoxicité Encéphalopathie
Phénytoïne (Dilantin®)	15 à 30 mg/kg IVL (< 50 mg/min)	10 à 30 min	12 à 24 h	Renouveler après 12 h (1/2 dose) ou phénytoïne 100 mg x 3/j par voie entérale	Absence d'effet dépresseur central ou respiratoire	Allongement du QT Dépression cardiovasculaire Toxicité veineuse Induction enzymatique
Fosphénytoïne Hydrosoluble (Prodilantin®)	15 mg EP/kg* (100-150 mg EP/min)	10 à 30 min	12 à 24 h	4 à 5 mg EP/kg/24h en 1 ou 2 prises IM ou IV (100 mg EP/min) ou idem phénytoïne	Voie IM possible en entretien. Moindre toxicité veineuse que phénytoïne (VVP)	Effets cardiovasculaires idem que phénytoïne
Phénobarbital (Gardenal®)	10 mg/kg IVL (< 100 mg/min)	10 à 15 min	6 à 24 h	Voies IM ou entérale possibles	Efficacité	Dépression centrale et respiratoire Induction enzymatique

Thiopental	3 à 5 mg/kg puis 50 mg/5 min	Immédiat	Courte	Perfusion continue 0,5 à 1,5 g/8 h (1 à 5 mg/kg/h)	Efficacité presque absolue. Antiépileptique de référence	Dépression cardiovasculaire Ventilation assistée Retard de réveil
Propofol (Diprivan®)	2 mg/kg en IV de 1 min	2 à 3 min	15 à 20 min	3 à 5 mg/kg/h	Efficacité	Eviter les fortes doses prolongées (surmortalité)
EP : équivalent phénytoïne sodique = 1 mg EP = 1,5 mg de fosphénytoïne sodique.						

Tableau 4.- Caractéristiques pharmacologiques des principaux médicaments antiépileptiques

Annexe : rappel des abréviations utilisées dans le texte :

EME : état de mal épileptique, EMEC : état de mal épileptique convulsif, EMENC : état de mal épileptique non convulsif, EMER : état de mal épileptique réfractaire, EMESR : état de mal épileptique super réfractaire.

AIC : accident ischémique cérébral. HIP : hématome intra-parenchymateux.

MAE : médicament antiépileptique. TAE : traitement antiépileptique.

DZP : diazépam, LZP : lorazépam, MDZ : midazolam, CLZ : clonazépam, PBT : phénobarbital, PHE : phénytoïne, VAL : valproate, PPF : propofol, THP : thiopental.

IVM : intubation ventilation mécanique, hPA : hypotension artérielle, AG : anesthésie générale, SPP : syndrome de perfusion du propofol.

EEGc : électroencéphalogramme continu

NORSE : *New Onset Refractory Status Epilepticus*