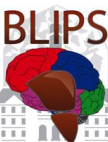


Etat de mal épileptique réfractaire

Pr Nicolas WEISS

Médecine Intensive Réanimation –
Institut de Neurologie - DMU Neurosciences
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France



Liens d'intérêts



Financement de la recherche:

AP-HP (CRC-Innovation: EyeMTrackingHE)
Sorbonne Université (bourse ISIR)
DGOS (PHRC-N: CaccatoHEs, PENALTY)



Cours/symposium:

-



Activité de consultant:

Lucane Pharma
Alexion



Autre:

Membre de la commission d'intégrité scientifique de la faculté de Santé Sorbonne U
Mission égalité entre les femmes et les hommes Sorbonne U

Base Transparence Santé:

<https://www.transparence.sante.gouv.fr/flow/rechercheBeneficiaires?execution=e2s6>

Introduction

- ✓ L'état de mal épileptique (EME) est une **urgence neurologique**
- ✓ Son incidence est estimée à 10 à 40 nouveaux patients pour 100 000 habitants
- ✓ Les étiologies principales sont:
 - ✓ Les **EME faisant suite à une agression cérébrale aiguë**,
 - ✓ Les **EME en lien avec une lésion cérébrale fixée**, séquellaire ou malformative, chez un patient présentant une épilepsie connue ou non,
 - ✓ Les **EME en lien avec une pathologie neurologique évolutive**
- ✓ Le pronostic dépend à la fois de l'étiologie sous-jacente et de la rapidité de prise en charge

Introduction

< 30 minutes :

baisse du GABA, hyperadrénergique (HTA, tachycardie, hyperglycémie)

> 30 minutes (EME tonico-clonique généralisé (TCG) – 60 min (EME focal)

hypoTA, acidose lactique, hypoglycémie, défaillance hépatique et rénale
souffrance cérébrale:

augmentation de la PIC/œdème, ischémie, mort neuronale,

✓ « délai T1 »

= durée au-delà de laquelle **l'activité critique est continue**

✓ « délai T2 »

= durée au-delà de laquelle **il existe un risque de conséquences à long terme** directement incluant la **mort neuronale**

✓ T1 et T2 varie en fonction du type de crises, **T1=T2 dans l'EME TCG**

Introduction


SPECIAL REPORT



A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus

*†‡Eugen Trinka, §Hannah Cock, ¶Dale Hesdorffer, #Andrea O. Rossetti, **Ingrid E. Scheffer, ††Shlomo Shinnar, ‡‡Simon Shorvon, and §§Daniel H. Lowenstein

Epilepsia, 56(10):1515–1523, 2015
doi: 10.1111/epi.13121

 neurocritical Neurocrit Care
care society DOI 10.1007/s12028-012-9695-z

REVIEW

Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus

Gretchen M. Brophy · Rodney Bell · Jan Claassen · Brian Alldredge · Thomas P. Bleck · Tracy Glauser · Suzette M. LaRoche · James J. Riviello Jr. · Lori Shutter · Michael R. Sperling · David M. Treiman · Paul M. Vespa · Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee



Recommandations Formalisées d'Experts



Prise en charge des états de mal épileptiques en préhospitalier, en structure d'urgence et en réanimation dans les 48 premières heures

(A l'exclusion du nouveau-né et du nourrisson)

SRLF - SFMU

Société de réanimation de langue française
Société française de médecine d'urgence

en collaboration avec le GFRUP

Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques

Management of status epilepticus in the prehospital setting, in the emergency department and in intensive care unit

(Newborns except)

Hervé Outin, Papa Gueye, Vincent Alvarez, Stéphane Auvin, Bernard Clair, Philippe Convers, Arielle Crespel, Sophie Demeret, Sophie Dupont, Jean-Christophe Engels, Nicolas Engrand, Yonathan Freund, Philippe Gelisse, Marie Girot, Marie-Odile Marcoux, Vincent Navarro, Andrea Rossetti, Francesco Santoli, Romain Sonnevile, William Szurhaj, Pierre Thomas, Luigi Titomanlio, Frédéric Villega, Hugues Lefort, Vincent Peigne

Introduction

EME tonico-clonique généralisé (d'emblée ou secondaire)

- Durée des crises **> 5 min**
- Crises **subintrantes** : ≥ 2 crises sans retour à la conscience

EME focal = moteur ou non (EME non convulsivant) complexe durée **> 10 min**

EME « larvé » = infra-clinique = **électrique**

EME réfractaire = résistant à au moins **2 lignes de médicaments antiépileptiques**

EME super réfractaire = persistant à **24h** de coma thérapeutique

NORSE = *New Onset Refractory Status Epilepticus* = de novo

FIRES = Febrile Infection-Related Epileptic Syndrome

RFE SRLF SFMU 2018

Sculier et al. Seizure 2019

Trinka E et al. Continuum (Minneap Minn). 2022

Objectifs

EME : crises durant > 5 min (généralisées)
> 10 min (focales)

EME « établi » : échec des benzodiazépines

EME réfractaire : échec 1^{ère} et 2^{nde} ligne
thérapeutique

EME super réfractaire : EME persistant ou
récidivant au décours de 24h d'anesthésie
générale bien conduite

1^{ère} ligne : benzodiazépines
(IV/IM/IR)

