ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES

PRISE EN CHARGE DES ETATS DE MAL EPILEPTIQUES, ANALYSE RETROSPECTIVE DES CAS TRAITES EN REANIMATION

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur BENMAKHLOUF MERYEM
Née le 16 AOUT 1986 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : ANESTHÉSIE & RÉANIMATION

Sous la direction de :
Professeur KHATOUF MOHAMMED

Session Mai 2017

REMERCIEMENT

A nos maîtres ;

Professeur Kanjaa Nabil

Professeur khatouf Mohammed

Professeur Harandou Mustapha

Nous avons eu le privilège de travailler parmi vos équipes et d'apprécier vos qualités et vos valeurs. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

À tous nos chers professeurs, à nos chers maîtres, vous nous avez guidé, orienté et illuminé le début de notre chemin vers le savoir. Nous vous resterons à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours vos disciples dévoués.

SOMMAIRE

SOMMAIRE..... 3

INTRODUCTION 9

MATERIELS ET METHODES..... 13

I. Type d'étude..... 14

II. Population 14

III. Recueil des données..... 15

IV. Analyse statistique des données 16

V. Considérations éthiques 16

RESULTATS..... 17

I. Epidémiologie 18

1. Données démographiques 18

II. Clinique 21

1. Score de Glasgow 21

2. Durée des crises 21

3. Le type d'état de mal épileptique 22

4. Les signes cliniques 23

III. Para clinique 24

1. Electroencéphalogramme 24

2. TDM cérébrale 24

3. IRM cérébrale 25

4. Données biologiques 26

IV. Les étiologies 27

V. Prise en charge thérapeutique : 29

1. Le traitement symptomatique : 29

2. Le traitement étiologique 29

3. Le traitement anti-comitial 30

VI. Evolution et pronostic 31
1. Durée de ventilation 31
2. Durée de séjour 31
3. Les complications 31
4. La mortalité : 32
DISCUSSION 33
I. Définition des états de mal épileptique 34
II. Classifications des EME 37
1. Les formes cliniques des EME 37
2. Les classifications des EME 40
3. Les types des états de mal épileptique 42
III. Épidémiologie des états de mal épileptiques (EME) 44
1. Epidémiologie descriptive 44
2. Incidence des EME 47
3. Caractéristiques cliniques des EME 50
IV. Physiopathologie des EME 51
1. Génération et arrêt de la crise 51
2. Conséquence de l'EME 53
3. Intérêt de l'étude de la physiopathologie 58
V. Examens paracliniques 59
1. EEG 59
2. Examens biologiques 69
3. Examens neuro-radiologiques 70
VI. Diagnostic différentiel 71
1. Encéphalopathies métaboliques et médicamenteuses 71
2. Pseudo-états de mal d'origine psychogène 72

3. Encéphalopathie post anoxique 73

4. Encéphalopathie spongiforme 73

VII. Enquête étiologique 75

1. Classification des étiologies 75

2. Démarche étiologique 76

3. Etudes étiologiques 76

VIII. Prise en charge thérapeutique de l'EME 80

1. Mesures non spécifique 80

2. Arsenal thérapeutique disponible..... 83

3. Stratégie thérapeutique 87

4. Traitement de l'état de mal réfractaire 90

IX. Pronostic de l'EME 95

1. Mortalité 95

2. Variables prédictives 96

3. Rôle spécifique de l'état de mal 98

4. Pronostic fonctionnel et risque de crises épileptiques ultérieures 98

CONCLUSION 100

RESUME 102

BIBLIOGRAPHIE 108

LISTE DES ABREVIATIONS

ACSOS : Agressions cérébrales systémiques d'origine secondaire

ADC : Coefficient de diffusion apparent

ATCD : Antécédent

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVP : Accident des voies publiques

BZD : Benzodiazépine

Ca : Calcium

CO2 : Dioxyde de carbone

CYP : Cytochrome P 450

DSC : Débit sanguin cérébral

EEG : Electroencéphalogramme

EME : Etat de mal épileptique

EMECG : Etat de mal épileptique convulsif généralisé

EMR : Etat de mal réfractaire

GABA : Gaba amino-butyrique

HTA : Hypertension artérielle

HTIC : Hypertension intracrânienne

Hz : Hertz

IRM : Imagerie par résonance magnétique

K : Potassium

MAE : Médicament antiépileptique

NFS : Numération formule sanguine

NSE : Enolase spécifique neuronale

O2 : Oxygène

PIC : Pression intra cranienne

PL : Ponction lombaire

PLEDs : Periodic lateralized epileptiform

SFMU : Société française de médecine d'urgence

TC : Traumatisme crânien

TDMc : Tomodensitométrie cérébrale

VA S : Voies aériennes supérieures

VVP : Voie veineuse périphérique

INTRODUCTION

L'état de mal épileptique est un syndrome électro-clinique défini par la répétition à bref délai de crises épileptiques récurrentes, avec persistance, pendant la phase inter-critique, d'une altération de la conscience et/ou de signes neurologiques traduisant un épuisement neuronal des aires corticales impliquées dans les décharges épileptiques [3]. L'EME est responsable d'une souffrance du parenchyme cérébral, des lésions encéphaliques peuvent ainsi apparaître, d'abord réversibles [2, 6, 15] puis constituées [5, 16]. Les mécanismes de cette souffrance sont très incomplètement identifiés et peu documentés. Il est en effet particulièrement difficile de différencier les lésions encéphaliques liées directement au phénomène épileptique de celles provoquées par l'étiologie proprement dite du mécanisme épileptique.

IL est bien évident que les états de mal épileptiques représentent des situations d'urgence très fréquentes. Mais leur incidence et leur prévalence ne sont pas connus avec précision. Il est donc probable que les données disponibles sous estiment sa fréquence réelle. Ainsi la fréquence globale des états de mal épileptiques est estimée aux U.S.A à 60.000 à 250.000 cas/an [3], 25.000 à 30.000 cas/an en France [4] et 9.000 à 140.000 cas/an au Royaume Uni [5,6] dont la moitié s'exprime sous forme convulsivante.

En dehors de la maladie épileptique, les E.M.E sont souvent révélateurs d'une souffrance cérébrale récente nécessitant une enquête étiologique, et puisqu'ils constituent une extrême urgence médicale mettant en jeu le pronostic vital, leur prise en charge a fait l'objet de plusieurs études, consensus et conférences d'experts recommandant toutes, malgré des différences en fonction des pays, un traitement agressif le plus précoce possible selon un protocole préétabli, qui précise les critères d'efficacité et les différentes étapes du traitement.

Ainsi, Ce travail analysera de façon rétrospective 30 dossiers de malades pris en charge pour un état de mal épileptique au service de réanimation A1 du centre hospitalier universitaire Hassan II, durant 3 ans du janvier 2014 au décembre 2016.

Le but de notre travail est :

- Décrire les aspects épidémiologiques de l'état de mal épileptique,
- Déterminer les facteurs de risque et les facteurs de gravité de l'état de mal épileptique,
- Discuter les difficultés thérapeutiques.

Historique

Les premières références bibliographiques aux états de mal épileptiques datent du 1er siècle, à propos d'une observation rapportée par un médecin romain, Caelius Aurielanus [1], ou au grec Soranus d'Ephesus, médecin personnel des empereurs Tarjan et Hadrian [2]. L'auteur présumé évoque la gravité des états de mal épileptiques généralisés convulsifs qui évoluent vers une issue fatale lorsqu'ils se prolongent au-delà d'une journée. Cependant malgré sa gravité ce sujet n'a pratiquement été repris qu'au début du XIXème siècle. C'est un médecin français, Calmeil, qui en 1824 [3] a été le premier à utiliser le terme d'état de mal épileptique pour désigner des crises répétées ou interrompues chez des malades épileptiques; il insiste notamment sur le danger d'une telle situation, en particulier sur le risque vital. Ce terme a été repris par Bourneville seulement en 1876, 52 ans plus tard. [4]

Jusqu'aux années 50 le terme d'état de mal épileptique a concerné une entité syndromique très restrictive s'adressant uniquement à des crises généralisées convulsives subintrantes conduisant au coma avec hyperthermie et troubles végétatifs graves à évolution fatale. Pourtant dans la littérature de nombreux auteurs utilisaient déjà, même avant cette date, le terme d'état de mal épileptique pour

définir des crises en série avec ou sans généralisation tonico-clonique (statusmyoclonicus - statushémaépilepticusidiopathicus - état de mal épileptiques jacksoniens - état de mal du lobe temporal). Mais malgré l'utilisation du terme état de mal épileptique par ces auteurs, aucune observation n'était conforme à celle décrite par Calmeil et Bourneville.

En fait, le terme d'état de mal épileptique n'a été réellement adopté qu'en 1962 à l'occasion de la Xème conférence européenne d'épileptologie et de neurophysiologie clinique de Marseille [5], avant d'être officialisé par le comité de terminologie et de la Ligue Internationale Contre l'Epilepsie puis l'Organisation Mondiale de la Santé qui en a donné la définition suivante [6] : état caractérisé par une crise épileptique qui persiste suffisamment longtemps (crise prolongée) ou se répète avec des intervalles suffisamment brefs (crise subintrantes) pour créer une condition épileptiques fixe et durable... les états de mal épileptiques peuvent revêtir autant d'aspects en marge de la définition officielle, on réserve généralement ce terme aux crises subintrantes ou continues pendant 30 minutes au moins, même lorsque la connaissance est conservée.

MATERIELS

ET METHODES

I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective de 30 observations de malades admis pour la prise en charge d'un état de mal épileptique, au sein du service de réanimation A1 du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès, colligées sur une période de 36 mois, du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2016.

II. Population

Sur les 30 patients âgés de plus de 17 ans, ayant présenté un EME entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2016, et hospitalisés au service de réanimation A1, du CHU Hassan II de Fès. Nous n'avons retenu que 30 dossiers qui comportaient les éléments nécessaires pour une analyse objective des résultats.

Le diagnostic d'EME a été considéré, certain, devant l'existence de trois critères diagnostiques positifs : clinique, électro-encéphalographique et la réponse thérapeutique. Le diagnostic est considéré probable devant la présence d'au moins deux des trois critères diagnostics. Les patients ayant un diagnostic possible (un seul critère positif) ont été exclus de l'étude.

Les critères cliniques reposaient sur l'existence des signes compatibles avec une crise comitiale convulsive ou non convulsive ayant duré plus de 30 minutes ou avec persistance d'un déficit neurologique ou de troubles de conscience entre deux crises (Gastaut, 1983 ; Commission on Epidemiology and Prognosis, International LeagueAgainstEpilepsy, 1993).

Les arguments électro-encéphalographiques devaient être compatibles avec une crise comitiale : pointes, pointes-ondes, pattern d'ondes de morphologie variable, mais ayant des caractéristiques paroxystiques, rythmiques et non réagissantes localisées ou généralisées selon le type d'EME (Kaplan, 2006).

La réponse thérapeutique a été considérée comme positive devant le retour à la normale de l'état de conscience ou la disparition de déficits neurologiques dans un délai compatible avec l'effet thérapeutique attendu (cinq minutes à trois jours en fonction de la molécule et de la voie d'abord).

III. Recueil des données

Les informations ont été recueillies de façon rétrospective à partir des dossiers médicaux à l'aide d'une fiche d'exploitation (annexe 1). Pour chaque patient, nous avons recueilli les informations suivantes :

- L'âge,
- Le sexe,
- L'existence d'antécédents pathologiques en particulier d'épilepsie et son éventuelle étiologie,
- Le type d'état de mal : état de mal épileptique généralisé, état de mal épileptique partiel simple, état de mal épileptique non convulsif, état de mal myoclonique,
- L'état neurologique à l'admission évalué selon l'échelle de Glasgow,
- L'existence d'une détresse respiratoire et/ou d'une altération hémodynamique,
- Les données de l'électro-encéphalogramme (EEG) pratiqué après le contrôle des crises par des anti-épileptiques associés aux mesures générales de réanimation,
- Les examens complémentaires biologiques et radiologiques à visée étiologique notamment une glycémie, un ionogramme, une ponction lombaire et une TDM cérébrale,
- Le traitement reçu et la durée de séjour en unité de soins intensifs,

- Les complications de la réanimation (infections nosocomiales…),
- Les données pronostiques (décès, perte d'autonomie, infections, dénutrition).

IV. Analyse statistique des données

Les données ont été saisies et codées sur Excel.

V. Considérations éthiques

Le respect de l'anonymat a été pris en considération lors de la collecte de ces données, conformément aux règles de l'éthique médicale.

Enfin, nous avons réalisé une recherche bibliographique, et avons comparé nos résultats, chaque fois que cela était possible, avec ceux déjà publiés dans la littérature.

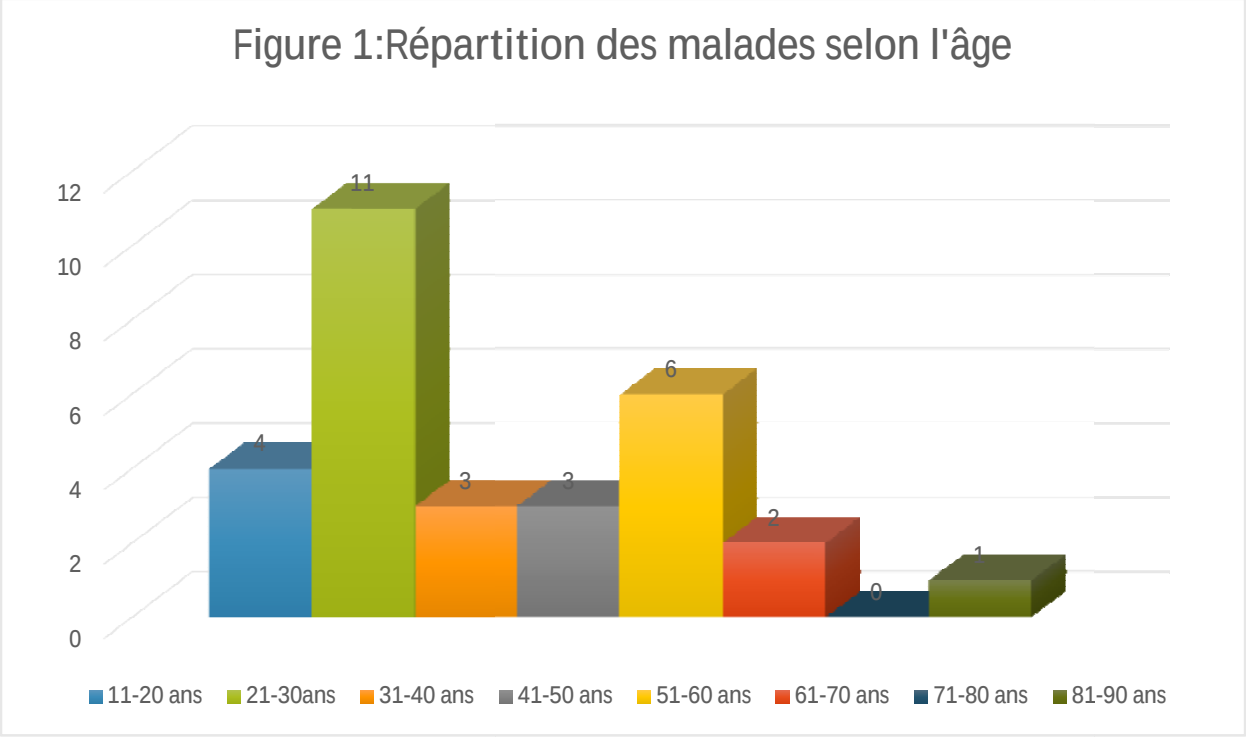
RESULTATS

I.Epidémiologie

1.Données démographiques

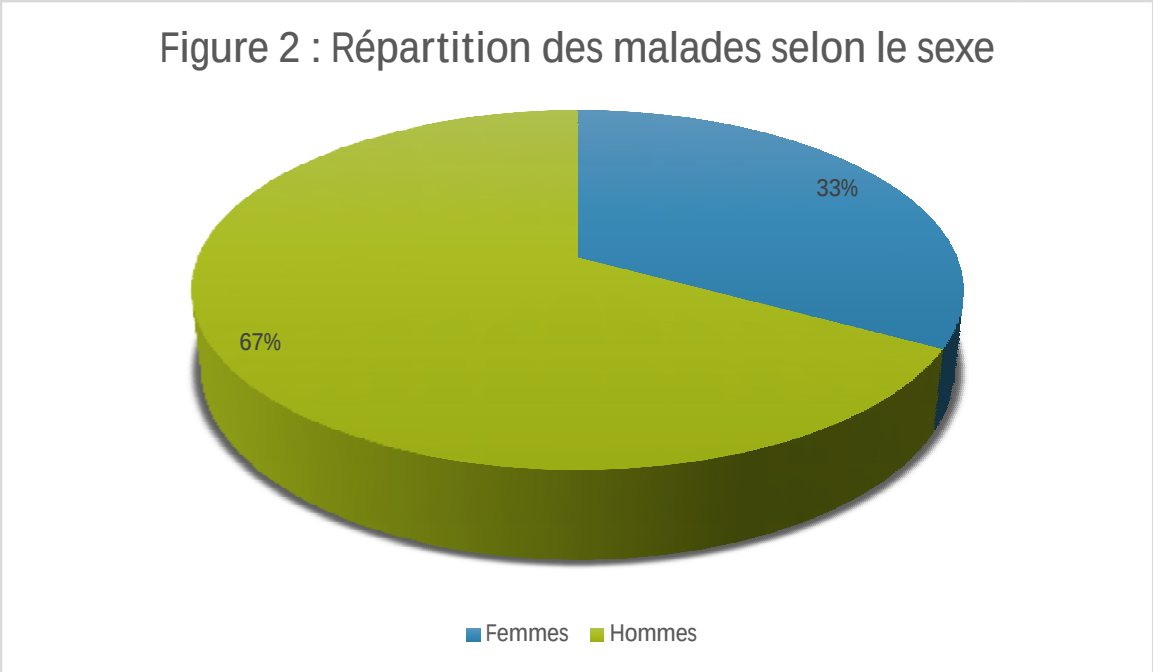
1.1. Age

L'âge moyen de nos malades était de 37,83 ans avec des extrêmes d'âge allant de 17 à 83 ans (figure 1)



1.2. Sexe ratio

Dans notre série, il y avait une prédominance masculine, le sexe ratio était de 2 avec 20 hommes (67%) et 10 femmes (33%). (Figure 2)

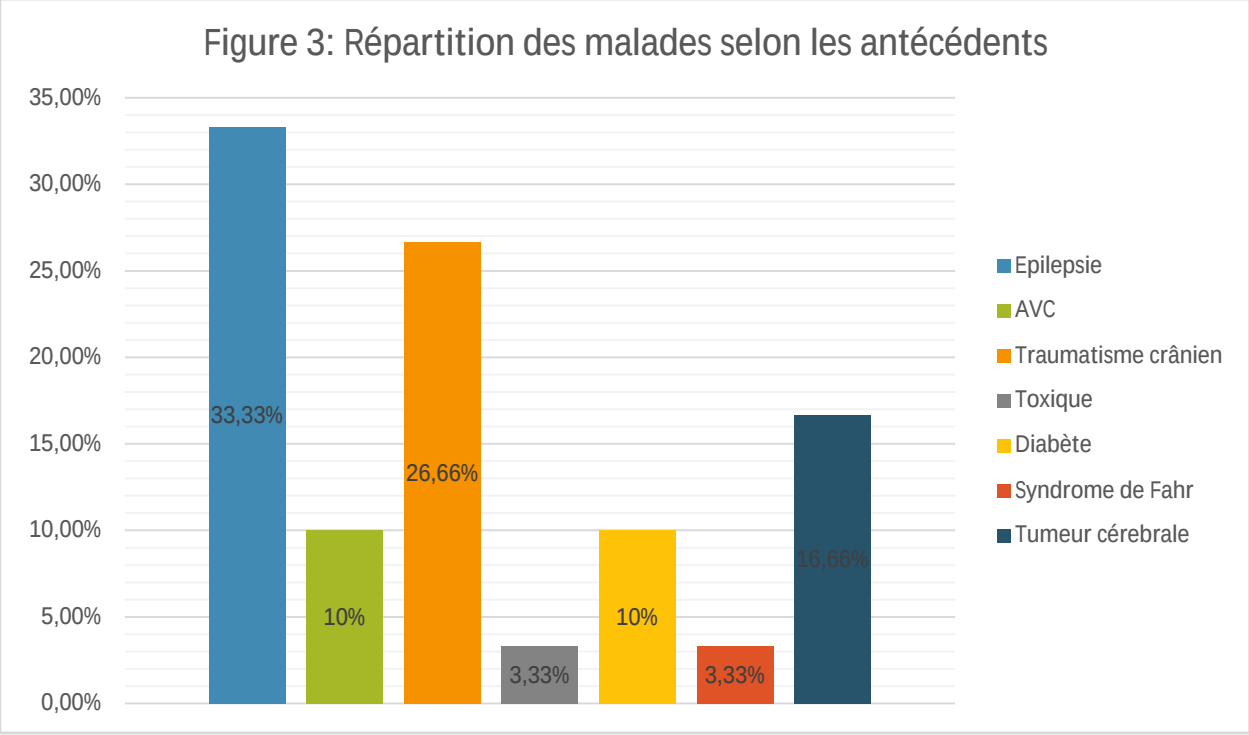


1.3. Terrain

Pour les antécédents, dans notre série 10 malades étaient suivis pour une maladie épileptique (33,33%).

L'antécédent de souffrance cérébrale aigue a été retrouvé chez 11 patients (36,66%) dont 3 AVC (10%) et 8 traumatismes crâniens (26,66%).

L'étiologie tumorale était présente chez 5 patients (16,66%), 3 patients (10%) connus diabétiques, un seul malade (3,33%) présentait une habitude toxique (sniffeur du tabac) et un seul malade (3,33%) était connu porteur d'un syndrome de Fahr (Figure 3).