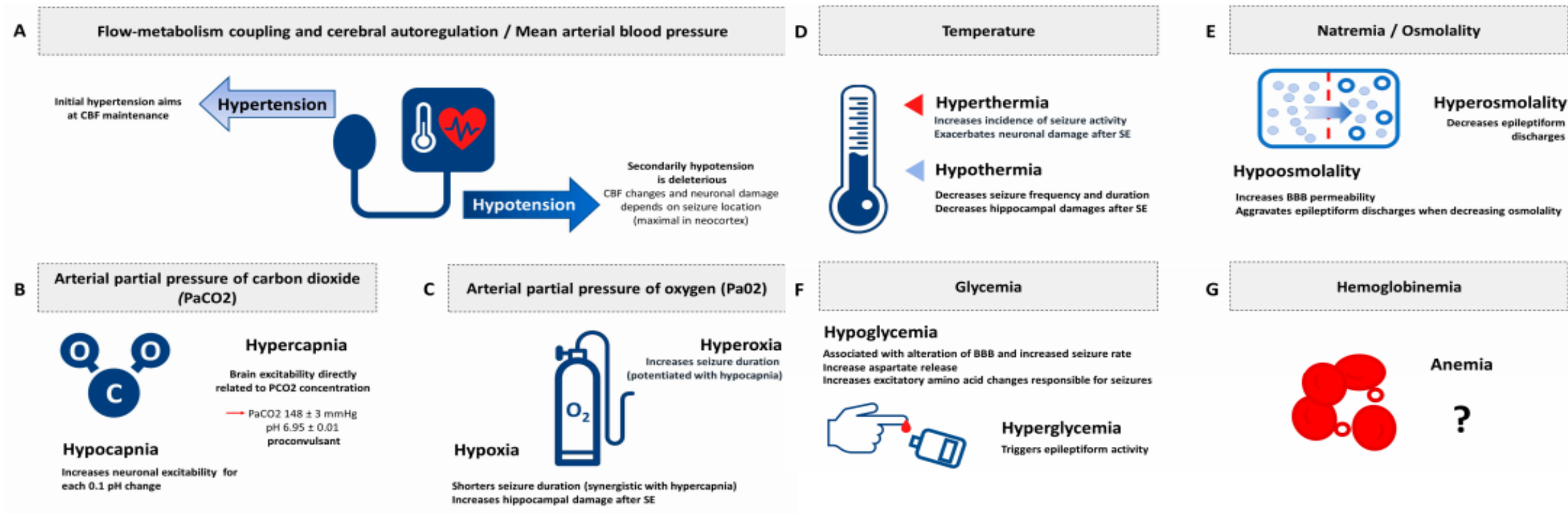
2^{nde} ligne : traitement
antiépileptique longue durée
d'action

3^{ème} ligne : anesthésie générale

« 4^{ème} ligne » mal codifiée

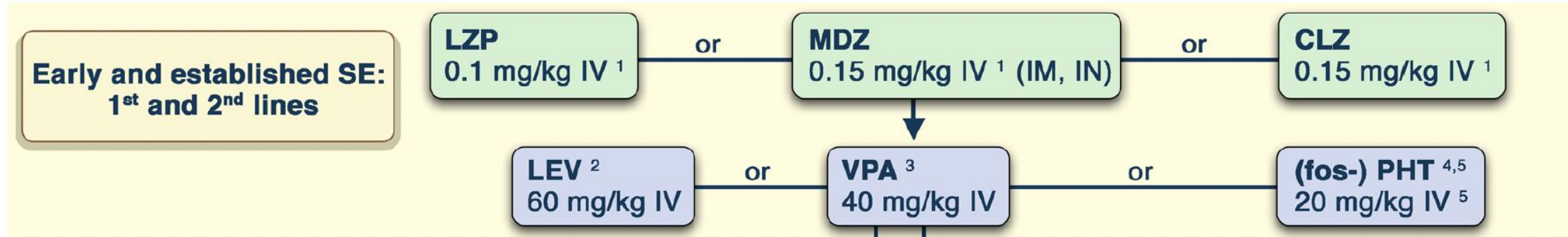
**En association avec le traitement
étiologique !!!**

Mesures de neuroprotection



- Rien de spécifique en dehors de l'arrêt des médicaments abaissant le seuil épileptogène
- **Se méfier du céfépime, des fluoroquinolones ...**

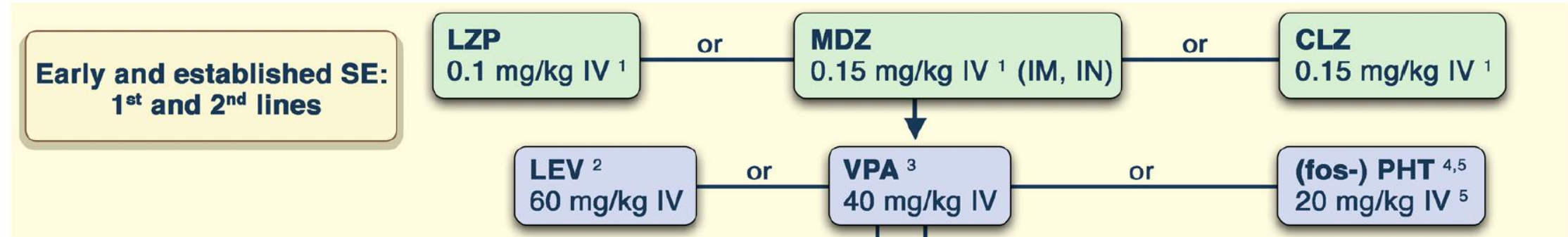
Traitement de 1ère ligne



- ✓ Clonazépam 0,05 mg/kg (maximum 1mg) IV
- ✓ Pas de lorazépam IV disponible en France
- ✓ 57% des patients ne convulsent plus après 1^{ère} injection et 84% après 2^{ème} injection
- ✓ Diazépam moins efficace
- ✓ Alternative, midazolam 10 mg IM

Traitement de 2ème ligne

Si convulsions persistantes > 5 min ou récidivantes (1/3 des patients)



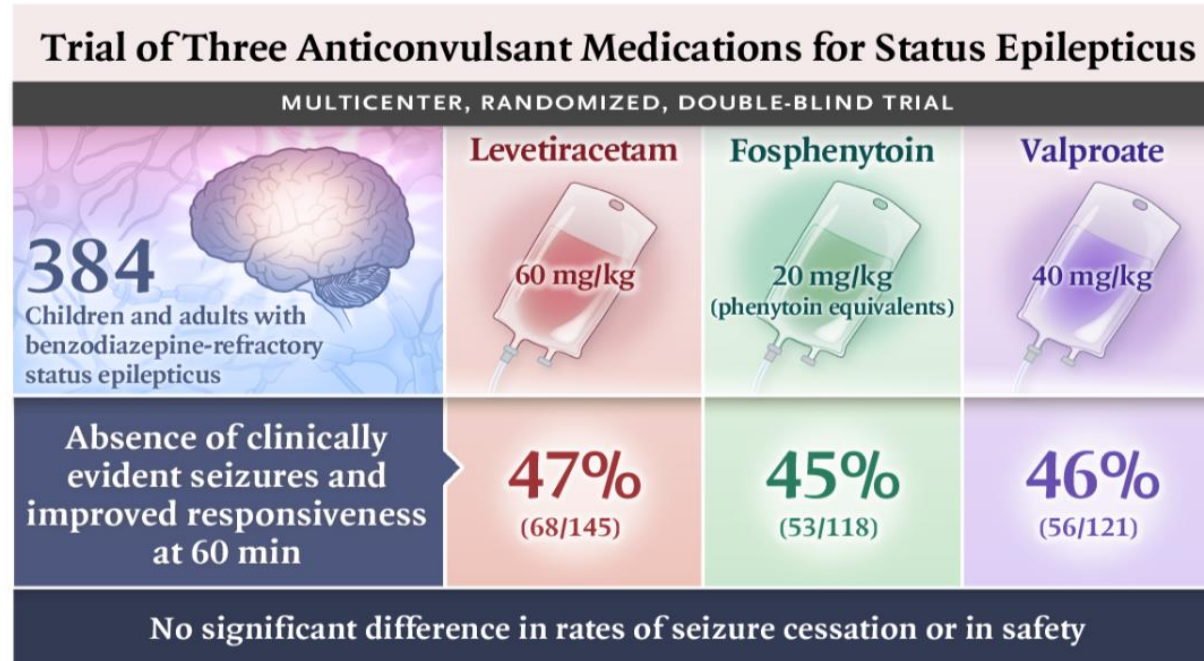
- ✓ Dose de benzodiazépine supplémentaire, pas plus efficace, plus effet indésirable
- ✓ Lévétiracétam 60 mg/kg IV en 10 minutes
- ✓ Valproate de sodium 40 mg/kg IV en 10 minutes
- ✓ Phosphénytoïne 20 mg/kg IV en 10 minutes
- ✓ Phénobarbital 20 mg/kg IV en 10 minutes

**Taux de réponse =
45 % environ !!!**

Traitement de 2ème ligne

Si convulsions persistantes > 5 min ou récidivantes (1/3 des patients)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

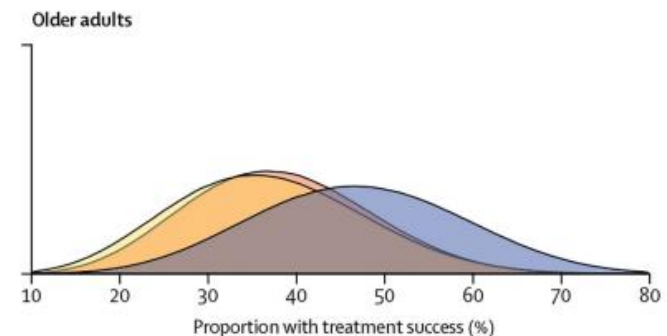
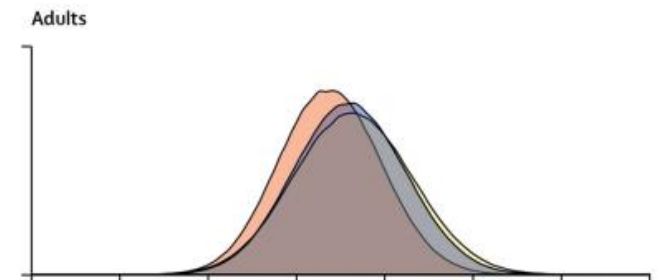
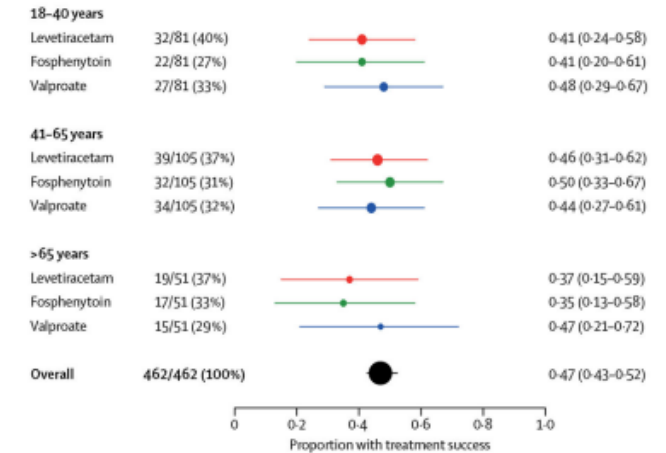