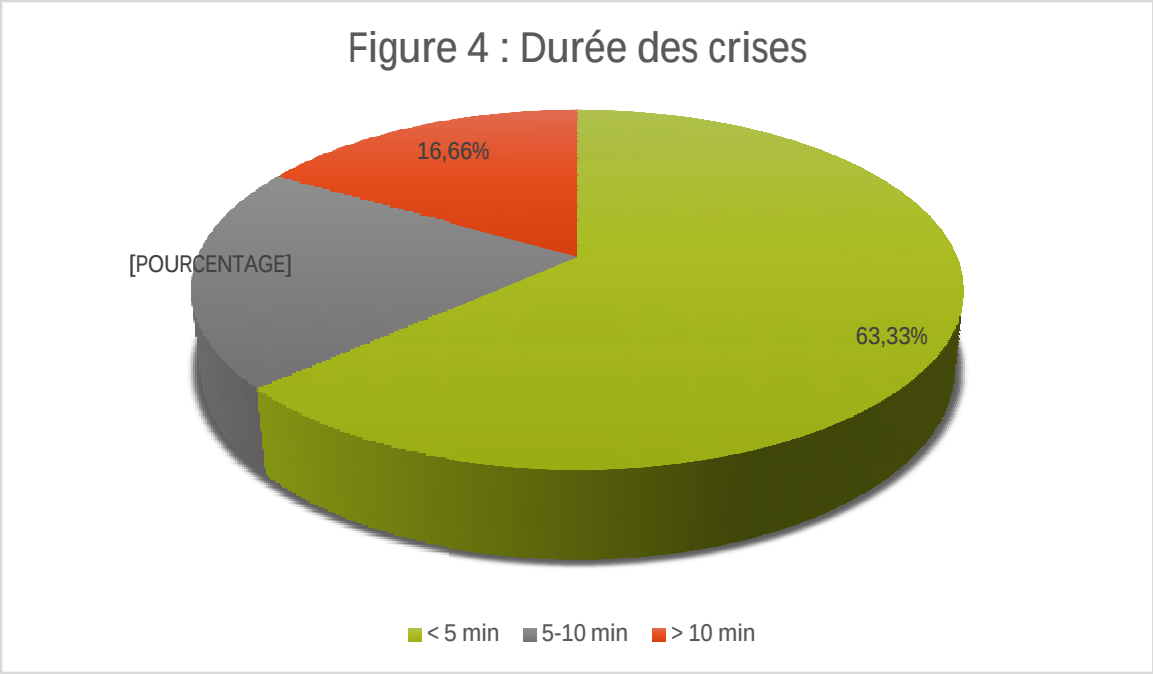
II.Clinique

1.Score de Glasgow

L'examen à l'admission a révélé une altération de l'état de conscience des malades, le score de Glasgow était <8 chez 9 malades (30%), entre 8 et 12 chez 15 malades (50%) et ≥13 chez 6 malades (20%).

2.Durée des crises

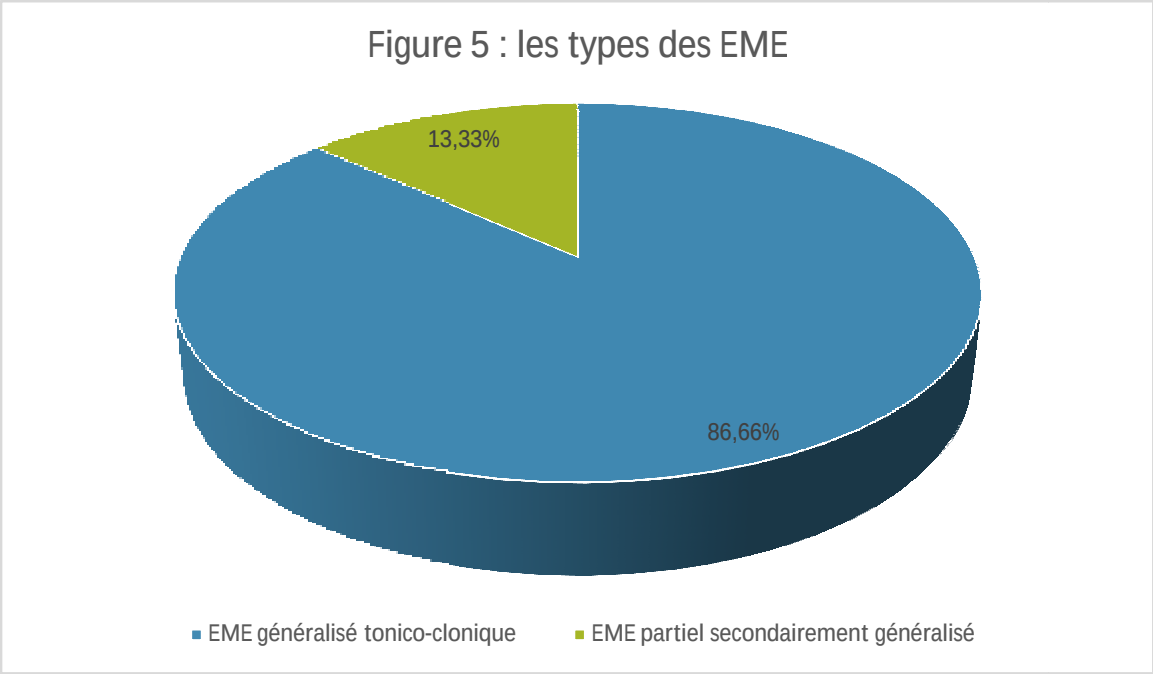
Plus que la moitié des malades soit 63,33% (19 patients) ont une durée de crises moins de 5 min pour une crise, 6 patients (20%) ont une durée entre 5 et 10 min et 5 patients (16,66%) avec une durée supérieure à 10 min (figure 4).



3. Le type d'état de mal épileptique

Concernant les types des EME:

- 26 malades (86,66%) avaient présenté un EME Généralisé tonico-clonique.
- 4malades (13,33%) avaient présenté un EME Partiel secondairement généralisé (Figure 5).



4. Les signes cliniques

Les signes cliniques à l'admission ont été identifiés comme suit :

- Ø Un état fébrile (température >38°C) était présent chez 6 de nos malades (20%),
- Ø Le déficit moteur était présent chez 6 cas (20%),
- Ø 3 malades (10%) ont été admis en état de choc,
- Ø La détresse respiratoire était présente chez 7 de nos malades (23,33%) justifiant une ventilation mécanique,
- Ø Les autres signes comme (mâchonnement, bâillements, hyper salivation, hypersudation, morsure de langue, céphalées, nausées, vomissements) ont été signalés chez 3 cas (10%) (Tableau I).

Tableau I : fréquence des signes cliniques observés

Signes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage
Hyperthermie	6	20%
Etat de choc	3	10%
Détresse respiratoire	7	23,33%
Déficit moteur ou sensitif	6	20%
Autres	3	10%

III.Para clinique

1.Electroencéphalogramme

L'EEG a été pratiqué seulement chez 12 patients, après contrôle des fonctions vitales, il s'agissait des EME inauguraux posant des problèmes de diagnostic.

Le tracé était normal dans 33,33% des cas, et dans 66,67% des cas, il retrouvait des anomalies en rapport avec :

- Un état de mal généralisé chez 5 malades,
- Un état de mal partiel chez deux malades,
- Une souffrance cérébrale diffuse chez 2 malades.

2.TDM cérébrale

Un scanner cérébral a été effectué chez tous les patients. Il était normal dans 33,33% des cas. Les anomalies retrouvées étaient :

- Un hématome intra-parenchymateux dans 16,66% des cas,
- Une lésion ischémique dans 22,22% des cas,
- Une atrophie cérébelleuse dans 5,55% des cas,
- Des calcifications des noyaux gris centraux dans 5,55% des cas,
- Une tumeur cérébrale dans 22,22% des cas,
- Un hématome sous dural dans 11,11% des cas,
- Une malformation artério-veineuse dans 5,55% des cas,
- Une hémorragie méningée dans 11,11% des cas (figure6).

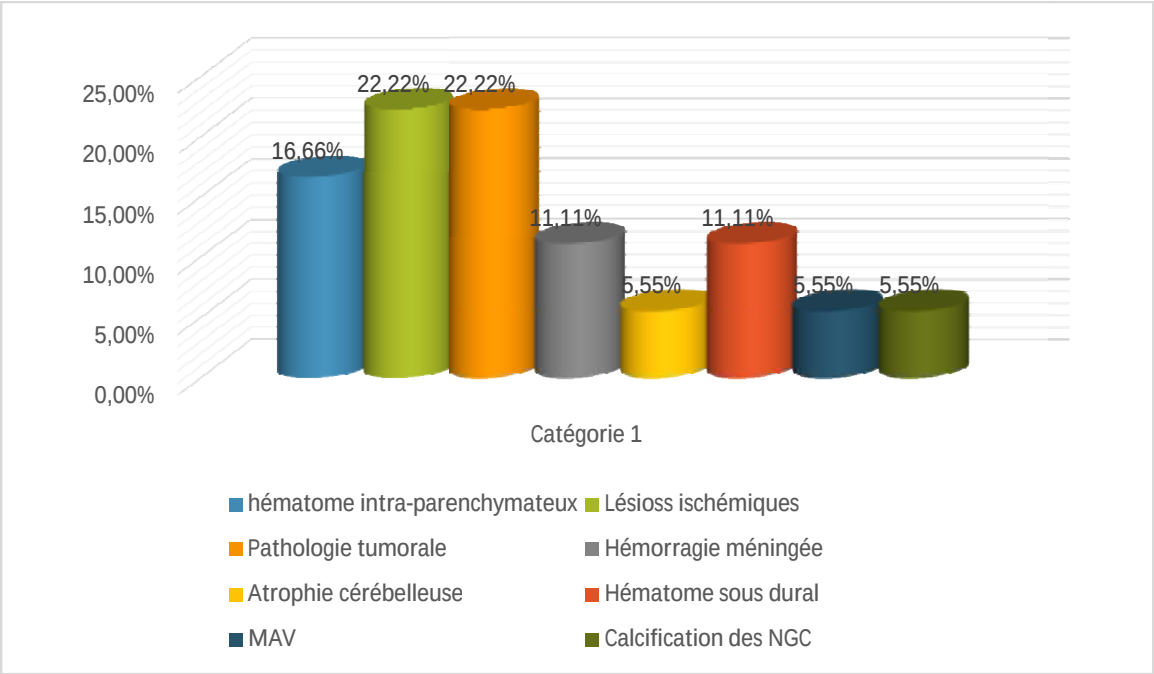


Figure 6 : Données du scanner cérébral

3. IRM cérébrale

Une angio IRM a été réalisée chez un seul patient en complément à la TDM, et qui a confirmé l'existence d'une malformation artério-veineuse.

4. Données biologiques

Sur le plan biologique, à l'admission, tous les patients ont eu une numération formule sanguine, un ionogramme sanguin, et 43,33% des patients ont eu un dosage des CPK et de la troponine.

Les anomalies retrouvées sur l'ionogramme sanguin étaient une hypernatrémie chez 6 patients (20%), l'hyponatrémie était présente chez 3 patients (10%), une hypokaliémie chez 5 patients (16,66%), une hyperkaliémie chez 2 patients (6,66%), une hypoglycémie chez 2 patients (6,66%), une élévation des CPK et de la troponine chez 8 patients (26,66%).

L'insuffisance rénale était présente chez 3 patients (10%).

Une recherche toxicologique positive aux barbituriques et à la benzodiazépine chez un seul patient (3,33%).

Une ponction lombaire a été réalisée chez 20% des cas dont 3,33% était positive (Tableau II).

Tableau II : anomalies du bilan biologique

Anomalie biologique	Nombre de cas	Pourcentage
Hyponatrémie	3	10%
Hypernatrémie	6	20%
Hypoglycémie	2	6,66%
Hyperglycémie	4	13,33%
Hypokaliémie	5	16,66%
Hyperkaliémie	2	6,66%
Insuffisance rénale	3	10%
Elévation des CPK, troponine	8	26,66%
Recherche toxicologique positive	1	3,33%
Ponction lombaire positive	1	3,33%

IV. Les étiologies

Concernant le facteur déclenchant, un ou plusieurs facteurs ont été formellement incriminés comme cause déclenchante de l'EME. Il s'agit d'un ajustement thérapeutique, mauvaise observance thérapeutique, sevrage ou sous dosage des antiépileptiques chez 7 patients (23,33%).

Une insomnie chez 2 patients (6,66%) et une intoxication à la benzodiazépine chez un seul malade (3,33%).

Les étiologies des états de mal épileptique de notre étude étaient comme suit :

- 6 malades (20%) ont une origine vasculaire dont 3 hématomes intracérébraux et 3 hémorragies cérébrales,
- 9 patients (30%) ont une origine tumorale,
- Un seul patient (3,33%) a une maladie de Fahr,
- 16,66% sont d'origine traumatique,
- 3,33% sont d'origine infectieuse,
- 3,33% sont causés par un hématome sous dural,
- 20% des cas, la cause reste indéterminée (Figure 7).

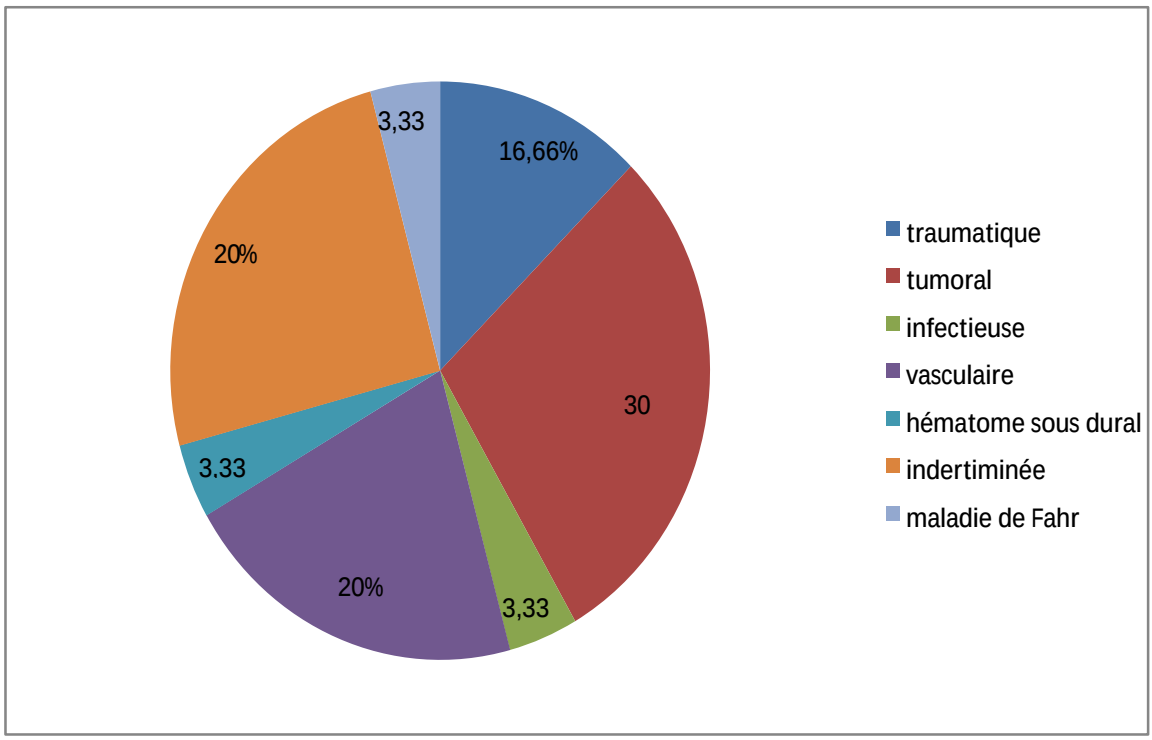


Figure 7 : répartitions des étiologies des états de mal épileptique

V. Prise en charge thérapeutique :

Les moyens de la prise en charge de nos malades étaient :

1.Le traitement symptomatique :

Il s'agit des mesures de réanimations, dont l'objectif est de contrôler les fonctions vitales et d'améliorer le statut neurologique de nos patients :

- Positionnement du patient, déclive 30 degré,
- Réanimation respiratoire avec nécessité d'une intubation ventilation chez 21 patients, l'indication de la mise en route d'un support ventilatoire était neurologique chez 13 patients (GCS inférieur à 8 ou patients présentant des crises difficiles à contrôler), chez 5 patients l'indication de la ventilation mécanique était suite à une détresse respiratoire en rapport probablement avec une inhalation du contenu gastrique, et chez 3 patients l'instabilité hémodynamique était le motif justifiant la ventilation,
- Tous nos patients avaient bénéficié d'une réanimation hydro-électrolytique, avec correction des troubles métaboliques et un contrôle glycémique strict,
- Contrôle horaire de la température avec administration de paracétamol et de moyens physiques en cas d'hyperthermie, Anticoagulation préventive, Protection gastrique.

2.Le traitement étiologique

Un traitement étiologique a été instauré chez 9 cas soit 30% comprenant :

- Evacuation chirurgicale d'un hématome sous dural,
- Chirurgie de résection tumorale,
- Antibiothérapie curative d'une méningite.

3. Le traitement anti-comitial

Un traitement anti comitial a été instauré chez tous les malades afin de prévenir la survenue d'une crise.

Ainsi, pour le contrôle des crises, les patients avaient reçu en moyenne deux médicaments antiépileptiques différents.

Les médicaments les plus souvent employés étaient les benzodiazépines (100%), le valproate de sodium (86,66%), les barbituriques (80%), carbamazépine (13,33%) et la topiramate (3,33%).

Les associations les plus fréquentes étaient :

- benzodiazépines (urbanyl), valproate de sodium (dépakine)
- benzodiazépines (urbanyl), barbituriques (gardénal), carbamazépine (tegretol)
- benzodiazépines (urbanyl), valproate de sodium (dépakine), barbituriques (gardénal)

L'efficacité thérapeutique clinique jugée par le contrôle pharmacologique des crises a été positive dans 93,33%. Un seul patient a présenté un état de mal réfractaire ayant nécessité le recours à la sédation pour une longue durée.

VI. Evolution et pronostic :

1. Durée de ventilation

La durée moyenne de ventilation était de 06 jours avec des extrêmes allant de 02 jours à 15 jours.

2. Durée de séjour

La durée moyenne de séjour en réanimation dans notre série était de 11 jours, avec des extrêmes allant de 02 jours à 29 jours

3. Les complications

Les complications observées étaient :

- Complications non spécifiques :
  - Dénutrition chez 3 cas (10%),
  - Infections nosocomiales chez 11 cas dont 8 pneumopathies (26,66%) et 3 infections urinaires (10%),
  - Pneumothorax et pneumo-médiastin barotraumatique chez un seul malade (3,33%).
- Complications spécifiques :
  - Choc septique avec dysfonction d'organe chez 2 malades,
  - Insuffisance rénale aiguë secondaire à une rhabdomyolyse chez 2 malades.

Le contrôle des crises avec une évolution favorable sans complications était obtenu chez 18 malades (60%).

4.La mortalité :

Sur les 30 patients hospitalisés, 4 patients (13,33%) étaient décédés dans un contexte de dysfonction multiviscéral, 11 malades (36,66%) ont été transférés au service de neurologie, 5malades (20%) ont été transférés au service de neurochirurgie, un seul malade (3,33%) était transféré au service de néphrologie et le reste (8 malades 26,66%) avait bénéficié d'une sortie ordinaire.

DISCUSSION

I.Définition des états de mal épileptique

Selon l'OMS [7] et le comité terminologique de la Ligue internationale contre l'épilepsie (addendum IV de la classification clinique et EEG révisés des crises d'épilepsie) [8], l'EME est défini comme un « État caractérisé par une crise épileptique qui persiste suffisamment longtemps ou qui se répète à des intervalles suffisamment brefs pour créer une condition épileptique fixe et durable; les EME pouvant revêtir autant d'aspects sémiologiques qu'il existe de variété de crises d'épilepsie ». Cette définition, admise par les instances internationales.

Délai requis pour parler d'état de mal épileptique

Quelques articles basés sur l'observation clinique [9] ou les résultats du monitoring en EEG-vidéo [10] montrent que la majorité des crises d'épilepsie se terminent spontanément en moins de deux minutes. Le délai retenu au départ par de nombreux auteurs [11—13] et par des groupes de travail [14] pour parler d'EME devant une crise prolongée ou se répétant sans reprise de la conscience était de 30 minutes. Ce délai avait été choisi sur la base d'études expérimentales animales montrant des séquelles neuronales irréversibles au-delà de 30 minutes d'activité épileptique soutenue [15].

Néanmoins, une étude s'est penchée chez 307 patients spécifiquement sur la problématique de la différence entre crise prolongée et EME [16] : elle a montré que pour un délai entre 10 et 30 minutes, il est difficile de distinguer une crise « prolongée » s'arrêtant spontanément, d'un EME non spontanément résolutif, puisque la moitié des crises « prolongées » au-delà de dix minutes ne cèdent pas spontanément, et nécessitent un traitement antiépileptique d'urgence, l'autre moitié cédant spontanément en revanche.

Ultérieurement, le délai requis pour parler d'EME devant une crise se prolongeant a « sans rationnel scientifique bien établi » été diminué selon les

auteurs à 20 minutes [17] puis à 10 minutes [18]. Plus récemment, Lowenstein et al. [19] ont proposé une définition opérationnelle ne prenant en compte que les EME convulsifs généralisés : « L'état de mal généralisé convulsif survenant chez l'adulte ou l'enfant âgé de plus de cinq ans fait référence à des (a) : crises continues au-delà de 5 minutes ou (b) : au moins deux crises successives sans récupération complète de la conscience entre les crises sur une période d'au moins 5 minutes. »

Ce délai de cinq minutes pour définir les états de mal convulsifs généralisés repose sur des critères :

- Pronostiques,
- Cliniques : sur la durée moyenne des crises généralisées tonicocloniques allant selon les études de 62 secondes en moyenne (16 à 108 secondes) à 660 seconds maximums [20]. Ces durées ont été calculées pour des crises secondairement généralisées au cours du monitoring EEG-vidéo de patients souffrant d'épilepsie pharmacorésistante et devraient donc être plus courtes en cas de crise tonicoclonique primitive,
- De mortalité en cas de retard à la prise en charge thérapeutique : de nombreuses études ayant établi un lien entre la durée des crises et la surmortalité des patients [21,22], le délai engendrant une surmortalité se situant toutefois plutôt aux alentours de 60 minutes. L'EME tonicoclonique généralisé non traité ou traité de façon inadéquate va en effet évoluer vers un « état de mal larvé », se caractérisant par l'atténuation, voire la disparition des manifestations motrices chez un patient comateux contrastant avec la persistance d'un état de mal électrique [23]. L'état de mal larvé, évolution ultime de l'EME tonicoclonique, est associé à un pronostic catastrophique.

Quel est l'intervalle et le nombre de crises requis pour parler de crises subintrantes, synonymes d'EME, et non plus de crises répétées ?

Des études ont montré que les patients épileptiques présentant des clusters de crises étaient plus à risque de développer un EME [24]. De façon générale, c'est plus l'absence de récupération de la conscience entre les crises se répétant que le nombre précis de crises qui semble être un facteur déterminant pour poser le diagnostic de menace d'état de mal ou d'EME avéré. La répétition d'au moins deux crises sans reprise de conscience est requise (ce qui permet d'exclure les troubles confusionnels postcritiques). À l'inverse, les crises sérielles sont définies comme des crises se répétant avec récupération de la conscience antérieure entre les crises.

II.Classifications des EME

1.Les formes cliniques des EME

Sur un plan clinique et pragmatique, on peut distinguer deux grandes formes cliniques d'EME :

1.1.Les EME dont le diagnostic repose sur la clinique : les états de malconvulsifs (Figure 8)

Les états de mal convulsifs généralisés :

- tonicocloniques primitifs ou secondaires : activité clonique ou tonique soutenue, bilatérale, symétrique ou non, continue ou intermittente avec altération plus ou moins marquée de la conscience pouvant débuter d'emblée (état de mal primitif) ou faire suite à un début partiel (état de mal secondairement généralisé) [25],
- myocloniques : secousses myocloniques continues ; état de mal spécifique du patient épileptique (épilepsie généralisée idiopathique ou épilepsie myoclonique progressive) [26] ; à distinguer des encéphalopathies avec myoclonies (diagnostic différentiel),
- toniques : répétition à fréquence très rapprochée de crises toniques avec manifestations végétatives, sont l'apanage des encéphalopathies épileptiques (type Lennox-Gastaut) [26].