J. Kapur et al. 10.1056/NEJMoa1905795

Copyright © 2019 Massachusetts Medical Society

- ✓ Pas de différence !!!
- ✓ mais Lévetiracétam 60 plutôt que 40 mg/kg IV

Kapur et al., NEJM 2019

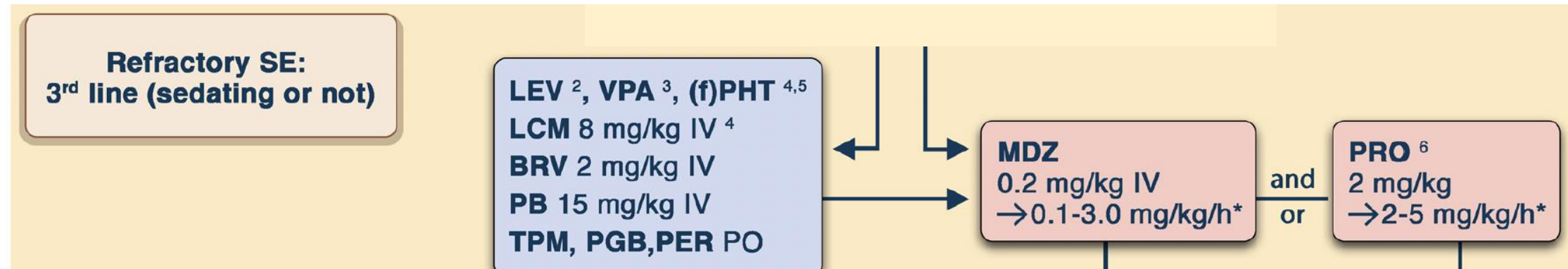


Chamberlain et al., Lancet 2020

NB: CI VPA chez la femme jeune

Traitement de 3ème ligne

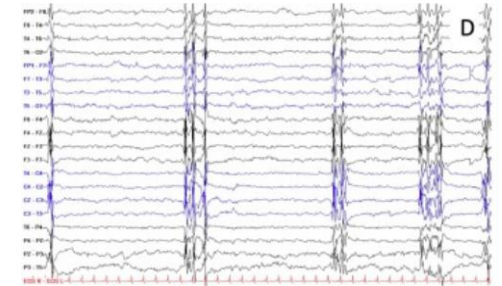
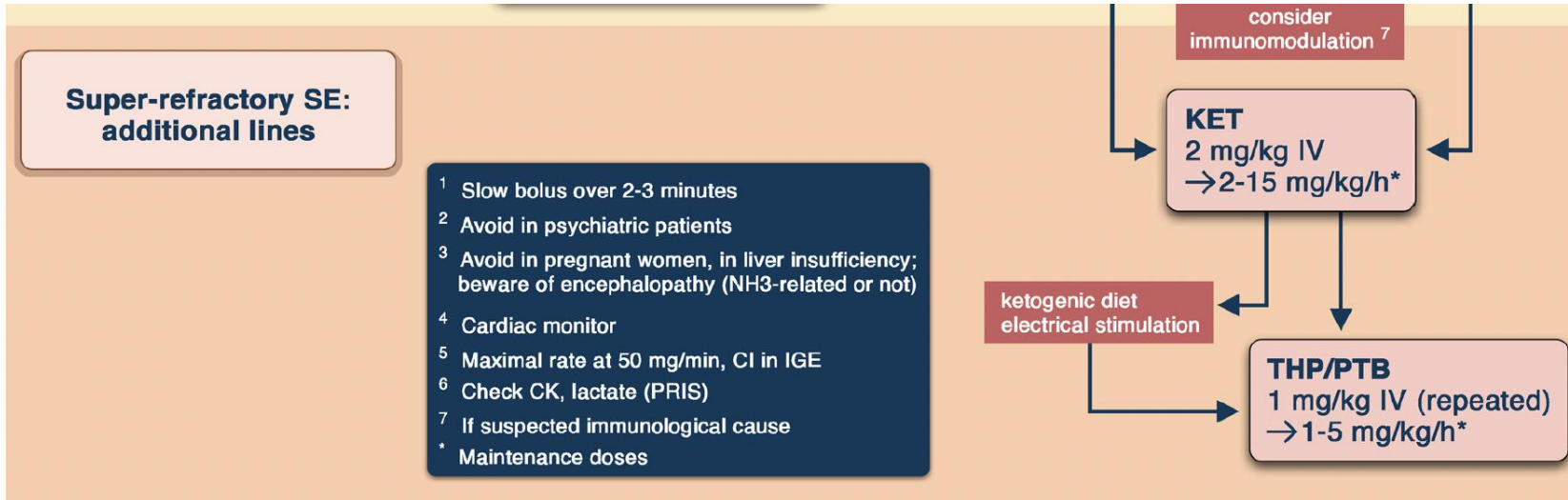
Si échec, DRA, risque traumatique, ou si la cause nécessite une AG (HTIC/HSA/TC)



- ✓ Seconde molécule de 2ème ligne
- ✓ Anesthésie générale
 - ✓ Objectif: suppression des crises 24h +/- burst-suppression EEG
 - ✓ Induction: étomidate, midazolam, propofol, pentobarbital
 - ✓ Entretien:
 - ✓ Midazolam 0,2-0,5 mg/kg/h IVSE
 - ✓ Propofol 3-4 mg/kg/h IVSE

Echec de la 3ème ligne

Persistance crises cliniques (rares), persistance crises électriques, récurrence à la baisse des sédations



Monitoring EEG continu indispensable

- ✓ Association propofol + midazolam
- ✓ Adjonction kétamine bolus 2 mg/kg IV, puis 2-15 mg/kg/h IVSE
- ✓ Adjonction pentobarbital bolus 100-250 mg IV, puis 3-5 mg/kg/h IVSE
- ✓ Adjonction gaz halogénés

✓ TRAITEMENT ETIOLOGIQUE +++

- ✓ Régime cétogène
- ✓ Hypothermie

Prisco et al. Seizure 2020 (ICU Oxford)
Rosati et al. CNS Drugs 2018

Shorvon S. et al. Brain 2012
Legriél et al. NEJM 2016

Monitoring EEG continu

Indication

- ✓ **EME en réanimation**, en particulier si
 - **suspicion d'EME larvé** (troubles de la conscience persistants, curares...)
 - si **EME super réfractaire**

Permet :

- ✓ **La détection de crises infracliniques**
- ✓ **Adaptation thérapeutique en temps réel**
 - Baisse morbi-mortalité sédation/molécules
- ✓ **Apport diagnostique**
 - delta-brush, delta rythmique



Prisco et al, Seizure 2020
Herman et al, J Clin Neurophysiol 2015
Hill et al, Neurology 2019
Kubota et al J Intensive Care 2018

Legriel et al, Neurocrit care 2020
Hanin et al, Neurophysiol Clin 2021
Sansevere et al, Seizure 2019
RFE 2018

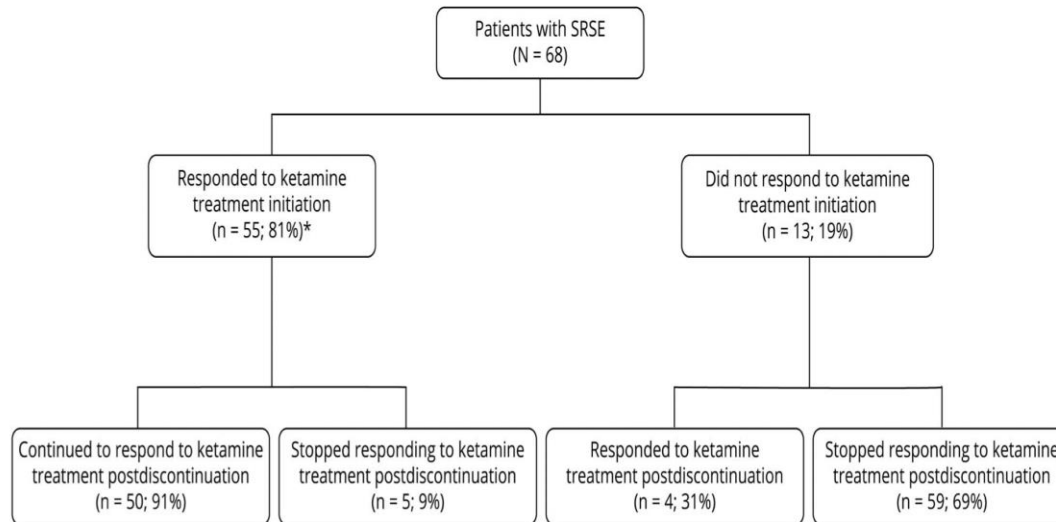
Echec de la 3ème ligne

Persistance crises cliniques (rares), persistance crises électriques, récurrence à la baisse des sédations

October 20, 2020; 95 (16) ARTICLE

Ketamine to treat super-refractory status epilepticus

Ayham Alkhachroum, Caroline A. Der-Nigoghossian, Elizabeth Mathews, Nina Massad, Riva Letchinger, Kevin Doyle, Wei-Ting Chiu, Julie Kromm, Clio Rubinos, Angela Velazquez, David Roh, Sachin Agarwal, Soojin Park, E. Sander Connolly, Jan Claassen



* 43 (63%) patients achieved seizure cessation and 12 (18%) patients had decreased burden of seizure by >50%

- ✓ Diminution des crises 81% des patients
- ✓ Arrêt complet des crises 63% des patients
- ✓ Bonne tolérance hémodynamique
- ✓ Cholangites sclérosantes secondaires