Les états de mal convulsifs focaux :

- état de mal partiel somato-moteur, avec ou sans marche jacksonienne : répétition sérielle de crises partielles motrices sans altération de la conscience, avec ou sans marche jacksonienne [27],
- épilepsie partielle continue ou syndrome de Kojewnikow : crises partielles sérielles somatomotrices alternant avec des myoclonies segmentaires permanentes rebelles à toute médication dans le même territoire [27],

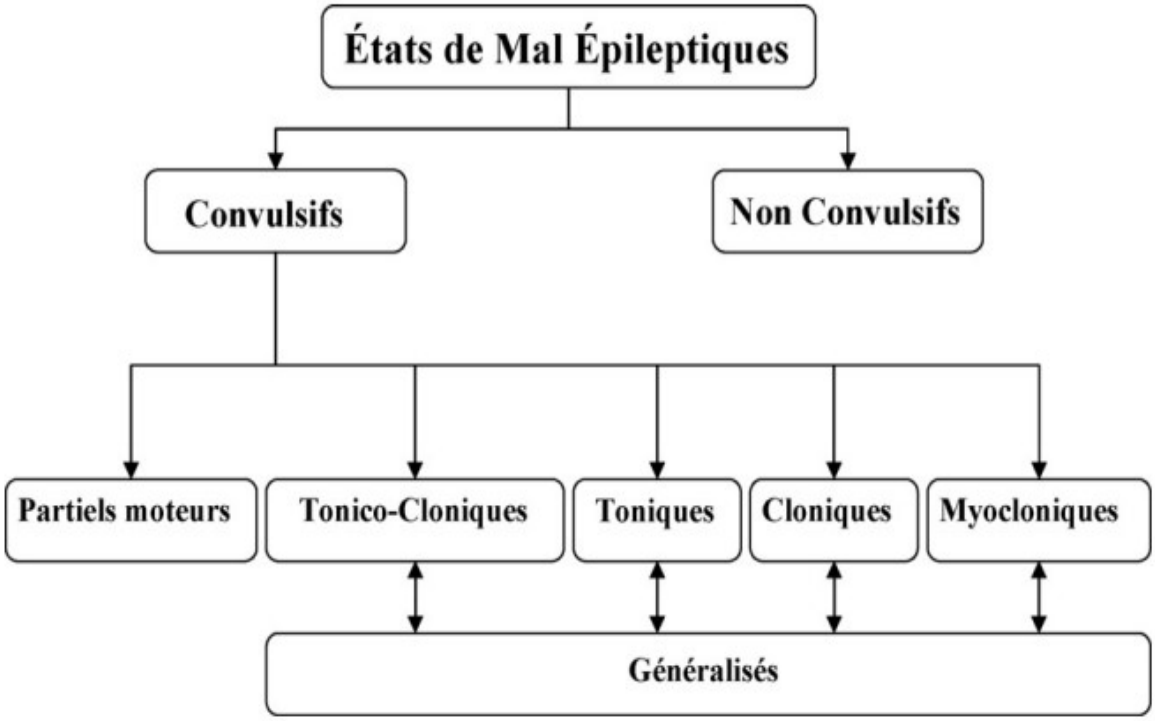


Figure 8 : classifications des états de mal convulsifs

1.2.Les EME dont le diagnostic repose sur la clinique et l'EEG : les états de malnon convulsifs

Les états de mal confusionnels

- § l'état de mal absence : entité, caractérisée par une confusion mentale fluctuante variable en intensité (allant de la simple obnubilation à l'état stuporeux) parfois associée à quelques myoclonies des membres pas toujours facilement objectivables, peut se voir dans le cadre d'une épilepsie généralisée idiopathique (souvent alors précipité par un traitement antiépileptique inadéquat) ou plus rarement de novo chez le sujet d'âge mur en sevrage de benzodiazépines [8],
- § l'état de mal partiel complexe frontal ou temporal : état confusionnel plus ou moins marqué, fluctuant, associé à des troubles du comportement (états de mal frontaux), de discrets automatismes oro-alimentaires, gestuels ou verbaux (états de mal temporaux) [21].

Les états de mal partiels à symptomatologie élémentaire :

- Ø Rare, symptomatologie élémentaire déficitaire ou positive persistante sans altération de la conscience : états de mal aphasiques, hallucinatoires, sensitifs purs ou somato-sensitifs, vertigineux. . .
- Ø Les états de mal larvés : évolution ultime de tout état de mal tonico-clonique ou tonique non traité ou insuffisamment traité ou réfractaire marqué par un état d'obnubilation avec troubles neurovégétatifs marqués [28]. La symptomatologie critique clinique apparaît alors extrêmement frustre, pouvant se réduire à une simple contraction tonique axiale ou à une révulsion oculaire.

2. Les classifications des EME

Plusieurs classifications des EME existent :

- Une classification basée sur la classification internationale des crises [29], basée sur des critères cliniques (symptomatologie subjective, objective, altération ou non de la conscience) et EEG, distinguant principalement les états de mal partiels des états de mal généralisés [30]. Cette classification a pour avantage sa simplicité et sa facilité d'emploi, mais paraît peu adaptée à l'EME (la présentation clinique d'un EME dépassant parfois la simple répétition des crises, par exemple, états de mal confusionnels) et ne comporte aucune donnée pronostique et aucune gradation dans la sévérité des EME,
- Une classification basée sur la classification internationale des syndromes épileptiques [31], reposant sur des critères syndromiques (type de crises, âge de début, terrain) et étiologique [21]. Cette classification paraît toutefois trop complexe pour les médecins non habitués à utiliser la classification syndromique et là-encore ne prend pas en compte la gradation de la sévérité des états de mal,
- Une classification « opératoire » proposée par la dernière conférence de consensus de la Société de réanimation de langue française sur la prise en charge des états de mal [32] distinguant les états de mal convulsifs des états de mal non convulsifs, les premiers étant considérés comme faciles à diagnostiquer mais de mauvais pronostic, les derniers comme difficiles à diagnostiquer mais de plutôt bon pronostic, les états de mal subtils étant classés à part,
- Une classification pragmatique et heuristique proposée par Coeytaux et Jallon [25] et prenant en compte les différentes formes cliniques d'EME, les

circonstances de survenue et les conséquences thérapeutiques et distinguant les états de mal généralisés convulsifs, les états de mal à symptomatologie confusionnelle, les états de mal rencontrés exclusivement chez les patients épileptiques (myocloniques, toniques), les états de mal partiels à symptomatologie élémentaire, les situations à la limite nosographique de l'état de mal épileptique (convulsions fébriles prolongées, encéphalopathies postanoxiques) et les situations de pseudo états de mal.

Il est clair que pour les médecins confrontés en pratique au problème du diagnostic et de la prise en charge de l'EME, la classification doit être la plus opérationnelle possible : en tenant compte du pronostic et donc de la stratégie thérapeutique à mettre en place. D'où la proposition actuelle de classification avec trois degrés de pronostic et donc de stratégie thérapeutique :

- EME avec pronostic vital engagé à court terme,
- EME avec pronostic vital et/ou fonctionnel engagé à moyen terme, EME n'engageant pas le pronostic vital.

3. Les types des états de mal épileptique

Dans notre étude, on a constaté que la majorité des EME sont des EME tonicocloniques généralisés observés chez 26 cas représentant 86,66% avec 13,33% des crises partielles à généralisation secondaire. Cette constatation est trouvée aussi dans la majorité de ces études : L'étude réalisée au CHU de Rabat a retrouvé que la totalité de leurs patients (100%) ont eu un EME tonicoclonique généralisé [33], l'étude sénégalaise a retrouvé 58,3 % d'E.M.E convulsif généralisé [34] et l'étude de Madagascar a retrouvé 90,09% d'E.M.E.C.G. [35].

Nous constatons une diminution de ces chiffres dans les études européennes et américaines où on note une prédominance des crises partielles. Ainsi dans une étude suisse faite en 2000, ils ont trouvé que seulement 33,1% des malades ont eu un E.M.E.C.G et 33% à généralisation secondaire [31]. L'étude allemande a constaté que seulement 14%ont eu un E.M.E.C.G [38] et pour l'étude Américaine de Richmond les crises tonicocloniques généralisées d'emblée représentent 27% des cas et les crises partielles à généralisation secondaire étaient de l'ordre de 43% des cas. [37]. Cette disparité de chiffres entre le continent Africain et les autres continents (Europe et Amérique) pourrait s'expliquer par le fait que dans notre contexte, la majorité des malades consultent à un stade tardif probablement après généralisation secondaire, et la crise partielle est probablement passée inaperçue.

Ces données sont résumées dans le tableau suivant (Tableau III).

Tableau III : principaux types des EME observés dans les études épidémiologiques

Etude	Fès	Rabat	Dakar	Madagascar	Allemagne	Suisse	USA
Type	Rétro	Rétro	Rétro	Rétro	Pro	Pro	Pro
Année	2014-2016	1994-1997	1988-1998	2005-2006	2001	2000	1995-1996
Tonico-clonique généralisé d'emblée	86,66%	100%	58,3%	90,09%	14%	33,1%	9%
Généralisation secondaire	13,33%	-	21,2%	-	19,3%	33%	41%
Total généralisé	-	100%	79,5%	90,09%	33,3%	66,1%	50%
Partielle simple	-	-	-	-	13,3%	18,1	9%
Partielle complexe	-	-	-	-	43,3%	26,7	16%
Total partiel	0%	0%	20,5%	9,09%	56,6%	42,8%	25%

III.Épidémiologie des états de mal épileptiques (EME)

L'épidémiologie des EME permet principalement de déterminer l'incidence annuelle, les différentes caractéristiques cliniques et le taux de mortalité. Le problème principal de l'épidémiologie des EME est le manque d'études prospectives utilisant une définition standardisée des EME. En effet, bien souvent, les études les plus anciennes incluent les états post-anoxiques et les problèmes métaboliques, majorant l'incidence et la mortalité des EME. De plus, les EME partiels sans généralisation des crises ainsi que les EME non convulsifs sont sous-inclus ou non inclus.

1.Epidémiologie descriptive

1.1.Age

Toutes les études retrouvent une incidence d'EME plus élevée pour les patients de plus de 60 ans et durant la première année pour les études incluant les enfants.

Dans notre série, l'âge moyen était de 37,83 ans avec une fréquence élevée chez les patients âgés entre21 et 30 ans. Alors que la moyenne d'âge était de 36,38 ans au CHU Ibn Sina de Rabat [34] et de 44,53 ans à Madagascar [35] (Tableau IV).

Tableau IV : répartition d'âge selon les études

Etudes	Rabat	Madagascar	Fès (notre étude)
Type	Rétrospectif	Rétrospectif	Rétrospectif
Année	1994-1997	2005-2006	2014-2016
Moyenne d'âge	36,38 ans	44,53 ans	37,83 ans
Extrêmes d'âge	19-74 ans	15-87 ans	17-83 ans

1.2.Sexe

Une prédominance masculine a été constatée dans la majorité des études.

Le nombre des hommes dans notre étude était de 20 (67%), et de 10 cas (33%) pour les femmes. Le sexe ratio était de 2 en faveur des hommes.

Cette prédominance masculine a été trouvée chez la majorité des études (Rochester [35], Californie [36], Richmond [37], Hessen [38], suisse [31], Sénégal [20], Madagascar [35]). Par contre, une étude faite en Bologne [39] a trouvé une prédominance féminine.

Ces données sont résumées dans le tableau suivant. (Tableau V)

Tableau V : répartition du sexe en fonction des études

Etude	Dakar	Rabat	Madagascar	Fès notre étude
Type	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective
Année	1988-1998	1994-1997	2005-2006	2014-2016
Hommes	-	66%	62%	67%
Femmes	-	44%	38%	33%
Sex-ratio	1,29	1,94	1,63	2

1.3.Antécédents

Dans notre série l'antécédent d'épilepsie était constaté chez 33,33% des cas. Cela rejoint les mêmes chiffres retrouvés dans la littérature.

En effet, Pour les études européennes, l'étude prospective Allemande [23] a trouvé l'antécédent d'épilepsie chez 50% des patients. Chez les suisses 43% des patients étaient épileptiques [22], alors que l'antécédent de la maladie épileptique était de l'ordre de 39% des cas dans une étude italienne [31].

Pour l'étude américaine de Virginie, l'ATCD d'épilepsie a été noté chez 42% [24] (Tableau VI).

Au Maroc, pour l'étude de Rabat, 50% des patients avaient l'antécédent de la maladie épileptique [19].

Tableau VI : ATCD d'épilepsie en fonction des études

Etudes	Rabat	Fès (notre étude)	Allemagne	Suisse	Italie	Virginie (USA)
Type	Rétrospective	Rétrospective	Prospective	Prospective	Prospective	Prospective
Année	1994-1997	2014-2015	2001	2000	2003	1995-1996
ATCD d'épilepsie	50%	33,33%	50%	43%	39%	42%

2.Incidence des EME

Dans les études épidémiologiques les plus anciennes datant d'avant 1990, on retrouve une variation de l'incidence des EME en fonction de la structure d'accueil (Tableau VII). En effet, celle-ci augmente avec la spécialisation de la structure allant de 0,013 % des admissions en hôpital général [40] à 0,13 % dans un hôpital universitaire [41] et jusqu'à 3,5 % dans une unité de soins intensifs [42] (Tableau VII).

La fréquence des EME est aussi plus importante chez les patients épileptiques (2,3 à 10 %) et chez les enfants (13 à 24 %) [43] comparée au reste de la population.

Tableau VII : incidence des EME en fonction de la structure d'acceuil

Hôpital général	Hôpital universitaire	Unité de soins intensifs
0,013 %	0,13%	3,5%

Sur les 12 études épidémiologiques recensées dans la littérature entre 1970 et 1983 par Shorvon en 1994 [44], l'incidence annuelle des EME se situe entre 44,1 à 66,6 pour 100 000 habitants. Cette incidence prend en compte les EME convulsifs et non convulsifs incluant les EME absences, confusionnels, partiels, néonataux et autres.

En 1993, des recommandations pour les études épidémiologiques en épileptologie ont été établies par la ligue internationale contre l'épilepsie [45]. Dans ces recommandations, la définition retenue d'un EME est « une crise durant plus de 30 minutes ou des crises répétées sans reprise d'un état de conscience normal sur une période de 30 minutes ».

On ne dispose que de six études épidémiologiques réalisées en population générale, utilisant ces recommandations de 1993. Il s'agit de deux études rétrospectives : la première est celle de Rochester de la Mayo Clinic avec les données

de 1965 à 1984 [46] et la seconde est une étude réalisée en Californie qui ne répertorie que les EME [47]. Les incidences annuelles respectives sont de 17,3 et 6,2 pour 100 000 habitants. Les autres études sont des études prospectives réalisées à Richmond en Virginie par De Lorenzo et al. en 1996 [37] (enfants et adultes, 204 cas entre le 1er juillet 1989 et le 30 juin 1991), à Hessen en Allemagne par Knake et al. En 2001 [38] (adultes, 150 cas entre le 1er juillet 1997 et le 30 juin 1999), dans les six cantons suisses francophones par Coeytaux et al. en 2000 [40] (enfants et adultes, 172 cas entre le 1er octobre 1997 et le 30 septembre 1998) et à Bologne en Italie par Vignatelli et al. en 2003 [39] (adultes, 40 cas entre le 1er mars 1999 et le 29 février 2000). L'incidence annuelle des EME est de 41 pour 100 000 habitants à Richmond, 17,1 à Hessen, 10,7 à Bologne et 10,3 en Suisse (Tableau VIII).

Tableau VIII : incidence des états de mal épileptiques selon les études épidémiologiques

Etude	Rochester	Californie	Richmond	Hessen	Suisse	Bologne
Types	Rétrospective	Rétrospective	Prospective	Prospective	Prospective	Prospective
Année	1997-1998	2002	1995-1996	2001	2000	2003
Population	Enfants adultes	Enfants adultes EME convulsifs	Enfants adultes	Enfants adultes	Enfants adultes	Enfants adultes
Incidence 100000/an	18,3	6,2	41	17,1	10,3	10,7

Les différences d'incidence observées entre l'étude de Richmond et les autres études sont expliquées par les auteurs, par la forte communauté afro-américaine de Virginie qui représente plus de 50 % des patients recensés [37]. En effet, en ne retenant que la population non afro-américaine, ils retrouvent une incidence annuelle de 19 pour 100000 habitants. Cependant, cette explication n'est pas satisfaisante et on peut s'interroger sur la qualité et l'accès aux soins dispensés avant l'apparition d'un EME dans cette population. Les incidences élevées américaines comparées aux études européennes pourraient simplement s'expliquer par les différents systèmes de soins et leur accessibilité à l'ensemble de la population. De plus, les études américaines incluent les états pos-tanoxiques qui augmentent l'incidence et la mortalité. C'est aussi pourquoi, l'étude Suisse a l'incidence et la mortalité les plus faibles, car les auteurs ont pris particulièrement soins de ne pas inclure les états post-anoxiques. Toutes les études retrouvent une incidence d'EME plus élevée pour les patients de plus de 60 ans et durant la première année pour les deux études incluant les enfants.

On retrouve une prédominance masculine sauf dans l'étude de Bologne. Pour les études européennes, l'incidence annuelle des EME généralisés est comprise entre 3,6 et 6,6 pour 100 000 habitants et l'incidence des EME non convulsifs entre 2,6 et 7,8 pour 100 000 habitants. De Lorenzo et al. en 1996 [37] retrouvent 8 % d'états de mal non convulsifs chez les patients comateux sans signes cliniques, avec un diagnostic par un électroencéphalogramme (EEG) réalisé systématiquement chez ces patients.

3.Caractéristiques cliniques des EME

Les EME surviennent dans 39 à 50 % des cas chez un patient épileptique connu. Lorsqu'elle est calculée « la récurrence » chez un même patient d'un nouvel ou de plusieurs EME est chiffrée à 13,3 % dans les deux premières années dans l'étude de Richmond qui regroupe enfants et adultes et tout type d'EME.

La récurrence est aussi plus importante chez le jeune enfant et la personne âgée. Une récurrence d'état de mal convulsif est chiffrée à 11 % la première année dans l'étude de Californie (rétrospective, enfants et adultes) et est observée chez 5,9% des patients sur les sept années de l'étude. « Les crises observées » sont dans deux tiers à trois quarts des cas des crises partielles, plus souvent complexes (Hessen, Suisse, Bologne) et plus souvent simples dans l'étude de Richmond). Les crises partielles se généralisent secondairement dans 19,3 % des cas dans l'étude d'Hessen, un tiers des cas dans l'étude Suisse, 43 % des cas dans l'étude de Richmond et dans deux tiers des cas dans l'étude de Bologne. Les crises tonicocloniques généralisées d'emblée représentent 9 % dans l'étude de Bologne, 14% dans l'étude d'Hessen, 31 % dans l'étude de Richmond et 33 % dans l'étude Suisse.

« La durée moyenne » des EME est chiffrée à 3,8 jours (Suisse), l'EME se terminant dans les 24 heures dans la moitié à deux tiers des cas. « Les étiologies des

EME » sont regroupées dans les études épidémiologiques en trois grandes catégories. On distingue d'abord les étiologies aiguës datant moins de sept jours, les étiologies non aiguës ou séquellaires et les étiologies indéterminées. Les trois étiologies les plus fréquentes des EME sont : une concentration basse en médicaments antiépileptiques, des antécédents de lésions cérébrales et un accident vasculaire cérébral aigu (datant de moins de sept jours). Les principales étiologies et

leurs caractéristiques font l'objet d'un développement plus détaillé dans le chapitre « recherche étiologique lors d'un EME ». Chez l'enfant [37,41], les trois causes les plus fréquentes sont la fièvre (52 %), les lésions cérébrales non aiguës (39 %) et le sousdosage en médicaments antiépileptiques (21 %). Les autres étiologies ne représentent pas plus de 10 % chacune.

IV.Physiopathologie des EME

Toute activité épileptique quelque soit son expression résulte de la production paroxystique de décharges électriques excessives et synchronisées au sein d'une population de neurones du cerveau [42]

1.Génération et arrêt de la crise

1.1.Génération de la crise

Les mécanismes impliqués dans la genèse et l'entretien de l'EME sont multiples et complexe [43], l'élément déclenchant d'un EME fait intervenir trois processus fondamentaux.

1.2.Déséquilibre entre systèmes excitateurs et inhibiteurs synaptiques

Les systèmes excitateurs provoquent ou entretiennent les crises, ils font intervenir plusieurs neuromédiateurs, dont les plus importants sont le glutamate, l'aspartate et l'acétyl choline.

Les systèmes inhibiteurs, quant à eux, empêchent l'émergence ou la poursuite des crises, ils ont comme neurotransmetteur fondamental l'acide gamma aminobutyrique.

1.3.Perturbations de l'homéostasie ioniques cérébrales

Ces perturbations provoquent des anomalies de concentrations ioniques (Ca++, K+, Na+) extra cellulaire, des altérations des potentiels de membranes et d'excitabilité neuronale. A l'état normal le glutamate, en se fixant sur le récepteur non N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) induit une entrée de sodium de façon transitoire dans la cellule post synaptique.

Lors d'un EME, le glutamate se lie aux récepteurs NMDA post synaptique, et permet, en plus, une entrée intracellulaire importante d'ion calcium. Il en résulte une dépolarisation membranaire prolongée qui provoque l'ouverture d'autres canaux NMDA et canaux voltages dépendants, et ainsi auto-entretient ces processus membranaires.

1.4.Modifications des réseaux neuronaux en rapport avec des phénomènes deplasticité neuronale

L'environnement péri-neuronal est sous la dépendance d'un système complexe vasculaire (barrière hémato-encéphalique), glial (astrocyte, microglie), et le LCR. Les interactions glioneuronales et le couplage « activité neuronale, métabolisme énergétique – débit sanguin cérébrale » constituent les principaux facteurs susceptibles d'intervenir dans le déclenchement, l'entretien et l'arrêt de crise.

a.Arrêt de la crise

Met en jeu l'activation de certaines structures cérébrales à effet inhibiteur diffus, telles que la substantianigra et le cervelet, paraissent intervenir davantage sur la propagation des crises partielles et le contrôle de leur généralisation que sur l'interruption des crises. Le rôle d'un épuisement énergétique métabolique n'a pas été démontré.

2. Conséquence de l'EME

2.1. Au niveau cérébral

L'EME entraîne le même type de lésions cérébrales que celles observées au long terme chez le patient épileptique. Plusieurs études post-mortem réalisées chez l'homme ont montré que des lésions cérébrales sont constamment présentes à des degrés variables et qu'elles intéressent principalement le système limbique (hippocampe), le thalamus, les cellules du Purkinje du cervelet et le cortex cérébral [44]. Les modèles animaux ont permis de montrer que ces lésions cérébrales sont directement attribuables à l'activité épileptique puisqu'elles sont également présentes en cas de crises généralisées après contrôle des convulsions et des paramètres hémodynamiques et ventilatoires [45].

La validité de ces données en clinique humaine est très probable même si elle n'est pas formellement prouvée. En effet, les autopsies pratiquées chez trois patients décédés après EME dont les répercussions systémiques avaient été contrôlées ont retrouvé des lésions cérébrales similaires [46].

Une fois déclenché, dans une première phase, l'activation épileptique continue provoque des modifications hémodynamiques et métaboliques, l'état convulsif est d'abord associé à une chute de la résistance vasculaire cérébrale et à une perte de l'autorégulation ainsi qu'une augmentation du débit sanguin cérébral moins marqué que l'augmentation du métabolisme neuronal (consommation moyenne régionale en O2). Tout ceci aboutit à une dette en oxygène et à une acidose lactique avec hypertension intracrânienne, ce qui, en conséquence, aboutit à une sortie de K+ et à une entrée de Ca++ dérégulée aboutissant à la mort cellulaire par calcito-toxicité et par activation des récepteurs NMDA (excito-toxicité).

L'EME surtout convulsif va dès la trentième minute, être responsable de morts neuronale par phénomène d'excito-toxicité notamment dans le lobe limbique,

l'hippocampe, les couches 3,5,6 du cortex, les noyaux thalamiques et l'amygdale [46], aboutissant à une mort nécrotique. Expérimentalement, les lésions apparaissent même si l'animal est intubé ventilé. Des lésions surviennent aussi dans les EME non convulsif, mais elles semblent moins sévères.

Le phénomène de perte neuronale sélective conduit à des remaniements morphologiques, une réaction gliale de type inflammatoire modifie les contacts intercellulaires et favorise l'hypersynchronie [47], le développement de néosynapses et la repousse d'axones collatéraux (bourgeonnement ou Spouting) vont créer des circuits aberrants avec des boucles autoexicitatrices aggravant encore l'hyperexicitabilité et l'hypersynchronie [48].

La phase d'hyperadrénergie systémique est associée à une augmentation majeure du métabolisme général et cérébral. Le débit sanguin cérébral (DSC) reste adapté à cette hyperactivité métabolique tant que les conditions hémodynamiques périphériques le permettent [49].

L'hypertension artérielle observée serait donc initialement protectrice. Durant la seconde phase de l'EME (diminution des convulsions et de l'hyperadrénergie), l'inadéquation entre les besoins et les apports énergétiques, l'hypoxie, l'hypoglycémie ainsi que la diminution de pression de perfusion cérébrale

(augmentation de la pression intracrânienne [PIC] par l'œdème cérébral et dégradation de l'hémodynamique systémique) favorisent l'ischémie neuronale. Il survient alors une dette en O2, bien que le DSC reste plus élevé que la normale. Il a été montré expérimentalement que durant la phase tardive de l'EME, le DSC devait se maintenir au moins au double de sa valeur contrôle pour garantir une oxygénation cérébrale suffisante [49]. Cette inadéquation entre apports et besoins énergétiques serait plus fatale chez l'adulte que chez l'enfant. Ceci pourrait être expliqué par l'existence d'un hypermétabolisme chez l'adulte. Cet aspect revêt son

importance en pratique clinique puisqu'il est habituel d'accorder une plus grande tolérance de durée d'EME chez le jeune enfant par rapport à l'adulte. L'intensité de ces lésions semble en outre corrélée à la durée de l'EME et au degré d'hyperthermie [50], et semble aussi se majorer lorsque l'EME survient dans un contexte d'inflammation [51]. En revanche l'œdème cérébral spécifiquement induit par l'EME reste modéré et influence peu la PIC [52].

2.2.Au niveau systémique (Figure 9)

Le facteur de gravité initial des EME convulsifs est attribué à l'élévation massive immédiate des catécholamines plasmatiques. Ce phénomène déclenche une série de complications systémiques, thermiques, cardiovasculaires, métaboliques.

L'hyperhémie qui apparaît rapidement au cours d'un EME convulsif est facilitée par la libération de la catécholamine dans la circulation systémique.

L'hyperhémie qui facilite l'augmentation du métabolisme cérébrale et la chute secondaire de la pression artérielle constitue un facteur important d'aggravation.

L'hypoxie associée généralement à une hypercapnie et à une hyper-

lactacidémie est fréquente. Elle résulte de l'encombrement des voies respiratoires lié à l'hypersécrétion broncho alvéolaire, à l'irrégularité des mouvements respiratoires, à l'inondation bronchique par inhalation.

Elle entraîne une perte de l'autorégulation cérébrale du débit sanguin cérébral, avec hypoperfusion cérébrale facilitée par la baisse de la pression artérielle. L'hypoxie est un facteur d'entretien des EME, mais ne paraît pas avoir d'effet direct dans la production des lésions neuronales, de même que l'hypercapnie et l'acidose.

L'hyperglycémie observée au début de l'EME est le résultat de trois facteurs : la libération des catécholamines, l'activation de la glucolyse hépatique, la libération de glucagon. L'hyperkaliémie en relation avec l'activation musculaire peut contribuer à l'apparition d'arythmie cardiaque. La myoglobinurie également d'origine

musculaire peut avoir pour conséquence une insuffisance rénale par tubulopathie (Tableau IX).

Ces diverses perturbations systémiques sont spontanément réversibles si l'EME cesse rapidement.

Tableau IX : Modification physiologique au cours de l'EME tonicoclonique (d'après Shorvon) [53]

Modifications cérébrales	**Modifications métaboliques**	**Modifications cardio-vasculaires**
PHASE I DE COMPENSATION		
↗ Métabolisme ↗ Débit sanguin cérébral ↗ [Glucose] et de son métabolisme ↗ [Lactate] ↓ Pas d'ischémie cérébrale	Hyperglycémie Acidose lactique	↗ Débit cardiaque Hypertension artérielle Tachycardie Manifestations végétatives sympathiques Hyperthermie
PHASE II DE DECOMPENSATION		
Abolition de l'autorégulation vasculaire cérébrale Hypoxie Hypoglycémie ↗ [Lactate] ↗ PIC ↓ oedème cérébral ↓ Ischémie cérébrale	Hypoglycémie Hyponatrémie Dyskaliémie Acidose métabolique et respiratoire Défaillance hépatique et rénale Coagulopathie Rhabdomyolyse	Hypoxie Hypotension artérielle ↘ Débit cardiaque Défaillance cardiaque Hyperthermie

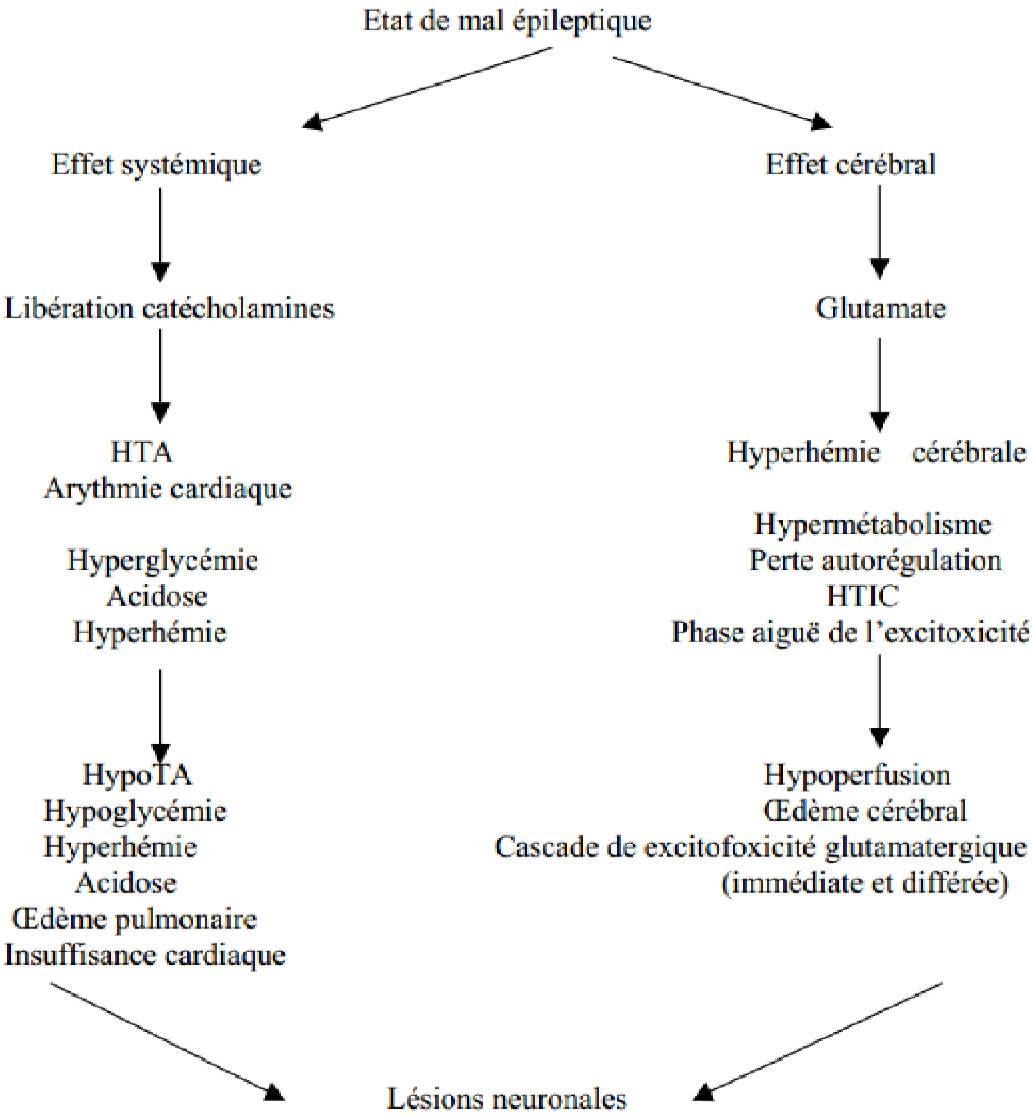


Figure 9 : retentissement cérébral et systémique des EME

3.Intérêt de l'étude de la physiopathologie

De ces données physiopathologiques découleront les principes de la prise en charge des EME. Les traitements spécifiques (antiépileptiques) viseront essentiellement à renforcer l'inhibition de la dépolarisation neuronale (agonistes GABAergiques, stabilisants de membrane). Le traitement non spécifique s'efforcera de contrôler de façon urgente l'hémodynamique périphérique et cérébrale, l'oxygénation, et la température de façon à maintenir en permanence un apport énergétique adapté à l'hyper métabolisme neuronal.

V.Examens paracliniques

1.EEG

L'électroencéphalogramme (EEG) mesure l'activité électrique produite par le cortex et permet l'identification d'anomalies épileptiques. La place de l'EEG dans un état de mal épileptique (EME) est comparable à celle d'un ECG dans un trouble du rythme cardiaque, mais sa réalisation technique et son interprétation sont plus difficiles. Il a un intérêt dans la confirmation du diagnostic d'EME ainsi que dans son suivi thérapeutique (tableau X).

Tableau X : tableau récapitulatif de l'intérêt de l'EEG

Diagnostic positif	Etats de mal non convulsifs
	Etat de mal larvé ou infraclinique
Diagnostic différentiel	Crises non épileptiques
	Encéphalopathies métaboliques
	Encéphalopathies postanoxiques
Aide au diagnostic étiologique	Epilepsies généralisés vs épilepsies focales
	Encéphalites
	Encéphalopathiesspécifiques
Intérêt dans lasurveillance	Efficacité du traitement (causes pauci-symptomatiques ou infracliniques)
	Surveillance du niveau de sédation
Intérêt pronostique	Complexes périodiques latéralisés (PLEDs)

1.1.Diagnostic électroencéphalographique de l'état de mal épileptique

Un EME se définit sur le plan électrique comme sur le plan clinique par une activité critique continue ou la répétition de crises sur une période de 30 minutes. Il n'y a pas de critère simple pour définir électriquement une crise d'épilepsie. Dans

les études portant sur les EME, les critères EEG sont rarement présentés et des extraits EEG rarement montrés.

L'une des principales caractéristiques EEG d'une crise est son activité

« rythmique » (à savoir, des figures EEG se répétant de façon continue (Figure10, Figure11)

Figure10 : état de mal non convulsif à expression confusionnelle.

Extrait d'un tracé EEG, en montage bipolaire longitudinal, comportant 21 électrodes (seules 16 sont représentées), chez une patiente présentant une confusion et des troubles du langage, dans le cadre d'une encéphalopathie aiguë disséminée. L'hémisphère gauche est le siège d'activités rythmiques qui prédominent dans la région temporale (durant les premières secondes de cet extrait) puis se propagent aux régions centrales et pariétales gauches, ainsi qu'à la région temporale droite. De façon contemporaine, on note une modification du patron de la décharge, qui devient plus rapide et prend l'aspect de pointes.

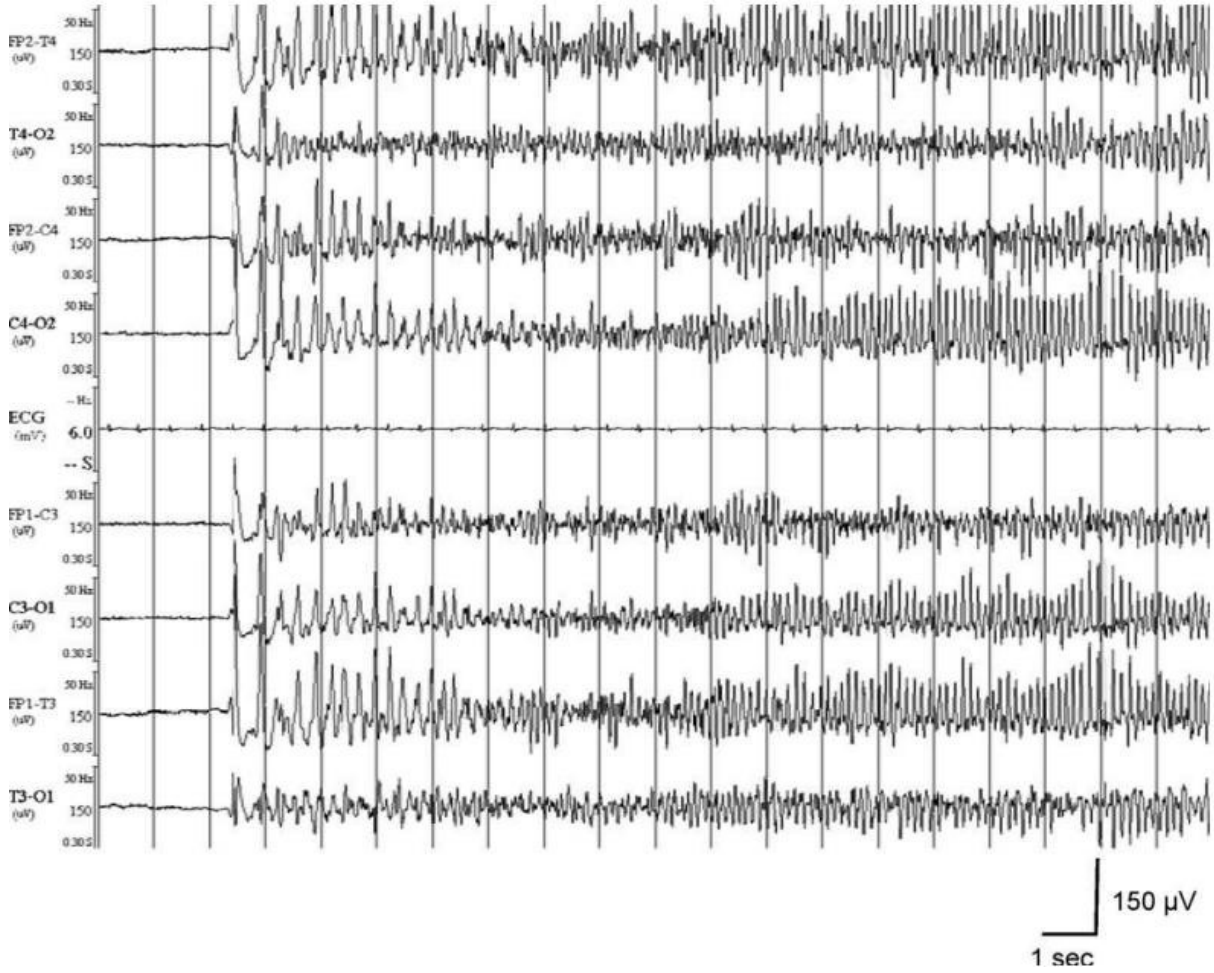


Figure11 : état de mal réfractaire. Extrait d'un tracé EEG, en montage bipolaire longitudinal, comportant huit électrodes, chez une patiente présentant un EME convulsif généralisé tonicoclonique dans le cadre d'une encéphalite.

A l'inverse des activités « périodiques » (figure d'EEG se répétant de façon discontinue, séparées par un intervalle de temps constant ou quasi constant) ne sont pas en faveur d'une activité épileptique. Les anomalies épileptiques peuvent être « spécifiques » (décharges de pointes, pointes-ondes, polypointes, polypointes-ondes) ou « non spécifiques » (activité rythmique à n'importe quelle fréquence : autour de 1 Hz, souvent ample, jusqu'à des activités rythmiques à plus de 30 Hz, de bas voltage). Ces anomalies peuvent être permanentes ou non. S'il y a une récupération d'un rythme de fond entre les crises, on parle de crises « sérielles », ou subintrantes. Les décharges peuvent être régulières (plutôt dans les EME généralisés) ou irrégulières (plutôt dans les EME partiels). Dans ce dernier cas, elles

s'organisent dans le temps et dans l'espace : changement de fréquence, d'amplitude mais aussi de topographie.

Parfois, les anomalies sont peu spécifiques, ou masquées par des artéfacts, notamment musculaires. Le diagnostic d'EME doit alors reposer sur d'autres arguments, comme le caractère stéréotypé des anomalies EEG, leur survenue simultanée avec les manifestations cliniques, l'existence de modification de l'activité de fond après des crises subintrantes (comme des ondes lentes postcritiques). Parfois, c'est la régression rapide des anomalies EEG et des manifestations cliniques après injection intraveineuse d'une benzodiazépine, qui permettra d'affirmer a posteriori l'origine épileptique. Au décours d'une crise, voire d'un EME, des anomalies épileptiques isolées «inter critiques » peuvent persister. Le fait que ces anomalies ne s'organisent pas en décharge rythmique, même si elles sont très fréquentes, élimine la persistance d'une crise.

1.2.Contribution de l'EEG au diagnostic syndromique de l'état de mal

L'EEG est le seul examen capable de définir le syndrome épileptique sousjacent à l'EME, en déterminant notamment si les anomalies épileptiques sont généralisées ou focales. Cette définition est nécessaire pour appréhender l'étiologie de l'EME, et donc proposer une prise en charge spécifique (molécules à large spectre pour une épilepsie généralisée, à spectre étroit pour une épilepsie partielle) ainsi que pour évaluer son pronostic.

Schématiquement, les EME sont classés en EME convulsifs de diagnostic clinique facile, et EME non convulsif où l'EEG est un élément important du diagnostic et doit être réaliser en urgence [54-56].

a.Etats de mal généralisés convulsifs

i. Etats de mal généralisés tonicocloniques

Les crises peuvent être soit généralisées d'emblée, soit partielles et secondairement généralisées. La phase tonique de la crise se caractérise par une activité rapide (20—40 Hz) de bas voltage, qui augmente rapidement en amplitude et diminue en fréquence (10 Hz), surchargée d'artefacts musculaires dus à la contraction. La phase clonique se traduit par des bouffées de poly-pointes ondes. Durant la phase postcritique, l'EEG montre parfois un tracé isoélectrique puis la reprise d'une activité cérébrale sous forme d'ondes lentes avec parfois des anomalies épileptiques isolées (anomalies inter-critiques) [57]. La caractéristique des EME est l'enchaînement des crises, sans reprise d'une activité de fond normale entre les crises.

Les crises focales secondairement généralisées se présentent sous la forme d'une activité rythmique (pointes, pointes lentes, activité thêta, delta. . .) qui diffuse aux régions adjacentes, puis le tracé est celui d'une crise généralisée tonicoclonique.

L'état de mal larvé ou subtle status epilepticus correspond à une dissociation électromécanique, avec arrêt des convulsions. Il s'agit le plus souvent d'EME convulsifs pris en charge tardivement ou insuffisamment traités. La symptomatologie peut se résumer à de brèves contractions toniques axiales, à de discrètes révulsions oculaires ou à des troubles végétatifs. La transition vers l'état de mal larvé se caractérise sur le plan EEG par la survenue de crises qui présentent des fluctuations d'amplitude, de fréquence et de distribution (waning and waxing). Cette période de transition est suivie d'une période prolongée d'activité critique qui varie peu dans sa morphologie (activité critique continue monomorphe de pointes, pointes ondes, ondes aiguës rythmiques, ou ondes lentes rythmiques). Ensuite

peuvent apparaître des périodes de tracés isoélectriques de plus en plus longues alors que la durée des crises se raccourcit. Le stade ultime de l'état de mal larvé se traduit par l'apparition de PLEDs (periodic lateralized epileptiform discharges ; voir infra) prenant parfois un aspect bilatéral sur un tracé très déprimé [58,59].

ii. Etats de mal toniques et myocloniques

Les états de mal toniques peuvent se rencontrer dans des encéphalopathies épileptiques, comme le syndrome de Lennox-Gastaut [60]. Sur le plan EEG, les crises toniques se traduisent, soit par des rythmes rapides qui augmentent progressivement en amplitude et qui diminuent en fréquence, soit par des rythmes rapides faisant suite à un complexe lent [61,62]. L'EEG peut être extrêmement perturbé avec des pointes ondes lentes subcontinues entrecoupées de rythmes rapides diffus.

Les états de mal myocloniques peuvent compliquer une encéphalopathie épileptique de l'enfant ou une épilepsie généralisée idiopathique telle qu'une épilepsie myoclonique juvénile. Ils surviennent le plus souvent chez des sujets traités par des médicaments antiépileptiques inadaptés tels que la carbamazépine et le vigabatrin [63]. Le tracé retrouve des bouffées de polypointes ondes généralisées synchrones des secousses myocloniques, sur une activité de base en général très altérée. La conscience est conservée entre les secousses.

iii. Etats de mal non convulsifs

On oppose schématiquement les EME « non convulsifs à expression confusionnelle » (les plus fréquents) aux EME « non convulsifs et non confusionnels » (situations rares, hors réanimation neurochirurgicale). Dans ces situations, l'EEG permet de confirmer le diagnostic d'EME, surtout lorsque les manifestations cliniques ne sont pas spécifiques (troubles de vigilance, confusion, troubles du comportement, troubles phasiques ou hallucinations).

iv. Etats de mal non convulsifs à expression confusionnelles

Dans cette classe d'EME, on distingue classiquement trois tableaux cliniques. Les états de mal-absence ont une présentation EEG extrêmement variable (pointes ondes à 3 Hz ou de fréquence inférieure, complexes polypointes ondes, pointes ondes dégradées). Les anomalies sont bilatérales, diffuses à prédominance antérieure et parfois focale [64].

Dans cette classe d'EME, on distingue classiquement trois tableaux cliniques. Les états de mal-absence ont une présentation EEG extrêmement variable (pointes ondes à 3 Hz ou de fréquence inférieure, complexes polypointes ondes, pointes ondes dégradées). Les anomalies sont bilatérales, diffuses à prédominance antérieure et parfois focale [64].

Les deux autres tableaux sont les états de mal frontaux et temporaux.