Alkhachroum A et al. Neurology. 2020

Neurocrit Care (2021) 35:631–639
<https://doi.org/10.1007/s12028-021-01250-z>

NEUROCRITICAL CARE SOCIETY

ORIGINAL WORK

Isoflurane in (Super-) Refractory Status Epilepticus: A Multicenter Evaluation

Henning R. Stetefeld¹, Alexander Schaal¹, Franziska Scheibe^{2,3}, Julia Nichtweiß², Felix Lehmann⁴



- ✓ 45 patients avec EME-R/SR
- ✓ Disparition des crises sur l'EEG 80% des patients
- ✓ Arrêt définitif de l'EME 51% (29% sans autres traitement)
- ✓ 89% d'hypotension artérielle, plus long séjour en réa et à l'hôpital

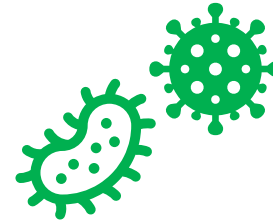
Stetefeld et al. Neurocrit Care. 2021
Ikeda KM et al. Neurocrit Care. 2017

Traitement étiologique



Epilepsie connue 30-50%

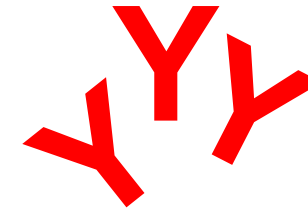
- ✓ Inobservance
- ✓ Sevrage
- ✓ Infection
- ✓ Trouble métabolique



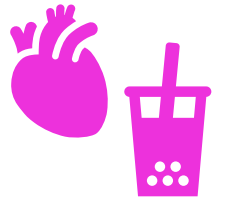
Infections SNC Infections



Epilepsie de novo 50-70%



Auto-immun Dysimmun



Vasculaire Métabolique

- ✓ **30 à 50% des cas de NORSE sont en lien avec une encéphalite auto-immune !!!**
anti-R-NMDA, anti-LGI1, anti-GABA-A, ...

✓ **NORSE sans cause à 48h = corticostéroïdes + IgIV ou échanges plasmatiques**

✓ **FIRES = corticostéroïdes + anti-IL6 ou anti-IL1beta ou DEX intrathécale**

Legriél et al. CCM 2010
Goudot et al. J Neurol 2021

Sculier et al. Seizure 2019
Gaspard et al. Neurology 2015

Farias-Moeller et al. Neurocrit Care 2025
Hanin et al., Epilepsia 2024

Traitement de fond

Collaboration avec les neurologues !!!



Patient épileptique connu

- ✓ **Remettre le traitement anti-épileptique de fond** (inobservance) et/ou le majorer
- ✓ Si échec, rapidement ajouter 2d anti-épileptique adapté au type de crises