L'EEG révèle alors des décharges rythmiques prédominant dans les lobes respectifs.

v. Etats de mal non convulsifs non confusionnels

Ils sont rares et se caractérisent par des symptômes survenant sans trouble de conscience (signes visuels, somatosensitifs, auditifs, psychiques, végétatif) avec des crises focales électriques [64].

1.3.Contribution de l'EEG au diagnostic étiologique de l'état de mal

Parfois l'EEG peut également orienter vers une étiologie de l'état de mal. C'est le cas de l'encéphalite herpétique, qui peut se révéler par un tableau clinique et EEG de crises partielles temporales subintrantes, voire d'un EME en contexte fébrile. L'EEG, en dehors des décharges critiques, montre typiquement des ondes lentes temporales, sur lesquelles peuvent s'inscrire des complexes pseudopériodiques (PLEDs) (voir définition infra ; Figure12) qui apparaissent dès le deuxième jour et disparaissent vers le quinzième jour [65].

Figure 12 : Diagnostic différentiel d'état de mal : PLEDs. Extrait d'un tracé EEG, en montage bipolaire longitudinal, comportant huit électrodes, chez une patiente présentant une confusion fébrile dans le cadre d'une méningoencéphalite herpétique. L'EEG montre des PLEDS qui prédominent dans la région temporale gauche. Il s'agit de potentiels lents très amples, mêlés à des activités moins amples et plus rapides, se répétant de façon pseudopériodique toutes les deux à trois secondes.

1.4.Contribution de l'EEG au diagnostic différentiel de l'état de mal

i. Aspects EEG anormaux, controversés ou prêtant à confusion

Dans la littérature anglo-saxonne le terme epileptiform est utilisé pour décrire des figures EEG anormales qui ressemblent à des figures EEG épileptiques. Ce terme prête à confusion, car il ne guide pas le clinicien sur la nécessité ou non d'instaurer un traitement anti-épileptique. C'est le cas de PLEDs et des ondes triphasiques qui sont parfois interprétées à tort comme des activités épileptiques. Plusieurs propositions de définition sont en cours d'élaboration. À titre illustratif, nous présentons celles de Kaplan [66] présentées au First London Colloquium on StatusEpilepticus (Annexe 2).

ii. Autres : traités dans le chapitre diagnostic différentiel

1.5. Aide à la prise en charge thérapeutique et au suivi évolutif de l'EME

L'EEG représente une aide précieuse pour le suivi des patients admis en réanimation pur un EME. Il permet d'abord d'évaluer si l'EME persiste sous un mode non convulsif lorsque les mouvements convulsifs ont cédé. La récupération d'un niveau de conscience normal après arrêt d'un EME, peut être en effet retardée par l'effet sédatif des médicaments. De plus, l'EME peut récidiver dans les heures ou les jours suivant son contrôle initial, à l'occasion par exemple d'un allégement de certains traitements. L'évaluation clinique est souvent rendue difficile par la sédation (voire par la curarisation) qui empêche les mouvements convulsifs et seul un EEG peut détecter la récidive d'un EME généralisé.

L'EEG permet également de guider le traitement des EME réfractaires, lorsque l'objectif recherché est l'apparition de supression-burst. Celles-ci apparaissent sous l'effet de molécules anesthésiques (thiopental, propofol) de forte dose-dépendante [65]. Certaines équipes ont parfois comme objectif d'atteindre un tracé EEG « nul » aréactif durant en moyenne 24 heures [67]. Cependant, il n'est pas

toujours nécessaire d'approfondir l'anesthésie jusqu'au tracé de suppression burst pour obtenir l'arrêt de l'activité épileptique [68]. Dans ce cas, la surveillance EEG continue permet de limiter la sédation, et donc, théoriquement, la morbidité associée. Là encore, il convient de rappeler qu'un EEG ne peut s'interpréter qu'en ayant connaissance des traitements reçus par le patient. Un tracé EEG montrant des suppression-burst peut être de très mauvais pronostic chez un sujet n'ayant reçu aucun agent anesthésique, évoquant alors une souffrance cérébrale sévère.

1.6. Quand doit-on réaliser l'EEG dans un EME ?

La présentation clinique caractéristique de l'EME généralisé tonicoclonique permet son diagnostic, L'EEG n'est pas nécessaire initialement et il est plus urgent de débuter la prise en charge thérapeutique. En revanche, la possibilité d'évolution des EME vers des crises pauci-symptomatiques justifie la réalisation d'EEG de contrôle quotidien tant que la conscience n'est pas normalisée, ou en cas d'EME réfractaire [69]. Idéalement, l'enregistrement EEG continu, réalisé en collaboration avec un électrophysiologiste, permet une surveillance beaucoup plus rapprochée du patient. En cas d'EME non convulsif, il est nécessaire de pouvoir disposer précocement d'un EEG. Tout patient hospitalisé pour EME doit bénéficier à un moment ou un autre d'un EEG, même s'il a rapidement répondu à un traitement de première ligne. Cet EEG peut être différé si l'EME est contrôlé et que le patient récupère un niveau de conscience normal [70].

2.Examens biologiques

Le but des examens biologiques demandés en urgence en cas d'EME est de remplir trois objectifs de prise en charge : diagnostic, traitement et orientation diagnostique.

Ainsi : un ionogramme sanguin a pour objectif :

La recherche des dysrégulation glycémiques : Le trouble de la glycémie le plus souvent mis en cause est une hypoglycémie qu'une hyperglycémie. Une hypoglycémie survient le plus souvent chez un diabétique connu soumis à un traitement hypoglycémiant insulinique ou par voie orale. La correction doit être rapide et immédiate alors qu'en présence d'une hyperglycémie, l'abaissement de la glycémie et le retour à une osmolarité normale doivent être progressifs, pour supprimer le risque d'œdème cérébral.

La natrémie, calcémie, kaliémie... : une hyponatrémie peut être responsable d'un état de mal épileptique. L'apparition et l'intensité des troubles de la vigilance sont en rapport avec la profondeur de l'hyponatrémie. Le traitement de l'hyponatrémie aiguë reposait sur une restriction hydrique totale et une diurèse aqueuse spontanée et abondante. Les troubles de la calcémie sont souvent une hypocalcémie.

Un dosage de la créatinine, de l'urée sanguin et une gazométrie artérielle font partie des examens biologiques l'admission.

La recherche toxicologique :

- Le dosage de l'alcoolémie a fin dans le but de reconnaître le syndrome de sevrage et de motiver la prise en charge psycho sociale,
- le dosage des médicaments à risque convulsivant comme les fluoroquinolones, le naloxone, les hypoglycémiants, la théophylline et ses dérivés, etc.

- Une ponction lombaire surtout dans le contexte d'un syndrome neurologique fébrile, en règle après la première dose d'antibiotique injectable en attendant la TDM s'il existe des signes focaux.

3.Examens neuro-radiologiques

Une exploration neuroradiologique peut être réalisée pour répondre à deux questions :

- Rechercher une cause de l'EME,
- Rechercher le foyer épileptogène ou les conséquences de l'EME au niveau du fonctionnement cérébral.

Dans le cadre de l'EME, les examens neuroradiologiques ne pourront intervenir qu'après la réanimation en urgence et la mise en route d'une thérapeutique anticomitiale.

Compte tenu de la gravité de l'EME, de l'urgence de la thérapeutique et de la réanimation et de l'impossibilité de faire un examen neuroradiologique pendant l'état de mal, l'exploration neuroradiologique ne pourra être envisagée que secondairement.

Dans tous les cas, la scanographie est considérée par l'ensemble des auteurs comme étant l'examen neuroradiologique de débrouillage. Mais, si cet examen scanographique se révèle normal, le problème se pose dans l'indication éventuelle d'une IRM.

VI. Diagnostic différentiel

L'état de mal épileptique (EME) est une situation pathologique suffisamment grave pour qu'elle soit rapidement et systématiquement évoquée par tout médecin devant des manifestations neurologiques brutales, accompagnées de mouvements, ou par le médecin électroencéphalographiste devant des anomalies abondantes, rythmiques, comportant parfois des figures épileptiques à l'électroencéphalogramme (EEG). Ainsi, le clinicien risque de porter à tort un diagnostic d'EME convulsif. Le médecin électroencéphalographiste, quant à lui, risque plutôt de porter à tort le diagnostic d'EME non convulsivant. Ces erreurs diagnostics font courir au patient un risque iatrogène, car ces pseudo états de mal ne répondent pas, par définition, aux traitements anti épileptiques, et seront rapidement considérés comme « réfractaires », et donc exposés aux dangers inhérents à l'utilisation d'agents anesthésiques et à la ventilation mécanique [71]. Nous évoquerons les situations cliniques trompeuses, comme les pseudo états de mal d'origine psychogène, les mouvements anormaux non épileptiques, et puis les situations pathologiques où c'est surtout l'EEG qui peut être trompeur, comme les encéphalopathies post anoxiques, les encéphalopathies métaboliques ou toxiques, et les encéphalopathies spongiformes.

1. Encéphalopathies métaboliques et médicamenteuses

Les encéphalopathies d'origine métabolique (dyscalcémie, hyponatrémie, hypomagnésémie, hypoglycémie, insuffisance rénale ou hépatique sévère ...) ou d'origine médicamenteuse (valproate de sodium) se traduisent par des ondes lentes diffuses, à prédominance frontale qui peuvent prendre un aspect triphasique. Elles surviennent en bouffées plus ou moins longues en fonction de la sévérité de l'encéphalopathie. Leur fréquence est parfois augmentée par la stimulation et diminue avec la profondeur du trouble de vigilance. Contrairement à un EME non

convulsif à expression confusionnelle où les anomalies sont rythmiques et continues, les ondes triphasiques ont une évolution fluctuante au cours d'un même tracé. Plus rarement, une encéphalopathie toxique (intoxication au lithium, au céfépime, à certains antidépresseurs) peut s'exprimer par des figures triphasiques périodiques (avec une période courte, inférieure à quatre secondes) [65].

En cas d'encéphalopathie métabolique, l'injection d'une benzodiazépine ne provoque pas de réveil comportemental, et ne normalise pas le tracé, qui reste lent et mal organisé. En revanche, les ondes triphasiques peuvent être transitoirement interrompues [72,73].

2. Pseudo-états de mal d'origine psychogène

Certaines caractéristiques cliniques doivent faire évoquer le diagnostic de crises non épileptiques d'origine psychogène ou « pseudocrises ». Un EEG doit systématiquement être réalisé en urgence en cas de doute diagnostique. Il montre alors des artéfacts de mécanogramme lors des périodes d'agitation du patient, qui peuvent donner un aspect faussement évocateur de décharge épileptique. Mais en dehors des périodes d'agitation, l'activité de fond est immédiatement normale, ce qui va à l'encontre du diagnostic d'épilepsie (où des ondes lentes postcritiques devraient être observées). En cas de doute persistant, un enregistrement simultané de la vidéo peut être nécessaire au diagnostic différentiel. La situation est parfois rendue plus complexe, par le fait que des patients épileptiques équilibrés peuvent également présenter des pseudocrises d'origine psychogène.

3. Encéphalopathie post anoxique

L'encéphalopathie post anoxique avec ou sans myoclonies a été considérée à tort par certains auteurs comme une étiologie d'EME [74,75] alors qu'il s'agit d'un état très particulier de souffrance aiguë du cerveau. Plusieurs aspects EEG peuvent se rencontrer : burst suppression s'accompagnant ou non de myoclonies, ou activité périodique diffuse, à période courte, composée de diverses figures EEG (ondes triphasiques, pointes, ou polypointes).

Les périodes d'hypovoltage des burst-suppressions sont d'autant plus longues que l'anoxie a été sévère. L'origine épileptique de ces figures est incertaine, mais dans tous les cas elles sont isolées, « intercritiques », sans décharge épileptique à proprement parler, et ne doivent pas conduire à un traitement inutile.

4. Encéphalopathie spongiforme

Les formes d'évolution subaiguë de la maladie de Creutzfeldt-Jacob peuvent se confondre avec un EME non convulsif, lorsque l'EEG montre des figures triphasiques généralisées, pseudopériodiques, avec une période courte (à près d'une seconde). Exceptionnellement, de réelles crises, voire un EME, peuvent survenir [76]. Leur diagnostic repose alors sur des arguments cliniques et EEG.

Mis à part les myoclonies d'origine corticale, toutes les manifestations motrices anormales (mouvements choréiques, dystonies, dyskinésies, hémiballisme, tics) ne s'accompagnent d'aucune modification EEG concomitante. Ces mouvements anormaux non épileptiques peuvent, chez un patient ayant une vigilance altérée, être pris, à tort, pour un EME convulsif, généralisé ou partiel, selon la topographie des mouvements. L'enregistrement EEG, couplé à l'enregistrement de la vidéo et d'au moins un capteur d'électromyographie (EMG), est indispensable dès qu'un doute existe sur le plan clinique.

Cette situation est très fréquente en réanimation du fait des difficultés de l'anamnèse concernant l'ancienneté du mouvement anormal, de l'impossibilité d'une analyse sémiologique fine altérée par le trouble de vigilance et/ou les thérapeutiques.

Des mouvements anormaux non épileptiques, chez un patient en réanimation, peuvent être anciens, antérieurs à l'hospitalisation (par exemple, un patient parkinsonien admis en réanimation pour une pneumopathie sévère), ou plus rarement, de novo, liés à l'affection à l'origine de l'hospitalisation (par exemple, une méningo-encéphalite lupique, s'accompagnant de mouvements choréiques).

VII.Enquête étiologique

La recherche étiologique doit être effectuée rapidement, sans retarder ni la mise en œuvre du traitement antiépileptique ni les manœuvres de réanimation. Un EME répond souvent à plusieurs étiologies. Si une étiologie n'est pas diagnostiquée et maîtrisée, elle peut être un facteur d'entretien de l'EME.

Une des étapes essentielle est d'éliminer les autres causes pouvant mimer des crises d'épilepsie (tremblements, frissons, maladie de Parkinson, autres mouvements anormaux, et surtout les EME non épileptiques psychogènes) afin d'éviter des investigations inutiles et des thérapeutiques potentiellement dangereuses [77].

1. Classification des étiologies

Depuis 1990, les études s'appuient sur une classification des EME en trois groupes [78] ou avec quelques variantes [79,80]. Un patient peut appartenir à plusieurs catégories qui ne s'excluent pas l'une l'autre. (Tableau XI) Tableau XI : classification des étiologies

Etiologies aigues	Etiologies non aigues	Etiologies non identifiés
AVCI ou AVCH HIC ou HSD Tumeurs cérébrales Infections systémiques Troubles métaboliques Traumatismes crâniens Etiologies médicamenteuses Alcool	Tumeurs Séquelles d'AVC Séquelles de TC Etiologies congénitales Hydrocéphalie Maladies génétiques Maladies dégénératives Pathologies infectieuses d'évolution lente	Patients décompensant une épilepsie et lespatients présentant un EME inaugural dont le bilan reste négatif malgré la recherche étiologique.

2. Démarche étiologique

2.1. L'examen clinique

L'examen clinique, primordial, commence par l'anamnèse policière des différents intervenants afin de recueillir le maximum de renseignements (antécédents, traitement suivi, lieu et horaire de survenue, sémiologie des mouvements. . .). L'examen physique, complet, s'attachera particulièrement, une fois les paramètres vitaux maîtrisés (incluant la glycémie capillaire), à rechercher un traumatisme (crânien, cervical, abdominal) ; l'examen neurologique minutieux insistera sur les paires crâniennes (donc au mieux sans aucune sédation), sans négliger l'examen cutané, la recherche de signes hémorragiques. . . Pour mémoire, les signes méningés d'un patient dans le coma peuvent être inexistants.

2.2. Les examens paracliniques

Comportant essentiellement le bilan biologique et les examens neuroradiologiques déjà traités dans la partie examens paracliniques.

3. Etudes étiologiques

La cause des EME dans notre étude est souvent multifactorielle, associant à des degrés divers des causes vasculaires, des perturbations métaboliques, tumorales, traumatiques et causes indéterminées. Pour les facteurs déclenchant, ils sont dominés par le sous dosage des antiépileptiques, l'ajustement thérapeutique, la mauvaise observance thérapeutique et l'insomnie.

Les facteurs étiologiques retrouvés dans notre étude sont le plus souvent aigus, symptomatiques, en accord avec les données retrouvées dans l'étude de Bologne [44]

On retrouve une proportion à peu près similaire des étiologies vasculaires cérébrales dans notre population par rapport à celles des autres études (30 % versus

40 % à Bologne, Richmond et Rochester) [80-82]. Ils représentent la première étiologie retrouvée dans toutes les études prospectives.

Concernant les causes tumorales, l'étude de Bologne 2003 rapporte que seulement 5% sont d'origine tumorale, celle de Richmond 1996 rapporte 7 % contre 30% dans notre étude.

Pour les causes traumatiques, ils constituent 16,66% dans notre étude contre 10% dans l'étude de Bologne en 2003 et seulement 3% dans l'étude de Richmond 1996. On peut expliquer cette différence par la fréquence élevée des AVP dans notre contexte.

Pour les causes indéterminées, elle était de 20% dans l'étude de Bologne ce qui était à peu près la même chose dans notre étude (20%).

Pour les facteurs déclenchant, La mauvaise observance thérapeutique et l'alcoolisme sont parmi les trois causes les plus fréquents d'EME en Amérique avec 39% des cas chacun contre 23,33% dans notre étude pour le sous dosage des antiépileptiques et la mauvaise observance thérapeutique, suivi de la toxicité médicamenteuse (14%) [84]. Dans notre étude, seulement 3,33% de nos patients ont rapporté la notion de toxicité médicamenteuse. A ce propos, la consommation d'alcool et le sevrage alcoolique sont des facteurs de risque majeurs d'EME avec un pourcentage de 18 à 25% selon la Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU) [85,86].

Le tableau suivant (Tableau XII) compare la fréquence des étiologies avec l'étude de Bologne et de Richmond:

Tableau XII : répartition des étiologies

Etiologies	Notre étude	Etude de Richmond	Etude de Bologne
Causes vasculaires	20%	46% dont 24% aigu	41%
Causes tumorales	30%	7%	5%
Causes traumatiques	16,66%	3%	10%
Toxicité médicamenteuse	3,33%	3%	-
Syndrome de Fahr	3,33%	-	-
Causes infectieuses	3,33%	-	-
Cause indéterminée	20%	3 à 10%	20%

La recherche étiologique est urgente, exhaustive, et conduite simultanément à la prise en charge par les réanimateurs, sans se retarder l'une de l'autre. La fréquence des causes associées dicte d'éliminer le maximum d'étiologies potentielles, en commençant par les causes curables en urgence, et après avoir considéré les diagnostics différentiels afin d'éviter une escalade thérapeutique potentiellement délétère. Un facteur d'entretien de l'EME peut-être en rapport avec une cause non diagnostiquée.

La connaissance de l'histoire de la maladie est indispensable pour hiérarchiser l'urgence des examens complémentaires, la recherche de troubles métaboliques étant incontournables. Les crises convulsives survenant dans le cadre d'une maladie épileptique connue doivent faire rechercher en premier lieu un sous-dosage relatif ou absolu en médicament anti épileptique (MAE). Cependant, un taux infrathérapeutique de MAE chez un épileptique connu ne doit pas occulter une autre étiologie. L'indication de l'imagerie cérébrale doit impérativement tenir compte, d'une part des caractéristiques électro-cliniques habituelles des crises et des

circonstances de survenue de l'EME (un traumatisme crânien en cours de crise par exemple). Pour les EME de novo, les indications de l'imagerie cérébrale doivent rester larges : la rapidité de réalisation, son faible coût, sa facilité d'utilisation et son accessibilité le laisse, actuellement, en « première ligne ». Toute lésion intracrânienne aiguë ou non nécessite un avis neurochirurgical en urgence.

Une fièvre (supérieure à 38◦) doit évoquer en priorité l'hypothèse d'une infection du système nerveux central et/ou des méninges imposant la recherche des bactéries et virus neurotropes et une recherche de paludisme selon le contexte. Une recherche infectieuse identique sera réalisée en contexte d'immunodépression, même sans fièvre. Lorsque la crise survient dans un contexte d'alcoolisation ou de sevrage, le malade doit bénéficier d'une surveillance clinique particulièrement rigoureuse ; les indications à la TDM resteront larges. Le dosage de certains toxiques ou médicaments est guidée par le contexte. Le nombre de substances incriminables est très élevé, ainsi les possibilités de dosages sont réduites et aucun dosage systématique ne peut être proposé.

La persistance de l'EME de plus de 24 heures sans étiologie(s) retrouvée(s) impose la poursuite des examens, au mieux guidée par un neurologue à la recherche d'étiologies plus rares : en effet, moins de 10 % des EME n'ont pas de diagnostic étiologique.

VIII.Prise en charge thérapeutique de l'EME

La prise en charge d'un patient en EME est une urgence, dont l'objectif est de maintenir les fonctions vitales grâce à une réanimation symptomatique. Elle fait appel à quelques principes simples qui relèvent davantage du bon sens que de données scientifiquement établies. Toutefois, dans certains contextes d'agressions neurologiques aiguës ou en cas d'état de mal réfractaire, des complications systémiques graves peuvent survenir, nécessitant une réanimation adaptée plus intensive. La prévention des « ACSOS » fait également l'objet de très peu de littérature spécifique à l'EME. Il apparaît toutefois légitime d'établir un certain nombre de recommandations par analogie à d'autres agressions cérébrales aiguës quant au contrôle de l'hématose, de l'hémodynamique, de l'équilibre hydro sodé, de la glycémie et de la température. Les données actuelles concernant la neuroprotection ne permettent pas de recommander l'administration d'une molécule en particulier, mais il est admis que le contrôle de l'activité comitiale et des « ACSOS » peuvent être considérés comme une mesure neuro-protectrice.

1.Mesures non spécifique

1.1.Positionnement du malade

Il doit permettre la prévention des traumatismes, en excluant toute contention forcée. En l'absence de contre-indication (polytraumatisme), le patient sera placé en position latérale de sécurité. En cas de nécessité de réanimation respiratoire et cardiovasculaire, il sera placé en décubitus dorsal. Dès la moindre suspicion de traumatisme (cause ou conséquence de l'EME), l'axe tête-cou-tronc doit être maintenu en rectitude pendant toutes les manœuvres de mobilisation et un collier cervical rigide avec appui sternal, mentonnier et occipital doit être mis en place [87].

1.2.Mesures respiratoires

Les troubles respiratoires en rapport avec un EME relèvent de plusieurs mécanismes. Ils comprennent le trismus, l'hypoxémie liée aux apnées centrales et périphériques et à l'augmentation de la consommation d'oxygène, l'encombrement des vois aériennes par hypersécrétion bronchique, voire la survenue de vomissements susceptibles d'entraîner une inhalation, avec risque de pneumopathie secondaire. Ainsi des mesures immédiates doivent être instaurées :

- Libération des vois aériennes supérieures (VAS),
- Oxygénation,
- Intubation ventilation mécanique ne sont pas systématiques d'emblée. Elles sont indiquées en cas de recours à des agents anesthésiques, de détresse respiratoire aiguë ou d'altération profonde et prolongée de la vigilance, malgré l'arrêt des convulsions.

1.3.Réanimation hydro-électrolytique et cardiovasculaire

Consiste en une perfusion en première intention de solutés isotoniques en sodium, soit du NaCl 0,9% soit des solutés de macromolécules. En cas d'hyponatrémie aiguë, la survenue de crises comitiales constitue l'une des seules indications de correction en urgence. Celle-ci consiste en l'injection de sérum salé hypertonique avec un objectif de correction de 1 à 2 mEq/l par heure jusqu'au contrôle de l'EME, sans dépasser 8 mEq/j [88].

L'efficacité du traitement sur le plan vasculaire est jugée par le monitoring de la pression artérielle, au minimum de façon non invasive.

1.4.Contrôle de la température

L'EME peut entraîner une hyperthermie, soit par l'hypermétabolisme secondaire aux convulsions [89], soit par effets cérébraux propres sur l'hypothalamus antérieur ou le noyau du tractus solitaire [90]. Il est naturellement

indispensable en cas de fièvre en contexte d'état de mal d'éliminer une infection méningée par une ponction lombaire [91]

Le traitement de l'hyperthermie fait appel en première intention au paracétamol et aux mesures physiques (découvrir le patient). Rarement des mesures plus radicales peuvent être nécessaires (refroidissement des axes vasculaires, perfusion de solutés froids...)

1.5.Contrôle de la glycémie

Une hypoglycémie peut être la cause des crises, ou plus rarement être secondaire à un EME vu tardivement (effondrement de la réserve hépatique, hyper insulinémie) [92]. Elle doit être corrigée d'urgence.

L'hyperglycémie est fréquente dans les situations d'EME, ainsi le monitorage de la glycémie capillaire doit donc être systématique et rapproché. L'objectif est de la maintenir dans une fourchette de valeur aussi physiologique que possible, grâce à un protocole clinique de surveillance de la glycémie capillaire et d'administration d'insuline.

1.6.Traitement de la rhabdomyolyse

Une rhabdomyolyse liée aux convulsions est possible mais paraît peu fréquente. Elle expose au risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie brutale, il est donc nécessaire de surveiller la créatine phosphokinase (CPK) plasmatique, la kaliémie et la fonction rénale. La prise en charge repose sur les recommandations usuelles, avec expansion volémique initiale [93].

1.7.Neuroprotection

La notion de neuro-protection dans l'EME comprend non seulement la prévention de la mort neuronale, mais aussi la préservation des circuits neuronaux et de leurs fonctions (prévention de la chronicisation de l'épilepsie et de la dégradation des fonctions cognitives). Paradoxalement, ces deux objectifs

pourraient être contradictoires puisque la préservation neuronale entretient des circuits qui peuvent se révéler pro-épileptogènes [94]. De nombreuses molécules ont des propriétés neuroprotectrices, tout au moins en pathologie expérimentale, en particulier l'érythropoiétine [95], le valproate de sodium [96], le topiramate [97], les antagonistes des récepteurs du glutamate [98] et les agonistes GABAergiques [99]. Mais cet effet neuro-protecteur n'a à ce jour été confirmé en clinique pour aucune d'entre elles. Toutefois, le fait même d'interrompre précocement un EME est susceptible de préserver des neurones et peut être à ce titre être considéré comme une mesure neuro-protectrice [94].

2. Arsenal thérapeutique disponible

2.1. Médicaments antiépileptiques

i. Benzodiazépines

Le clonazépam (Rivotril®) et le diazépam ont pour avantage principal leur rapidité d'action, en quelques minutes, et leur bonne tolérance habituelle sous réserve d'une injection intraveineuse lente. La durée d'action prolongée du clonazépam amène à privilégier son emploi [100]. L'administration en perfusion continue est fortement déconseillée [100, 101, 102]. Le lorazépam a une efficacité prolongée et a été évaluée dans plusieurs essais thérapeutiques [103, 104] : il est pour de nombreux auteurs la benzodiazépine de choix [105, 106, 107, 108].

ii. Phénytoïne et fosphénytoïne

Prodrogue de la PHT (Dilantin ®) dotée de propriétés anti-épileptiques similaires et d'une meilleure tolérance locale, la FOS (Prodilantin ®) tend à remplacer la PHT. La PHT/FOS est très peu sédatif et n'induit pas de dépression respiratoire. La possibilité d'effets cardiovasculaire impose toutefois d'administrer la dose de charge lentement sous contrôle étroit (ECG, pression artériel), en étant particulièrement

vigilant chez les patients cardiaque ou en état de défaillance multi-viscérale. En cas d'hypotension artérielle, d'élargissement des complexes cardiaques ou d'arythmie, il faut arrêter la perfusion. Le débit d'administration de la FOS est trois fois plus rapide que celui de la PHT mais le délai de transformation dans l'organisme de la FOS en PHT explique que l'effet anti épileptique survienne au même moment. Ainsi, la PHT et la FOS, bien qu'administrées à un débit différent, agissent dans le même délai. En pratique, leur pleine efficacité ne peut être évaluée que 30 minutes après le début de la perfusion [100].

iii. Phénobarbital

Les classiques effets dépresseurs neurologiques et respiratoires, majorés par l'association avec les benzodiazépines, ne sont constatés qu'à des doses importantes et apparaissent de manière progressive. Le PB (Gardénal ®) est contre indiqué chez l'insuffisant respiratoire sévère. Le PB a un délai d'action rapide qui permet de juger en pratique de sa pleine efficacité 20 minutes après le début de la perfusion [100].

iv. Valproate de sodium

Le valproate de sodium est contre-indiqué en cas d'hépatopathie préexistante. Sa posologie est mal établie, de l'ordre de 25mg/kg [100]. Cette molécule disponible par voie intra-veineuse est en règle bien tolérée et a depuis 20 ans fait l'objet de plusieurs études rétrospectives et de rares et discutables études prospectives. Son évaluation reste à ce jour médiocre [105, 100, 107, 109]. Le valproate est proposé par certains sans arguments forts à une posologie de 40 à 60 mg/kg en troisième ligne avant la 60ème minute [105] ou dans l'EMECG réfractaire [110].

V. Autres antiépileptiques

De nombreux antiépileptiques peuvent être utilisés. L'adjonction de topiramate (Epitomax ®) [111] ou de lévétiracétam (Keppra ®) par sonde gastrique [112] semble particulièrement intéressante dans certains EMECG réfractaires (action différée de plusieurs heures ou jours). Le lévétiracétam, depuis peu disponible par voie injectable, est en cours d'évaluation.

Les principales propriétés physico-chimiques sont résumées dans le tableau (XIII) suivant :

Tableau XIII : propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques des principaux anticonvulsivants

	pKa	Coefficient de partage[a]	Passage de la BHE et transport actif	T1/2ke0 (min)	Liaison protéique %	T1/2 (h)	CL (L/h)[b]	Métabolisme et élimination	Remarque
Midazolam	6,1	34	Passage 10 fois plus rapide que celui du diazépam	3,2	96	3–6[b]	5,5	CYP3A4 (et inducteur)	
Clonazépam	1,5/10,5	99	E = 0,42[c]		86	30–40	4–7	Hépatique à 95 % CYP3A4	
Diazépam	3,3	309	E = 0,42	1,6	98	40	1,8–2,5	CYP2C9/CYP3A4 (inducteur)	Métabolite actif (modéré)
Lorazépam	1,3/11,5	73	Lent et incomplet	10–25	85	15–22	2–4,5	UGT (Glucuroconjugaison)	
Phénytoïne	8,3	174	E = 0,11 P-glycoprotéine+++	5,5	90	22[d]		CYP2C9, 2C19	Cinétique non linéaire
Fosphénytoïne								Métabolisée en phénytoïne (T1/2 = 7–15 min)	
Valproate	4,8	354	Moyen	5,4	10–20	9–16	0,58–0,65	UGT (Glucuroconjugaison)	
Phénobarbital	7,3	60	très lent E = 0,07 P-glycoprotéine+++		45	80–120	2	CYP2C9, 2C19	Induction enzymatique
Thiopental	7,4	209	Immédiat	1,2	80	12–15	8	Cinétique non-linéaire en perfusion prolongée. Induction enzymatique	
Propofol	11	6900	Immédiat	1,2	99[e]	6–8	60–80	CYP2B6	Toxicité du solvant après 24–48 h de perfusion
Topiramate	8,6	5,2	?		15	18–24	24[f]	Élimination rénale mais possibilité d'induction d'un métabolisme hépatique	
Lévétiracétam	3,35					6–8	5,9[f]	66 % élimination rénale, 33 % métabolisme	

pKa : pH auquel la moitié des molécules sont ionisées ; BHE : barrière hématoencéphalique ; T1/2ke0 : demi-vie de transfert entre le plasma et le récepteur à l'état d'équilibre ; T1/2 : demi-vie terminale ; CL : clairance totale ; P-glycoprotéine : la molécule est activement transportée en dehors du cerveau ; CYPXXX : isoforme XXX du cytochrome P450 ; UGT : uridine diphosphate glucuronosyltransférase (métabolisme hépatique de phase II). Le délai d'action est représenté par T1/2ke0. C'est une fonction et du passage au travers de la BHE et de la fixation au récepteur. Ainsi, le midazolam qui passe la BHE dix fois plus vite que le diazépam, a-t-il une fixation au récepteur moins rapide que ce dernier. Il en résulte un délai d'action un peu plus long pour le midazolam que pour le diazépam. La durée d'action est fonction de T1/2ke0 et de T1/2, la demi-vie terminale (élimination du compartiment sanguin). Ainsi, le diazépam qui a une demi-vie d'élimination longue (≈40 h) a-t-il une durée d'action faible après injection unique car il se fixe au récepteur de façon transitoire (voir le texte).

[a] Octanol/tampon.

[b] Le débit sanguin hépatique est d'environ 1500 mL/mn chez l'adulte et de 25 à 30 mL/min chez l'enfant. Ainsi un médicament dont la moitié des molécules sont extraites à chaque passage hépatique (coefficient d'extraction = 0,5) a-t-il une clairance hépatique de 750 mL/min ou 12–15 mL/min par kilogramme.

[c] E = coefficient d'extraction cérébral.

[d] La cinétique de la phénytoïne est hautement saturable et décrite par une cinétique de Michaelis-Menten. La demi-vie donnée en exemple n'est qu'indicative : Vm ≈ 400–600 mg/j, Km ≈ 5,5–7 mg/l (phénytoïne totale), 0,55–0,7 mg/l (phénytoïne libre).

[e] Le propofol est lié pour moitié aux hématies et pour moitié à l'albumine (liaison rapidement réversible).

[f] La clairance baisse de 30 à 50 % en cas de clairance de la créatinine inférieure à 70 mL/min.

2.2.Agents anesthésiques

Ils sont toujours titrés selon l'objectif clinique, l'EEG, si possible continu et la tolérance hémodynamique.

i.Thiopental

Le délai d'action du thiopental (Nesdonal ®, Pentothal ®) est très rapide, de l'ordre de deux minutes après bolus. Le maintien d'une concentration efficace requiert le relais immédiat par une perfusion continue. L'hypotension induite limite souvent l'augmentation des doses et peut nécessiter l'utilisation de vasopresseurs. Au-delà de 72h heures, l'accumulation de ce produit est importante et il est parfois nécessaire d'attendre plusieurs jours pour que la substance soit éliminée [113]. On peut estimer que le recours à l'EEG continu est susceptible de réduire ce risque mais ce point n'a pas fait l'objet de travaux publiés ii.Midazolam

Le Midazolam est une benzodiazépine hydrosoluble qui pénètre rapidement dans le système nerveux central et s'accumule peu. Sa demi-vie est de deux à six heures. Il peut entraîner une hypotension artérielle, surtout en cas d'hypovolémie. Il induit très souvent une tachyphylaxie.

iii.Propofol

L'efficacité du propofol est indéniable [114]. Il expose à des dépressions circulatoires importantes, en particulier chez l'insuffisant cardiaque. Surtout les risques inhérents à l'emploi de fortes doses sont à prendre en considération. En effet, le syndrome de perfusion de propofol, qui associe une défaillance cardio-circulatoire, une acidose lactique, une hypertriglycéridémie et une rhabdomyolyse, est une complication certes très rare mais potentiellement fatale [115]. C'est pour cette raison que plusieurs auteurs demeurent très réservés quant à son emploi en routine [116]

iv.Autres agents anesthésiques

La kétamine, qui peut accroître la pression intracrânienne et induire des séquelles neurologiques, l'isoflurane et le desflurane d'emploi incommode ont été proposés [117-119].

2.3.Autres médicaments et approches

La lidocaïne (Xylocard ®) par voie intraveineuse a un effet purement suspensif ; ses risques cardiovasculaires et pro-convulsivants – à forte dose– incitent à la réserve. Certains préconisent le recours à une diète cétogène [120], d'autres à une hypothermie [121], voire à une stimulation électrique vagale. Une intervention neurochirurgicale peut être discutée dans l'urgence.

3.Stratégie thérapeutique

Il faut obtenir la cessation des crises le plus vite possible, et toujours avant la 30e minute, et prévenir les récidives des crises. Les médicaments doivent être injectés en intra-veineux (IV), et à dose suffisante pour atteindre rapidement et maintenir une concentration cérébrale adéquate. La prise en charge doit suivre un protocole clair, enchaînant les étapes sans retard en cas d'échec. L'efficacité du traitement est évaluée par la surveillance clinique (arrêt des convulsions, absence de récidive dans l'heure qui suit) et EEG en cas de trouble de conscience persistant.

Le traitement recommandé en première intention est l'utilisation d'une benzodiazépine en IV, dont l'efficacité a été démontrée en hospitalier et en préhospitalier [122].

Au niveau international sont recommandés soit le lorazépam seul (0,1 mg/Kg) soit l'association de diazépam (0,15mg/Kg) et d'une molécule de longue durée d'action (MLDA) (phénytoïne à 20 mg/kg ou fosfophénytoïne à 20 mg/Kg ou phénobarbital 15mg/Kg) [123]

La conférence d'experts réunis à l'initiative de la société de réanimation de langue française a proposé les recommandations suivantes (figure 13) [124] :

- Quand l'EMEGC est pris en charge précocement (convulsions depuis moins de 30 minutes), administrer en IV lent (3 minutes) du clonazépam 0,015 mg/kg ou à défaut du diazépam 0,15 mg/kg. En l'absence d'accès veineux, du midazolam peut être injecté en intramusculaire (0,2 mg/kg). Si au bout de 5 minutes la crise persiste ou récidive, il faut procéder à une nouvelle injection IV de benzodiazépine, associée à une MLDA selon les modalités ci-dessous.
- Quand l'EMEGC évolue depuis plus de 30 minutes ou depuis une durée inconnue, il faut administrer l'association clonazépam (ou diazépam) en IV lent, et une MLDA en IV (phénytoïne, fosphénytoïne ou phénobarbital). La dose totale doit être administrée sous surveillance monitorée de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle, de l'oxymétrie et de l'état neurologique. La fosphénytoïne est le traitement de choix, à la posologie de 20 mg/kg, à un débit maximum de 150 mg/minute ; cela correspond à deux ampoules de fosphénytoïne pour une personne de 50 kg ou trois ampoules pour 75 kg. La phénytoïne est administrée à la même dose, mais plus lentement (50 mg/minute). On peut administrer une dose complémentaire d'entretien de 5 à 10 mg/kg/24 heures. En cas de contreindication aux hydantoïnes (trouble de la conduction, cardiopathie sévère), l'alternative est le phénobarbital (15 mg/kg) à un débit maximum de 100 mg/minute, en l'absence de contre-indication (insuffisance rénale sévère). Une dose complémentaire d'entretien de 5 mg/kg/24 heures peut être administrée. Dans des situations particulières (contre-indication aux hydantoïnes et barbituriques), on peut recourir au valproate de sodium IV avec une dose de charge de 30 mg/kg, à un débit de 100 mg/minute, puis une dose d'entretien de 1 à 4 mg/kg/heure.

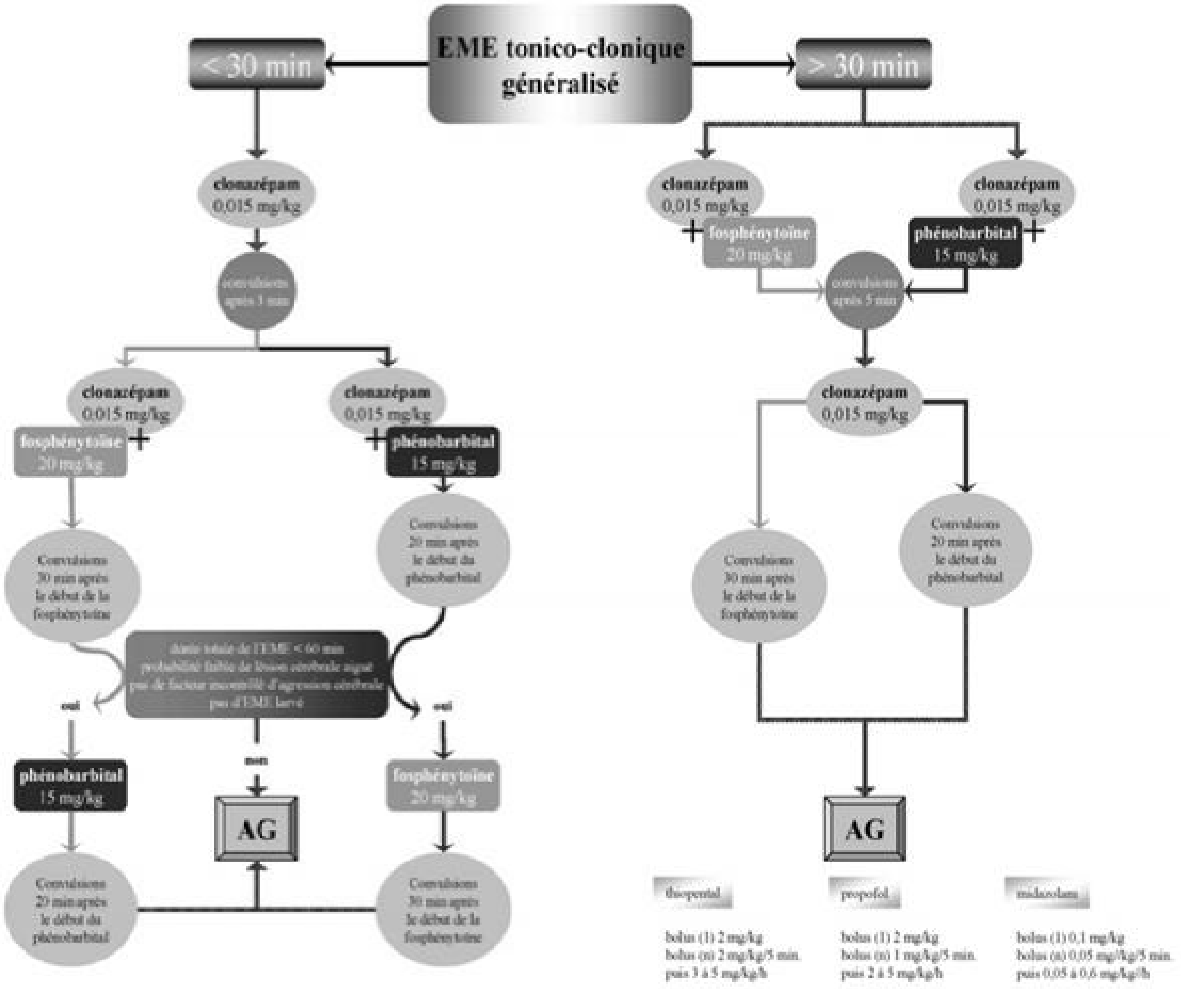


Figure 13 : diagramme d'utilisation des médicaments antiépileptiques lors d'un EME tonico-clonique généralisé, AG : anesthésie générale. Bolus1 : bolus initial, bolus (n): bolus itératifs successifs jusqu'à cessation clinique des crises, selon la tolérance hémodynamique

En cas d'échec du traitement précédent : persistance des crises ou récidive des crises, 20 minutes après l'introduction de la MLDA (fosphénytoïne, phénytoïne, ou phénobarbital), deux attitudes sont proposées :

- Si l'EME évolue depuis moins de 60 minutes, en l'absence de facteurs d'agression cérébrale (instabilité hémodynamique, hypoxie, hyperthermie majeure), et d'EME larvé, on peut recourir à la molécule non utilisée en

première intention (phénobarbital ou fosphénytoïne), à pleine dose comme ci-dessus,

- Ø Dans le cas contraire, c'est-à-dire le plus souvent, il faut traiter comme un EMEGC réfractaire.

4. Traitement de l'état de mal réfractaire

4.1. Définition et épidémiologie

L'état de mal réfractaire (EMR) est défini généralement comme un état de mal épileptique (EME) résistant aux médicaments antiépileptiques (MAE) de première ligne (benzodiazépines) et seconde ligne (phénytoïne, phénobarbital, ou valproate) [125]. Certains auteurs y adjoignent une notion de temps —en moyenne 60 minutes— de crises non contrôlées cliniquement ou électriquement [126—131], mais la majorité ne pose l'accent que sur l'échec face à deux ou trois MAE [132—137]. L'épidémiologie de l'EMR est extrêmement mal estimée ; on ne dispose d'aucune étude de population. Selon trois séries hospitalières rétrospectives récentes, cette entité se développerait chez 31 à 44 % de patients souffrant d'EME, entraînant une mortalité entre 16 et 23 % [128, 136, 138,139]. Ces chiffres sont passablement hétérogènes du fait de la définition choisie : lorsque l'application d'un anesthésique est nécessaire, 44 % des patients sont considérés dans une étude [136], alors que d'autres auteurs retiennent un EMR dans tous les cas de résistance à deux MAE : la série allemande montre que 43 % des malades n'ont pas répondu à deux MAE et que dans la moitié de cas un anesthésique s'est rendu nécessaire (22 % du total) [138,139]. Les données de la série new yorkaise décrivent une résistance aux deux premiers MAE dans 31 % des épisodes, alors que le pourcentage ayant nécessité l'induction d'un coma médicamenteux n'est pas claire [128]. Aussi, la possibilité d'un biais de sélection dans les approches rétrospectives, augmentant

potentiellement ces valeurs, doit être envisagée, d'autant plus qu'une étude observationnelle prospective mono centrique montre que seulement neuf patients sur 55 (16 %) avec EME étaient résistants à deux MAE, dont cinq (9 % du total) ont nécessité un coma médicamenteux [155]. En dépit de cet impact clinique non négligeable, très peu d'études se sont penchées sur le traitement de l'EMR : en particulier, il est intéressant de relever que les trois essais cliniques majeurs conduits dans le contexte d'EME chez les adultes se sont focalisés uniquement au traitement de première ligne [140—143] (Tableau XIV).

Tableau XIV : résumé des données récentes sur les barbituriques, le Propofol et le Midazolam dans le traitement de l'état de mal réfractaire.