Patient non connu épileptique

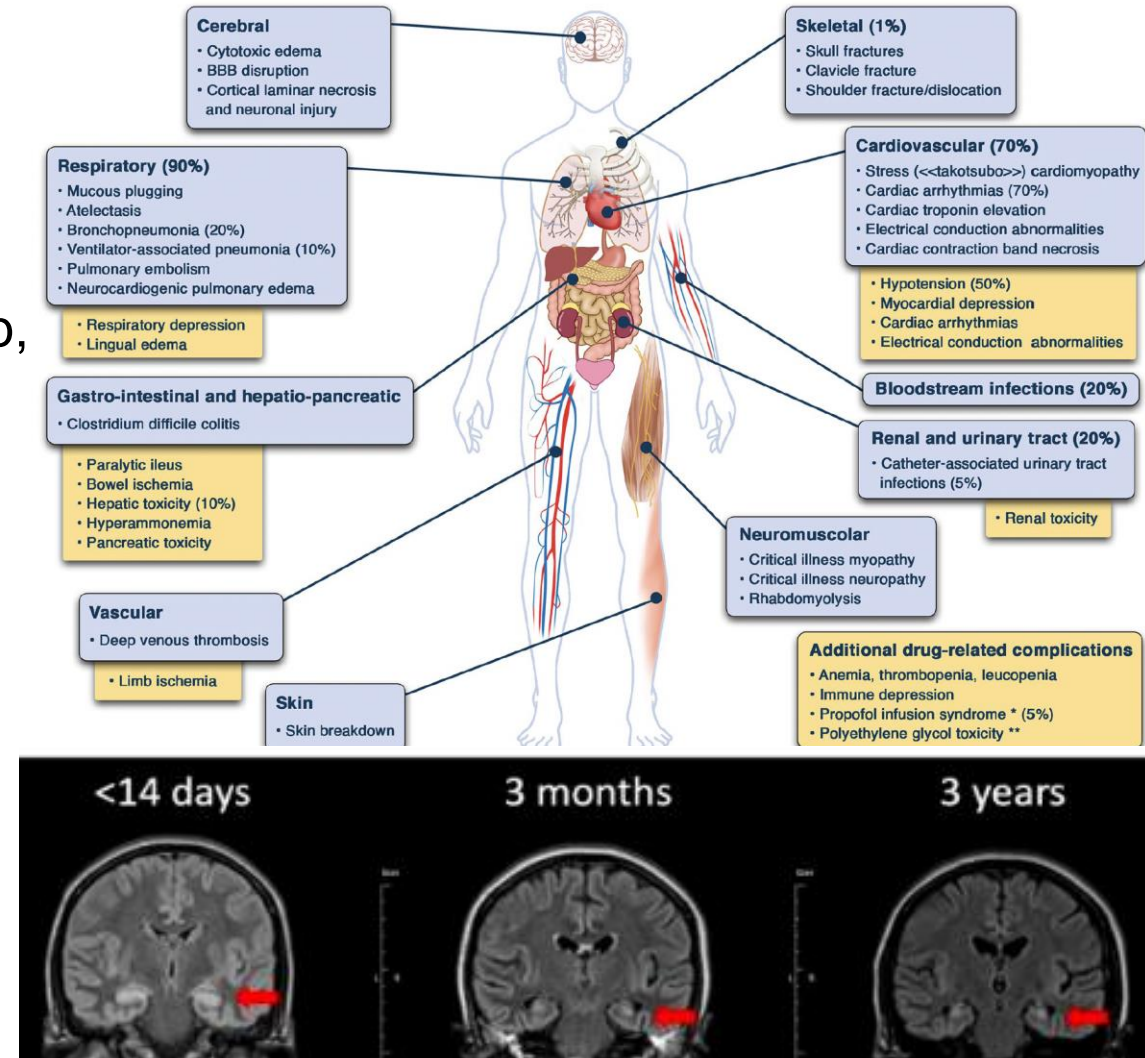


- ✓ **Introduire un traitement anti-épileptique** (lévétiracétam fréquemment)
- ✓ Pas d'anti-épileptique si cause métabolique rapidement réversible
- ✓ Si EME super-réfractaire souvent 2d anti-épileptique adapté au type de crises

- ✓ **Décroissance progressive après sevrage des sédations** idéalement sous contrôle EEG
- ✓ **Benzodiazépine discontinuée une fois midazolam sevré**
 - ✓ Clobazepam 5-10mg x 3/j PO ou Clonazepam (Rivotril) 1-2mg x3/j IV
 - ✓ Serralène arrêté progressivement par les neurologues

Complications, pronostic

- ✓ **Complications 62% des patients**
- ✓ **Mortalité : 2 à 40% (> sujets âgés)**
- ✓ **Séquelles à long terme 50% : handicap, épilepsie séquellaire, troubles cognitifs**
- ✓ **FR de morbi-mortalité : âge, durée de l'EME avant traitement, EME super-réfractaire, étiologie inconnue de l'EME (NORSE), ventilation mécanique, IGS2**



Strzelczyk A et al. Epilepsia. 2017
 Ochoa JG et al. Epilepsy Curr. 2021
 Leitinger M et al. Epilepsia 2019

Rossetti, Claassen and Gaspard Int Care Med 2024
 Prisco et al. Seizure 2020

Conclusion



La **prise en charge thérapeutique est urgente** et dorénavant bien codifiée

Nombreux traitements IV à essayer avant l'anesthésie générale

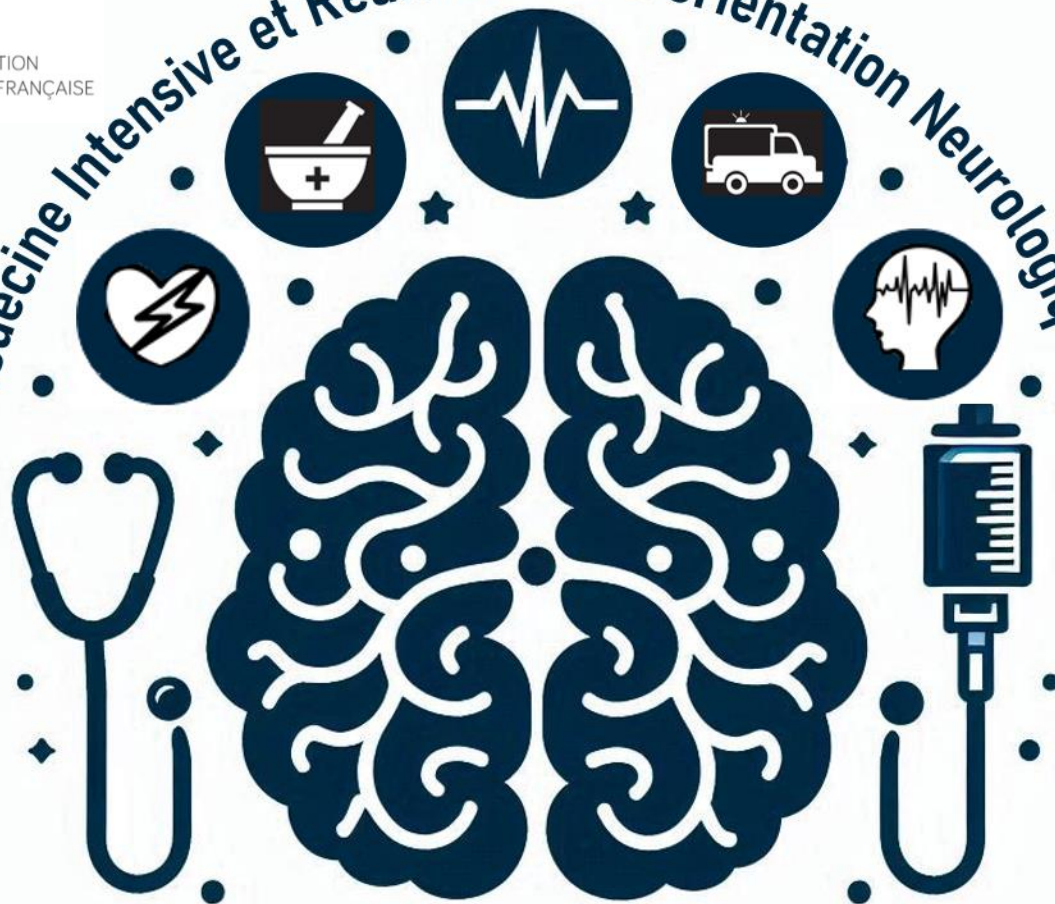
Plusieurs lignes de **sédations dans l'EME super-réfractaire**