	Barbituriques	Propofol	Midazolam
Mortalité à court terme dans 7 études récentes [33,41,45–49]	20–55 %	26–88 %	17–69 %
Méta-analyse [30]			
Mortalité	48 %	52 %	46 %
Échec thérapeutique aigu (6 premières heures de traitement)	8 %	27 %	20 %
Crises persistantes (pendant l'administration)	12 %	15 %	51 %
Crises de sevrage (< 48 h après arrêt)	43 %	46 %	63 %
Hypotension nécessitant des agents vasopresseurs	77 %	42 %	30 %

4.2. Recommandations pour la pratique clinique (Figure 14)

Des études observationnelles récentes aux États-Unis [144] et en Europe [145] montrent que les barbituriques représentent la classe la plus fréquemment utilisée par les cliniciens lors d'un EMR, suivis par le propofol et le Midazolam. Cependant, les préférences pharmacologiques et les stratégies thérapeutiques paraissent plutôt inhomogènes. La même constatation s'applique aux recommandations d'experts publiées récemment : on mentionne, d'une part, le Midazolam ou le Propofol titrés en vue d'éliminer l'activité épileptiforme sur l'EEG pendant une durée de 12 à 24 heures [135], d'autre part, le Propofol ou les barbituriques administrés jusqu'à l'obtention de bouffées-suppressions pendant 12 heures au moins [137] ou encore le Propofol, les barbituriques ou le Midazolam pour obtenir soit des burst-suppressions soit l'absence de crise électroencéphalographiques pendant au moins 24 heures [133,134]. Même les protocoles de consensus nationaux européens récents sont bien peu uniformes. En Suisse, le Midazolam représente le premier choix, suivi par le Propofol, puis le thiopental, avec pour objectif une burst-suppression pendant 48 heures [146]. En Belgique, le Propofol, le thiopental ou bien le Midazolam sont recommandés, sans aucune spécification par rapport à la durée du traitement ou le tracé EEG souhaité [147]. Dans notre étude, tous les malades présentant un échec à la bithérapie antiépileptique, ont été mis sous trithérapie avant la mise en place d'un anesthésique le thiopental.

Le consensus italien privilégie les barbituriques ou le Propofol au Midazolam, pour atteindre une burst-suppression durant 24 à 48 heures [148]. Il n'y a pas de recommandation par rapport au sevrage des agents anesthésiques ; il paraît logique, cependant, de l'aborder de façon progressive sur 12 à 48 heures. Un synopsis des paramètres d'administration utilisés en pratique clinique est donné dans le Tableau XV.

Tableau XV : caractéristiques pharmacologiques des anesthésiques utilisés dans l'état de mal réfractaire

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

THP : thiopental ; PTB : pentobarbital ; BDZ : benzodiazepines.
[a] Utilisés depuis.

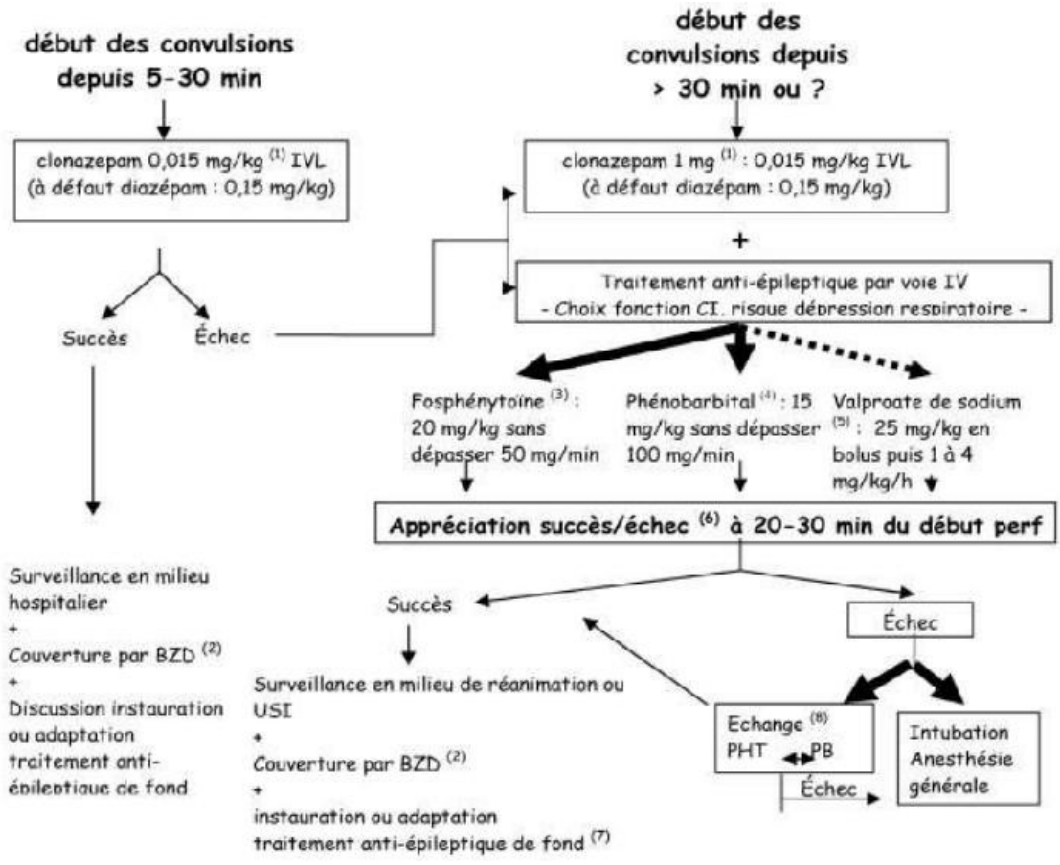


Figure 14 : arbre décisionnel pour la prise en charge d'un état de mal tonicoclonique généralisé

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

IX.Pronostic de l'EME

Dans cette section seront discutés le risque de mortalité et les facteurs pronostiques lors d'état de mal épileptique chez l'adulte.

1.Mortalité

Plusieurs études de population, publiées lors de la dernière décade, ont analysé la mortalité à court terme (en principe dans les 30 jours) lors d'un épisode d'EME [149-154]. Les valeurs présentent une importante variabilité, en oscillant entre 7% [153] et 39% [150]. Cet aspect est vraisemblablement dû à l'hétérogénéité des méthodes employées et des populations étudiées : analyse rétrospective [152] ou ambispective [153,154] pour certains travaux ; possible inclusion d'épisodes récurrents [149] ; prévalence importante de patients non caucasiens [150] ; inclusion de sujets anoxiques [150-152] ; exclusion de patients en âge pédiatrique [151, 153,154] ; population exclusivement urbaines [150,154] ou rurales [153]. De ce fait, il est difficile de retenir un risque de mortalité défini ; il faut plutôt considérer les particularités de chaque population analysée.

Une étude qui s'est penchée sur le long terme (dix ans) a détecté une mortalité cumulative de 43% en excluant les 19% de patients de la même cohorte décédés à 30 jours ; cela représentait une augmentation de trois fois par rapport à la population générale [155].

Dans notre étude, la mortalité représente 13,33% de nos patients. Le tableau suivant compare la fréquence de la mortalité en fonction des études (Tableau XVI). Cette variation entre ces études est principalement due à la prise en compte ou non des états postanoxiques et aux différences de prise en charge initiale.

Tableau XVI : fréquence de la mortalité

Etudes	Fès (notre étude)	Californie	Richmond	Hassen	Suisse	Bologne	Rochester
Type	Rétrospective	Rétrospective	Prospective	Prospective	Prospective	Prospective	Rétrospective
Année	2014-2016	2002	1995-1996	2001	2000	2003	1997-1998
Mortalité	13,33%	10,7%	22%	9,3%	7,6%	39%	19%

2. Variables prédictives

Une première étude utilisant des analyses multivariées identifiait une durée de l'EME au-delà d'une heure et un âge avancé comme facteurs de pronostic indépendants par rapport à la mortalité [156] ; parmi les étiologies aiguës, qui étaient généralement liées à une haute mortalité, le sevrage d'un traitement antiépileptique et l'abus d'alcool montraient plutôt une association à un pronostic favorable. L'importance d'une étiologie aigue par rapport à la mortalité était retrouvée dans d'autres travaux [152,157, 158]. De même, le rôle de l'âge a été confirmé indépendamment [152, 157,158] alors que l'impact de la durée de l'épisode d'EME ne paraît pas emporter l'unanimité [152,158], mis a part lors du développement d'un EME réfractaire. En fait, le rôle de la durée est peut être lié au type de crise prépondérant [158]. En ce qui concerne cet aspect, cependant, les études sont biaisées par des définitions changeantes, surtout en ce qui concerne l'EME non convulsif ou myoclonique (en particulier, inclusion ou non de sujets anoxiques) ; il paraît en tout cas qu'une étiologie sévère soit liée à une mortalité accrue non seulement pour les patients souffrant d'un EME généralisé convulsif, mais aussi non convulsif [150,159]. Plus récemment, le degré de perturbation de l'état de conscience avant l'institution d'un traitement a été identifiée en tant que variable prédictive indépendante [158,159]. Un rôle protecteur du genre féminin a été décrit dans une étude [152], mais n'a pas été confirmé par d'autres cohortes. La

race ne paraît pas représenter un facteur pronostique chez les patients souffrant d'EME [156,158], en dépit d'une mortalité accrue chez les caucasiens décrite en Virginie [150].

Un EME récurrent chez le même sujet semble présenter un risque de mortalité diminué par rapport au premier épisode [158], suggérant que les patients souffrant d'une récidive aient été en quelque sorte « sélectionnés » lors du premier épisode. Un score clinique prédictif pour la mortalité à été développé et validé récemment ; il est constitué de quatre variables : l'âge, l'histoire de crises avant l'épisode d'EME (en substitution de l'étiologie, qui souvent n'est pas connue au début des symptômes), le type de crise et le degré de perturbation de l'état de conscience [160].

La mortalité à dix ans paraît être en relation avec une durée de l'état de mal de plus de 24 heures et d'une étiologie symptomatique aiguë [155]. Les facteurs pronostiques en cas d'EME réfractaire sont similaires à ceux discuté ci-dessus, cependant, le développement d'un EME réfractaire est lié à un pronostic plus sombre [155, 161, 162], en particulier lors de l'encéphalite infectieuse [163]. Dans ce contexte, il n'y a pas, à ce stade, d'évidence que différentes intensités d'agressivité thérapeutique (induction de coma, degré de suppression électorencéphalographique) ou le choix de différents médicaments puissent influencer le pronostic de façon décisive [162, 164], même si une étude récente – sur un faible collectif – suggère que l'approche médicamenteuse puisse jouer un rôle dans ce contexte [165]. En général, de toute façon, il est recommandé d'évaluer le pronostic de cas en cas [166].

3. Rôle spécifique de l'état de mal

Ayant reconnu l'importance du terrain sous-jacent, l'impact de l'EME per se, c'est-à-dire indépendamment de facteurs prédictifs susmentionnés, a été également étudié récemment. Le risque de décès à six mois de patients présentant un EME après un accident vasculaire cérébral (AVC) paraît doublé par rapport à des témoins avec AVC mais sans EME [167] ; un EME postanoxique semble représenter un facteur de risque de mortalité indépendant dans cette condition, qui est de toute façon associée à un pronostic sombre [168] ; finalement le risque de décès à long terme après un EME cryptogénique, spécialement en ce qui concerne les sujets âgés [169]. Ces données suggèrent donc un rôle indépendant de l'EME dans la détermination de pronostic.

4. Pronostic fonctionnel et risque de crises épileptiques ultérieures

Par opposition à la mortalité, qui représente une variable non discutable et relativement facile à récolter, les aspects neuropsychologiques et de fonctionnalité dans les activités de la vie quotidienne sont mal étudiés, à cause de leur difficile définition. Une étude publiée il y a une quinzaine d'années, tout en décrivant un pronostic fonctionnel réservé pour les malades après un EME, mettait en garde par rapport aux facteurs de confusions sous-jacent, en particulier l'étiologie de l'épisode [170]. Dans cette optique, une élégante étude japonaise a analysé 15 patients avec épilepsie connue, qui, après avoir bénéficié d'un examen neuropsychologique de routine, ont souffert d'un EME (généralisé convulsif dans six cas, partiel complexe dans neuf cas) d'une durée de plus de dix heures en moyenne ; ils ont été comparés à des témoins souffrant d'épilepsie mais sans histoire d'EME [171].

Aucun des sujets n'a montré un fléchissement des performances lors de la répétition des tests après l'EME. La comparaison entre EME convulsifs généralisé et partiels complexes n'a montré aucune différence, sous réserve du nombre limité de sujets, suggérant qu'au moins les malades avec une épilepsie préexistante ne subissent pas une modification de leur fonction après un EME. Cela doit être interprété en tenant également compte des descriptions de gliose hippocampique, constatée soit à l'examen pathologique [172], soit radiologiquement [173] chez des patients souffrant d'EME, surtout – mais pas uniquement – lors d'EME convulsif généralisé. Cependant, d'autres auteurs, étudiant des patients avec EME focal ou généralisé convulsif de durée limitée, n'ont pas confirmé ces constats [174,175].

Le risque de développer une épilepsie après un épisode d'EME symptomatique aigu est élevé de plus de trois fois par rapport à des crises courtes symptomatiques [176]. Un EME réfractaire présente également un risque accru de souffrir d'épilepsie par la suite [161] et d'avoir un pronostic fonctionnel plus sombre [162] par rapport à un EME non réfractaire. S'il y a un consensus par rapport au risque de morbidité et de mortalité lors d'un EME convulsif généralisé, les risques après un EME partiel non convulsif font l'objet de vifs débats dans la littérature [177—178].

CONCLUSION

Ce travail met en lumière les différentes étiologies, facteurs de risque et les différentes avancées diagnostiques et thérapeutiques des EME. La connaissance de leur classification, essentiellement basée sur la distinction entre les EM convulsifs et les EM non convulsifs, est primordiale.

Les définitions de ces deux formes d'état de mal épileptique diffèrent. Les EMC généralisés obéissent à un mode évolutif au pronostic sombre et doivent donc être reconnus et traités précocement. Les EMNC sont difficiles à mettre en évidence et leur diagnostic repose nécessairement sur la réalisation d'un EEG. De nombreux pièges diagnostiques existent, dominés par les pseudo-états de mal épileptiques (PEM) qui doivent être systématiquement évoqués.

Des progrès thérapeutiques indéniables ont été réalisés ces dernières années, permettant de proposer des stratégies thérapeutiques différentes selon le type d'état de mal épileptique rencontré et son degré de gravité. Certaines reposent sur l'utilisation de traitements antiépileptiques anciens mais dont les indications ont évolué et ont pu être précisées. D'autres font appel à l'utilisation de nouvelles molécules dont la place doit encore être évaluée. Les états de mal réfractaires font l'objet d'une prise en charge particulièrement agressive afin de tenter de diminuer la mortalité qui leur est associée. Dans les cas extrêmement réfractaires, des traitements d'exception peuvent être proposés.

La mortalité des EM reste encore aujourd'hui globalement élevée, ce qui rend le développement de nouvelles molécules et l'évaluation randomisée de stratégies de prise en charge nécessaires.

RESUME

Résumé

Les états de mal épileptiques regroupent un ensemble hétérogène d'entités électro-cliniques. Ces différentes présentations peuvent conduire à méconnaître ou, au contraire porter à tort le diagnostic. Il est défini, de façon générale, par des crises continues ou par la succession de crises sans amélioration de la conscience sur une période de 30 minutes.

Chacune de ces entités est associée à un pronostic propre conduisant à des stratégies de prise en charge différentes. Il convient alors de mettre en route, au plus tôt, le traitement adapté, dont certains ont fait l'objet d'avancées récentes.

Objectifs : Les objectifs de ce travail sont de déterminer les caractéristiques, les facteurs de gravité et les facteurs de risque de l'état de mal épileptique (EME) chez les adultes

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective des cas d'EME observés dans le service de réanimation A1 du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II du janvier 2014 au Décembre 2016.

Résultats : 30 cas d'EME sont enregistrés, ce sont surtout des crises généralisées qui se manifestent par des crises subintrantes avec une prédominance des formes tonicocloniques. L'EME est fréquemment observé chez les sujets jeunes, de sexe masculin, vers l'âge de quarantaine. Les facteurs de risque observés sont la mauvaise observance thérapeutique, l'alcoolisme, l'antécédent d'AVC, l'hypertension artérielle (HTA), et le retard de la prise en charge hospitalière. Les facteurs de gravité fréquemment rencontrés sont les troubles neurovégétatives dominés par la polypnée supérieure à 25 cycles par minute, la désaturation en oxygène et la tachycardie supérieure à 100 battements par minute. L'HTA et l'hyperthermie

constituent des facteurs de mauvais pronostic. Grâce à l'élaboration de protocole de prise en charge dans le service, le taux de mortalité est de 13,33%.

Conclusion : L'EME est une pathologie grave. Le pronostic des patients dépend de la qualité et la précocité de la prise en charge.

Annexe 1

Fiche d'exploitation

Fiche N° : ……

N° de dossier :

…… Etat de mal épileptique

Renseignements cliniques

Age

Sexe

Antécédents :

Personnels :

Epilepsie

Traitement anti-épileptique

HTA

AVC

Traumatisme crânien

Toxiques : Tabac, Alcool

Autres :

Familiaux :

HTA

Epilepsie

Caractères des crises

Crise partielle

Crise généralisée

Durée des crises : <5min, entre 5 et 10 min, >10min

Intervalle entre les crises : <5min, entre 5 et 10 min, >10min

Examen à l'admission

Examen clinique

Etat hémodynamique : TA :……, FC :…… , FR :……. diurèse :……,

T° :……

Examen neurologique : GSC, pupille, ROT, RCP, Déficit

Examen respiratoire : FC, SpO2, coloration des téguments, auscultation

Examen para clinique

Biologique : glycémie,

Ionogramme : NA+, K+, Ca++, CPK

Ponction lombaire

Radiologique : TDM

IRM

EEG

Prise en charge thérapeutique

Mise en condition

Médicaments antiépileptiques : mode d'administration, posologie et durée

Mesures non spécifiques : réhydratation, équilibration métabolique, contrôle glycémique, contrôle de la température, anticoagulation, protection gastrique Traitement étiologique : antibiothérapie, chirurgie

Séjour en réanimation

Durée de séjour

Durée de la ventilation assistée

Complication

Evolution

Décès

Transfert

Sortie ordinaire

Annexe 2

PLEDs

Complexe bi-, tri-, ou polyphasique, comportant une composante d'ondes lentes et/ou une composante de pointes, pointes lentes, voire de polypointes.

Durée du complexe : 60–600 ms (en moyenne 200 ms)

Amplitude : 50–300 µV (habituellement jusqu'à 150 µV)

Fréquence : 0,2–3 Hz (habituellement 0,5–2 Hz)

Persistance : un minimum de 10 minutes durant un enregistrement standard (de 20 minutes).

Évolution : statique, avec une faible variabilité (< 50 %) de ses caractéristiques.

Ondes lentes triphasiques au cours d'une encéphalopathie

Complexe triphasique émoussé comportant (a) une première phase négative, peu ample, émoussée, (b) une deuxième phase positive, raide, dominante, et (c) une troisième composante lente, moins raide. Il n'y a pas de polypointe.

Durée du complexe : 400–600 ms.

Amplitude : 100–300 µV sur un montage référentiel ; moins ample en bipolaire.

Fréquence : 1–2,5 Hz (typiquement 1,8 Hz)

Persistance : va et vient, mais présent dans plus de 10 % d'un enregistrement standard de 20 minutes.

Évolution/réactivité : diminue avec le sommeil, la somnolence ou après injection de BZD ; augmente et réapparaît avec le réveil ou les stimulations nociceptives.

Pourrait montrer un décalage de phase, mieux vu sur un montage référentiel.

État de mal non convulsif

Chez un patient ne présentant pas d'encéphalopathie épileptique connue

Pointes, polypointes, pointes lentes, pointes-ondes, ou des pointes-ondes lentes, focales ou généralisées, répétitives à plus de 2,5 Hz.

Idem supra, avec une décharge inférieure à 2,5 Hz, mais avec une amélioration EEG *et* clinique, après l'administration rapide d'un antiépileptique, tel qu'une BZD. L'EEG montre alors une meilleure réactivité et la réapparition d'une activité de fond.

Idem définition 1, avec une décharge < 2,5 Hz, avec des manifestations critiques focales (i.e. clonies faciales, nystagmus, myoclonies d'un membre)

Ondes lentes delta-thêta rythmiques à > 0,5 Hz, avec (a) un début progressif (augmentation de l'amplitude et augmentation ou baisse de la fréquence), (b) une évolution du patron de décharge (augmentation ou baisse de la fréquence ; > 1 Hz), ou de la localisation (un changement de l'amplitude ou de la morphologie n'est pas suffisant), ou (c) une fin progressive (en amplitude ou en fréquence), (d) atténuation ou ralentissement de l'activité de fond postdécharge

Chez un patient présentant une encéphalopathie épileptique connue

Décharges de pointes-ondes généralisées fréquentes ou continues, plus abondantes ou plus fréquentes par rapport à un tracé EEG de référence, associées à un changement net de l'état clinique

Régression des anomalies cliniques et EEG après perfusion intraveineuse de BZD

BIBLIOGRAPHIE

1. TEMKIN O – The falling sickness. The johns Hopkins Press, Bltimore, éd.2, 1971 (cité par BOOKR H.E – Prologue. In : Delagado-Escueta A.V, Wasterlain C.G, Treiman D.M, Porter R.J, Advances in Neurology, Status epilepticus, Mechanismes of brain damage and treatment. Vol. 34, 24, pp. XXV-XXVII, Raven Press, New York)
2. ADAMS G.F – Cerebrovascular distability and the aging brain. Churchill-Livingstone, London, 1974 (cite par BOOKER H.E – Prologue. In : DelagadoEscueta A.V, Wasterlain C.G, Treiman D.M, Porter R.J, Advances in Neurology, Status epilepticus, Mechanismes of brain damage and treatment. Vol. 34, 24, pp. XXV-XXVII, Raven Press, New York, 1983)
3. CALMEIL L – De l'épilepsie, 1824, these de médecine, Paris.
4. BOURNEVILLE D – Recherches cliniques et thérapeutiques sur l'épilepsie et l'hystérie. Delahayes et Lecrosnier éd. Paris 1876
5. GASTAUT H, NAQUET R, POIRE R, TASIYARI L.A – Treatment of status epilepticus with diazepam. Epilepsia, 1965, 6, 167-182.
6. GASTAUT H – Dictionary of epilepsy, part I: definition, world health organization, Geneva, 1973.
7. Gastaut H. Dictionnaire de l'épilepsie, partie1 : définitions. Genève; 1973.
8. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 1981; 22:489—501.
9. Gastaut H, Broughton R. Epileptic seizures: clinical and electroencephalographic features, diagnosis and treatment. In: Thomas CC, editor. Springfield, IL; 1972. p. 25—90.

10. Theodore W, Porter R, Albert P, Kelley K, Bromfield E, Devinsky O, et al. The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis. Neurology 1994; 41:1403—7.

11. Brodie M. Status epilepticus in adults. Lancet 1990; 336:551—2.

12. Celesia G. Modern concepts of status epilepticus. JAMA 1976; 235:1571—4.

13. Shepherd S. Management of status epilepticus. Emerg Med Clin North Am 1994; 12:941—61.

14. Epilepticus WGoS. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. JAMA 1993; 270:854—9.

15. Mazarati A, Wasterlain C, Sankar R, Shin D. Self-sustaining status epilepticus after brief electrical stimulation of the perforant path. Brain Res 1998; 801:251—3.

16. DeLorenzo R, Garnett L, Towne A, Waterhouse E, Boggs J, Morton L, et al. Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. Epilepsia 1999; 40:164—9.

17. Bleck T. Convulsive disorders: status epilepticus. Clin Neuropharmacol 1991; 14:191—8.

18. Treiman DM, Meyers P, Walton N, Collins J, Colling C, Rowan A, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. N Engl J Med 1998; 339:792—8.

19. Lowenstein D, Bleck T, Macdonald R. It's time to revise the definition of status epilepticus. Epilepsia 1999; 40:120—2.

20. Jenssen S, Gracely E, Sperling M. How long do most seizures last A systematic comparison of seizures recorded in the epilepsy monitoring unit. Epilepsia 2006; 47:1499—503.

21. Aminoff M, Simon R. Status epilepticus. Causes, clinical features and consequences in 98 patients. Am J Med 1980; 69:657—66.

22. Towne A, Pellock J, Ko D, DeLorenzo R. Determinants of mortality in status epilepticus. Epilepsia 1994; 35:27—34.

23. Treiman DM. Electroclinical features of status epilepticus. J Clin Neurophysiol 1995;12:343—62.

24. Chen J, Wasterlain C. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. Lancet Neurol 2006;5:246—56.

25. Haut S, Shinnar S, Moshe S, O'Dell C, Legatt A. The association between seizure clustering and convulsive status epilepticus in patients with intractable complex partial seizures. Epilepsia 1999; 40:1832—44.

26. Chauvel P, Kliemann F, Vignal J, Chodkiewicz J, Talairach J, Bancaud J. The clinical signs and symptoms of frontal lobe seizures. Phenomenology and classification. Adv Neurol 1995; 66:115—25.

27. Coeytaux A, Jallon P. Des difficultés de définir et de classifier l'état de mal épileptique. Neurophysiol Clin 2000; 30:133—8.

28. Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence: prise en charge de l'état de mal épileptique; 1995.

29. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1989; 30:389—99.

30. Gastaut H. Classification of status epilepticus. In: DelgadoEscueta A, Wasterlain C, Treiman D, Porter R, editors. Status epilepticus. New-york: Raven-Press; 1983. p. 83—92.

31. Shneker B, Fountain N. Assessment of acute morbidity and mortality in nonconvulsive status epilepticus. Neurology 2003; 61:1066—73.

32. Thomas P, Beaumanoir A, Genton P, Dolisi C, Chatel M. De novo absence status of late onset: report of 11 cases. Neurology 1992; 42:104—10.

33. Hicham Baizri. Les états de mal épileptiques de l'adulte prise en charge en réanimation à propos de 12 cas. Thèse de la faculté de médecine et de pharmacie. Rabat 1998.

34. Treiman D, Walton N, Kendrick C. A progressive sequence of electroencephalographic changes during generalized convulsive status epilepticus. Epilepsy Res 1990; 5:49—60.

35. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965—1984. Neurology 1998; 50:735—40.

36. Wu YW, Shek DW, Garcia PA, Zhao S, Johnston SC. Incidence and mortality of generalized convulsive status epilepticus in California. Neurology 2002; 58:1070—6.

37. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. Neurology 1996; 46:1029—35.

38. Knake S, Rosenow F, Vescovi M, Gertel WH, Mueller HH, Wirbatz A, et al. Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. Epilepsia 2001; 42:714—8.

39. 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 [on behalf of the Bologna group for study of status epilepticus].

40. Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland (EPISTAR). Neurology 2000;55:693—7

41. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. Lancet 2006; 368:222—9.

42. Ralaiarimanana Corinne. Prise en charge des états de mal convulsifs à propos des cas vus en service de Réanimation médicales CHU/HJRA en 2003. Mémoire de DU en Médecine d'Urgence

43. Baldy. Moulinier M, Guspel A : Physiopathologie des crises et des états de mal épileptiques. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation (Edition scientifique et médicale Elsevier SAS). Montpellier 2001 : 20 : 97 – 106

44. Corsellis JA, Bruton CJ. Neuropathology of status epilepticus in humans. Adv Neurol 1983;34: 129—39.

45. Meldrum BS, Vigouroux RA, Brierley JB. Systemic factors andepileptic brain damage. Prolonged seizures in paralyzed, artificially ventilated baboons. Arch Neurol 1973;29: 82—7.

46. Delgado-Escueta AV, Wasterlain CG, Treiman DM, Porter RJ. Adavances in Neurology. Volume 34: Status epilrpticus : Mechanism of brain damage and treatment. Raven Press, New York, 1983: 129-139.

47. Brandt C, Potschka H, Löscher W, Ebert U. N-methyl-Daspartate receptor blockade after status epilepticus protects against limbic brain damage but not against epilepsy in kainite model of temporal lobe epilepsy. Neuroscience 2003; 118:727-40.

48. Meldrum B. Status epilepticus : the past and the future. Epilepsia 2007; 48:33-4.

49. Kreisman NR, Magee JC, Brizzee BL. Relative hypoperfusion inrat cerebral cortex during recurrent seizures. J Cereb Blood Flow Metab 1991; 11:77-87.

50. Fountain NB, Lothman EW. Pathophysiology of status epilepticus. J Clin Neurophysiol 1995; 12:326-42.

51. Sankar R, Auvin S, Shin D, Mazarati A. Inflammation modify status epilepticus induced hippocampal injury during development. Epilepsia 2007; 48:16—8.

52. Baldy-Moulinier M, Crespel A. Physiopathologie des crises et de l'état de mal épileptique. Ann Fr Anesth Reanim 2001;20:97—107.

53. Ichai C, JP Guerin, D Grimaud. Etat de mal épileptique chez l'adulte. Conférences d'actualisations (Elsevier, Paris, et SFAR) 1996 :573 – 93

54. Thomas P. État de mal épileptiques à symptomatologie confusionnel. Neurophysiol Clin 2000; 30:147—54.

55. Thomas P, Zifkin B, Andermann F. Simple and complex partial status epilepticus. In: Wasterlain CG, Treiman DM, editors. Status epilepticus. Mechanisms and management. Cambrige Massachusetts: MIT Press; 2006. p. 69—90.

56. Thomas P, Zifkin B, Andermann F. Absence status. In: Wasterlain CG, Treiman DM, editors. Status epilepticus. Mechanisms and management. Cambridge Massachusetts: MIT Press; 2006. p. 91—108.

57. Crespel A, Gélisse P, Bureau M, Genton P. Atlas d'électroencéphalographie, tome II. Les épilepsies : de l'EEG aux syndromes. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2006.

58. Treiman DM. Generalized convulsive Status epilepticus. In: Engel J, Pedley TA, editors. Epilepsy: a comprehensive texbook. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 669—80.

59. Treiman DM. Generalized convulsive Status epilepticus. In: Wasterlain CG, Treiman DM, editors. Status epilepticus. Mechanisms and management. Cambrige Massachusetts: MIT Press; 2006. p. 55—68.

60. Dravet C, Natale O, Magaudda A, Larrieu JL, Bureau M, Roger J, et al. Les états de mal dans le syndrome de Lennox-Gastaut. Rev Neurophysiol Clin 1985;15:361—8.

61. Crespel A, Gélisse P, Bureau M, Genton P. Atlas d'électroencéphalographie, tome II. Les épilepsies : de l'EEG aux syndromes. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2006.

62. Beaumanoir A, Blume W. Le syndrome de Lennox-Gastaut. In: Rojer J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent. 4e éd. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2005. p. 125—48.

63. Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. Brain 2006; 129:1281—92.

64. Thomas P. État de mal épileptiques à symptomatologie confusionnel. Neurophysiol Clin 2000;30:147—54.

65. Dunand AC, Jallon P. Les activités paroxystiques pseudopériodiques en électroencéphalographie.

66. Kaplan PW. EEG criteria for nonconvulsive status epilepticus. Epilepsia 2007; 48(Suppl. 8):39—41.

67. Krishnamurthy KB, Drislane FW. Depth of EEG suppression and outcome in barbiturate anesthetic treatment for refractory status epilepticus. Epilepsia 1999; 40:759—62.

68. Marik PE, Varon J. The management of status epilepticus. Chest 2004;126:582—91.

69. Jaitly R, Sgro JA, Towne AR, et al. Prognostic value of EEG monitoring after status epilepticus: a prospective adult study. J Clin Neurophysiol 1997; 14:326—34.

70. V. Navarroa, N. Engrandb, P. Gélissec. The EEG in status epilepticus Réanimation (2009) 18, 33—43.

71. V. Navarroa, C. Fischerb, P. Conversc Differential diagnosis of status epilepticus Réanimation (2009) 18, 26—32.

72. Fountain NB, Waldman WA. Effects of benzodiazepines on triphasic waves: implications for nonconvulsive status epilepticus. J Clin Neurophysiol 2001; 18:345—52.

73. Boulanger JM, Deacon C, Lécuyer D, Gosselin S, Reiher J. Triphasic waves versus nonconvulsive status epilepticus: EEG distinction. Can J Neurol Sci 2006; 33:175—80.

74. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. Neurology 1996; 46:1029—35.

75. Vignatelli L, Tonon C, D'Alessandro R, Bologna Group for theStudy of Status Epilepticus. Incidence and short-term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy. Epilepsia 2003; 44:964—8.

76. Arruda WO, Bordignon KC, Milano JB, Ramina R. Creutzfeldt-Jakob disease, Heidenhain variant: case report with MRI (DWI). Arq Neuropsiquiatr 2004; 62:347—52.

77. Outin H, Liot P, De Jonghe B, Thomas P. Prise en charge des états de mal épileptiques convulsifs réfractaires en réanimation. Rev Neurol 2002;158(11):1059—68.

78. Hauser WA. Status epilepticus: epidemiologic considerations. Neurology 1990;40(5 Suppl. 2):9—13.

79. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Meierkord H. Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76(4):534—9.

80. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965—1984. Neurology 1998;50(3):735—41.

81. 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.

82. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. Neurology 1996; 46:1029—35.

83. Waterhouse EJ, De Lorenzo RJ. Status epilepticus in older patients. Drugs Aging 2001; 18:133–42.

84. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. Neurology 1993; 43: 483-8.

85. Manford M, Cock H. Assessment and investigation of possible epileptic seizures J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2001; 70:3-8.

86. Huff JS, Morris DL, Kothari RU. Gibbs MA for the emergency medecine seizure study group Emergency department management of patients with seizures : a muticenter study Acad Emerg Med 2001 ; 8 : 622-8.

87. N. Engranda, S. Demeretb, D. Savaryc, B. Clair Non specific treatment of status epilepticus. Réanimation (2009) 18, 53—59.

88. Adrogué HJ, Madias N. Hyponatremia N Engl J Med 2000;342: 1581—9.

89. Schmitt FC, Matzen J, Buchheim K, Meierkord H, Holtkamp M. Limbic selfsustaining status epilepticus in rats is not associated with hyperthermia. Epilepsia 2005; 46:188—92.

90. Rossetti AO, Tosi C, Despland PA, Staedler C. Post-ictal fever: a rare symptom of partial seizures. Eur J Neurol 2007; 14:586—90.

91. 109109. Chin RFM, Neville BGR, Scott RC. Meningitis is a common cause of convulsive status epilepticus with fever. Arch Dis Child 2005; 90:66—9.

92. Wasterlain CG, Fujikawa DG, Penix L, Sankar R. Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. Epilepsia 1993; 34:37—53.

93. Better OS, Stein JH. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. N Engl J Med 1990; 322:825—9.

94. Walker M. Neuroprotection in epilepsy. Epilepsia 2007;48:66—8.

95. Nadam J, Navarro F, Sanchez P, Moulin C, Georges B, Laglaine A, et al. Neuroprotective effects of erythropoietin in the rat hippocampus after pilocarpine-induced status epilepticus. Neurobiol Dis 2007; 25:412—26.

96. Brandt C, Gastens AM, Sun M, Hausknecht M, Loscher W. Treatment with valproate after status epilepticus: effect on neuronal damage, epileptogenesis, and behavioral alterations in rats. Neuropharmacology 2006; 51:789—804.

97. Kudin AP, Debska-Vielhaber G, Vielhaber S, Elger CE, Kunz WS. The mechanism of neuroprotection by topiramate in an animal model of epilepsy. Epilepsia 2004; 45:1478—87.

98. Brandt C, Potschka H, Loscher W, Ebert U. N-methyl-daspartate receptor blockade after status epilepticus protects against limbic brain damage but not against epilepsy in the kainate model of temporal lobe epilepsy. Neuroscience 2003; 118:727—40.

99. Jolkkonen J, Halonen T, Jolkkonen E, Nissinen J, Pitkanen A. Seizure-induced damage to the hippocampus is prevented by modulation of the GABAergic system. Neuroreport 1996; 7:2031—5.

100. Outin H, Blanc T, Vinatier I. Prise en charge en situation d'urgence et en réanimation des états de mal épileptiques de l'adulte et de l'enfant (nouveauné exclus). Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française. Réanimation 2009;18: 4—12.

101. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the epilepsy foundation of America's working group on status epilepticus. JAMA 1993; 270:854—9.

102. Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence : prise en charge de l'état de mal épileptique (enfants—adultes). Reanim Urg 1995;4:387—96.

103. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of outof-hospital status epilepticus. N Engl J Med 2001; 345:631—7.

104.Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. N Engl J Med 1998;339:792—8

105.Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. Lancet Neurol 2006; 5:246—56.

106. Shorvon S. Status epilepticus. Its clinical features and treatment in children and adults. Cambridge: Cambridge University Press; 1994.

107. Prasad K, Krishnan PR, Al-Roomi K, Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. Br J Clin Pharmacol 2007; 63: 640—7.

108. Shorvon S, Baulac M, Cross H, Trinka E, Walker M. The drug treatment of status epilepticus in Europe: consensus document from a workshop at the first London colloquium on status epilepticus. Epilepsia 2008; 49:1277—85.

109. Kanner AM. Intravenous valproate for status epilepticus. . . An effective, yet still merely empirical alternative! Epilepsy Curr 2008; 8:66—7.

110. Claassen J, Hirsch LJ, Mayer SA. Treatment of status epilepticus: a survey of neurologists. J Neurol Sci 2003; 211:37—41.

111. Perry MS, Holt PJ, Sladky JT. Topiramate loading for refractory status epilepticus in children. Epilepsia 2006; 47:1070—1.

112. Patel NC, Landan IR, Levin J, Szaflarski J, Wilner AN. The use of levetiracetam in refractory status epilepticus. Seizure 2006;15: 137—41.

113. Outin H, Liot P, De Jonghe B, Thomas P. Prise en charge des états de mal épileptiques convulsifs réfractaires en réanimation. Rev Neurol (Paris) 2002;158:1059—68.

114. Rossetti AO, Reichhart MD, Schaller MD, Despland PA, Bogousslavsky J. Propofol treatment of refractory status epilepticus: a study of 31 episodes. Epilepsia 2004; 45:757—63.

115.Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. Intensive Care Med 2003; 29:1417—25.

116.Niermeijer JM, Uiterwaal CS, Van Donselaar CA. Propofol in status epilepticus: little evidence, many dangers J Neurol 2003; 250:1237—40.

117. Hollinger P, Khatami R, Gugger M, Hess CW, Bassetti CL. Epilepsy and obstructive sleep apnea. Eur Neurol 2006; 55:74—9.

118. Holtkamp M. The anaesthetic and intensive care of status epilepticus. Curr Opin Neurol 2007;20:188—93.

119. Robakis TK, Hirsch LJ. Literature review, case report, and expert discussion of prolonged refractory status epilepticus. Neurocrit Care 2006; 4:35—46.

120. Bodenant M, Moreau C, Sejourne C, Auvin S, Delval A, Cuisset JM, et al. Intérêt du régime cétogène dans le traitement d'un état de mal épileptique résistant de l'adulte. Rev Neurol (Paris) 2008;164:194—9.

121. Orlowski JP, Erenberg G, Lueders H, Cruse RP. Hypothermia and barbiturate coma for refractory status epilepticus. Crit Care Med 1984; 12:367—72.

122. Alldredge et al., 2001 ; Treiman et al., 1998 ; Leppik et al., 1983

123. Treiman et al.,1998 ; Prasad et al., 2005

124. Clair et al., 2009

125. A.O. Rossetti, F. Santoli Pharmacological treatment of refractory status epilepticus. Réanimation (2009) 18, 77—82.

126. Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence : prise en charge de l'état de mal épileptique. Société de réanimation de langue française. Reanim Urg 1995;4:387—96.

127. Bleck TP. Refractory status epilepticus. Curr Opin Crit Care 2005; 11:117—20.

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

129.Outin H, et al. Management of adult refractory convulsive status epilepticus in the intensive care unit.

Rev Neurol (Paris) 2002; 158:1059—68.

130. Treiman D. Effective treatment for status epilepticus. In: Schmidt D, Schachter S, editors. Epilepsy problem solving in clinical practice. London, UK: Martin Dunitz; 2000. p. 253—65.

131. Wijdicks EFM. Status epilepticus. In: Wijdicks EFM, editor.The clinical practice of critical care neurology. New York, NY: Oxford University Press; 2003. p. 389—402.

132. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's working group on status epilepticus. JAMA 1993; 270:854—9.

133. Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. Lancet Neurol 2006; 5:246—56.

134. Holtkamp M. The anaesthetic and intensive care of status epilepticus. Curr Opin Neurol 2007; 20:188—93.

135. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. N Engl J Med 1998; 338:970—6.

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

137. Shorvon S. The management of status epilepticus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;70:II22—7.

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

139.Holtkamp M, et al. Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76:534—9.

140. Rossetti AO. Personal observation.

141. Alldredge BK, 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.

142. Leppik IE, et al. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. JAMA 1983; 249:1452—4.

143. Treiman DM, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans affairs status epilepticus cooperative study group. N Engl J Med 1998; 339:792—8.

144. Claassen J, Hirsch LJ, Mayer SA. Treatment of status epilepticus: a survey of neurologists. J Neurol Sci 2003; 211: 37—41.

145. Holtkamp M, et al. The management of refractory generalised convulsive and complex partial status epilepticus in three european countries: a survey among epileptologists and critical care neurologists. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74:1095—9.

146. Leppert D, Stöckli HR, FP. Directives pour le traitement de l'état de mal épileptique. Schweizerische Aerztezeitung, 2005;86. www.saez.ch/status epilepticus f.pdf [consulté le 3 mars 2008].

147. Van Rijckevorsel K, et al. Standards of care for non-convulsive status epilepticus: Belgian consensus recommendations. Acta Neurol Belg 2006; 106:117—24.

148. Minicucci F, et al. Treatment of status epilepticus in adults: guidelines of the italian league against epilepsy. Epilepsia 2006;47:9—15.

149.Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR). Neurology 2000; 55:693—7.

150. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. Neurology 1996;46:1029—35.

151. Knake S, Rosenow F, Vescovi M, Oertel WH, Mueller HH, Wirbatz A, et al., Status Epilepticus Study Group Hessen (SESGH). Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. Epilepsia 2001; 42:714—8.

152. Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Short-term mortality after a first episode of status epilepticus. Epilepsia 1997;38:1344—
9.

153. Vignatelli L, Rinaldi R, Galeotti M, de Carolis P, D'Alessandro R. Epidemiology of status epilepticus in a rural area of northern Italy: a 2-year populationbased study. Eur J Neurol 2005;12:897—902.

154. Vignatelli L, Tonon C, D'Alessandro R, Bologna group for the study of status epilepticus. Incidence and short-term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy. Epilepsia 2003;44:964—8.

155. Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino GD, Annegers JF, Bagiella E, Hauser WA. Long-term mortality after a first episode of status epilepticus. Neurology 2002;58:537—41.

156. Towne AR, Pellock JM, Ko D, DeLorenzo RJ. Determinants of mortality in status epilepticus. Epilepsia 1994;35:27—34.

157. 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.

158.Rossetti AO, Hurwitz S, Logroscino G, Bromfield EB. Prognosis of status epilepticus: role of aetiology, age, and consciousness impairment at presentation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:611—5.

159. Shneker BF, Fountain NB. Assessment of acute morbidity and mortality in nonconvulsive status epilepticus. Neurology 2003;61:1066—73.

160. Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. A clinical score for prognosis of status epilepticus in adults. Neurology 2006;66:1736—8.

161. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Meierkord H. Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:534—9.

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

163. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Masuhr F, Schielke E, Meierkord H. A ''malignant'' variant of status epilepticus. Arch Neurol 2005;62:1428—31.

164. Walton NY, Uthman BM, El Yafi K, Kim JM, Treiman DM. Treatment of status epilepticus if first drug fails. Epilepsia 1999;40:243.

165. Vignatelli L, Rinaldi R, Baldin E, Tinuper P, Michelucci R, Galeotti M, et al. Impact of treatment on the short-term prognosis of status epilepticus in two population-based cohorts. J Neurol 2008;255:197—204.

166. Robakis TK, Hirsch LJ. Literature review, case report, and expert discussion of prolonged refractory status epilepticus. Neurocrit Care 2006;4:35—46.

167. Knake S, Rochon J, Fleischer S, Katsarou N, Back T, Vescovi M, et al. Status epilepticus after stroke is associated with increased long-term case fatality. Epilepsia 2006;47:2020—6.

168.Rossetti AO, Logroscino G, Liaudet L, Ruffieux C, Ribordy V, Schaller MD, et al. Status epilepticus: an independent outcome predictor after cerebral anoxia. Neurology 2007;69: 255—60.

169. Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, Hauser WA. Status epilepticus without an underlying cause and risk of death: a population-based study. Arch Neurol 2008;65:221—4.

170. Dodrill CB, Wilensky AJ. Intellectual impairment as an outcome of status epilepticus. Neurology 1990;40:23—7.

171. Adachi N, Kanemoto K, Muramatsu R, Kato M, Akanuma N, Ito M, et al. Intellectual prognosis of status epilepticus in adult epilepsy patients: analysis with Wechsler adult intelligence scale-revised. Epilepsia 2005;46:1502—9.

172. Fernández-Torre JL, Figols J, Martínez-Martínez M, GonzálezRato J, Calleja J. Localisation-related nonconvulsive status epilepticus: further evidence of permanent cerebral damage. J Neurol 2006;253:392—5.

173. Tien RD, Felsberg GJ. The hippocampus in status epilepticus: demonstration of signal intensity and morphologic changes with sequential fast spin-echo MR imaging. Radiology 1995;194:249—56.

174. Henry TR, Drury I, Brunberg JA, Pennell PB, McKeever PE, Beydoun A. Focal cerebral magnetic resonance changes associated with partial status epilepticus. Epilepsia 1994;35:35—41.

175. Salmenperä T, Kälviäinen R, Partanen K, Mervaala E, Pitkänen A. MRI volumetry of the hippocampus, amygdala, entorhinal cortex, and perirhinal cortex after status epilepticus. Epilepsy Res 2000;40:155—70.

176. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Risk of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: effect of status epilepticus. Ann Neurol 1998;44: 908—12.

177.Aminoff MJ. Do nonconvulsive seizures damage the brain No. Arch Neurol 1998;55:119—20.

178.Young GB, Jordan KG. Do nonconvulsive seizures damage the brain Yes. Arch Neurol 1998;55:117—9.