Attention cependant à la surenchère de traitements en cas de coma/confusion post-critique et de crises isolées après un EME

Monitoring EEG indispensable ++++

Traquer la cause : avoir l'imagerie facile, et penser aux encéphalites dysimmunes et débiter corticostéroïdes et immunothérapie si nécessaire

Médecine Intensive et Réanimation à orientation Neurologique



MIR Neuro

nicolas.weiss@aphp.fr 01 42 16 27 70



AP-HP.
Sorbonne
Université

Cheffe de service :
Dre Sophie Demeret

Séniors:

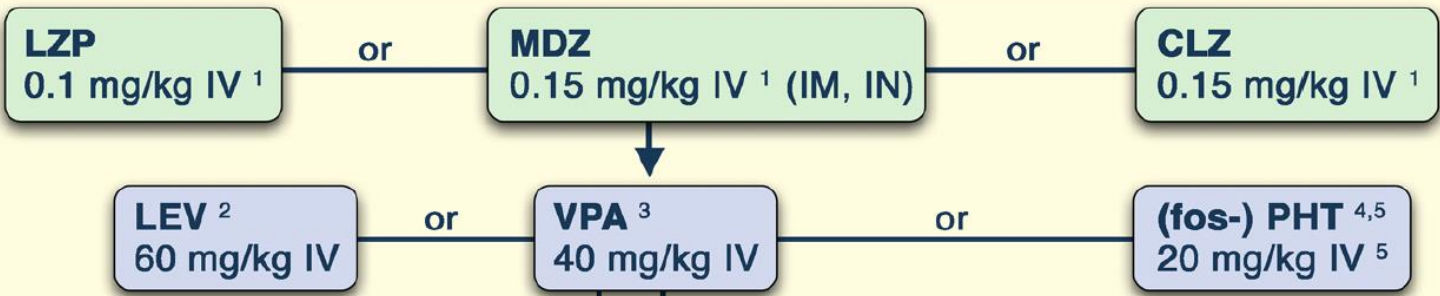
Dr Loïc Le Guennec
Dre Clémence Marois
Pr Benjamin Rohaut
Pr Nicolas Weiss

CCA / Assistants:

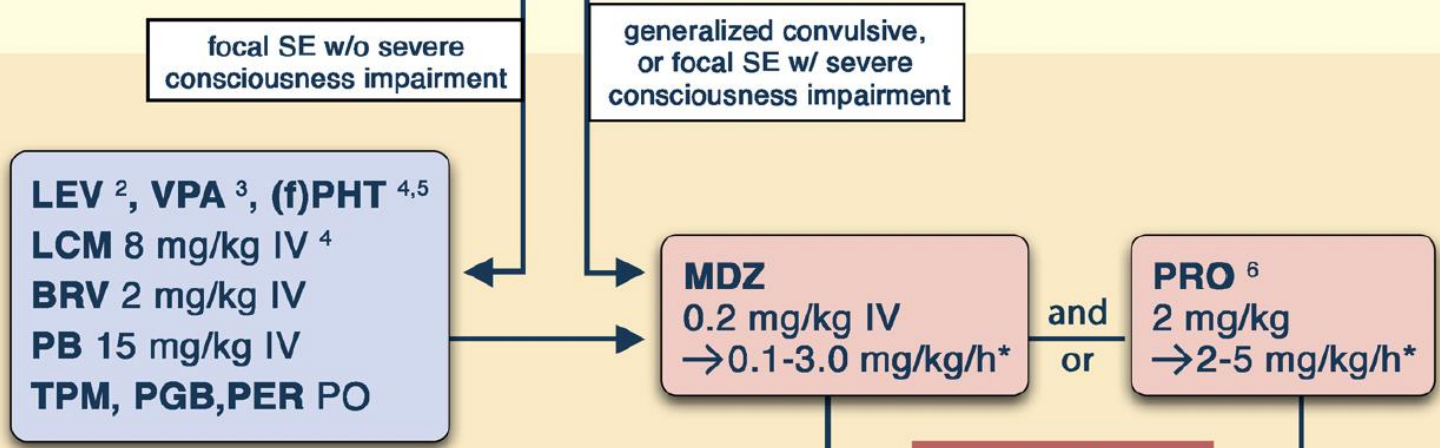
Dre Mathilde Piljan
Dr Adam Celier
Dre Maëva Le Goic
Dr Remi Breysse

Sénior MIR - Neurologie: 01 84 82 73 70

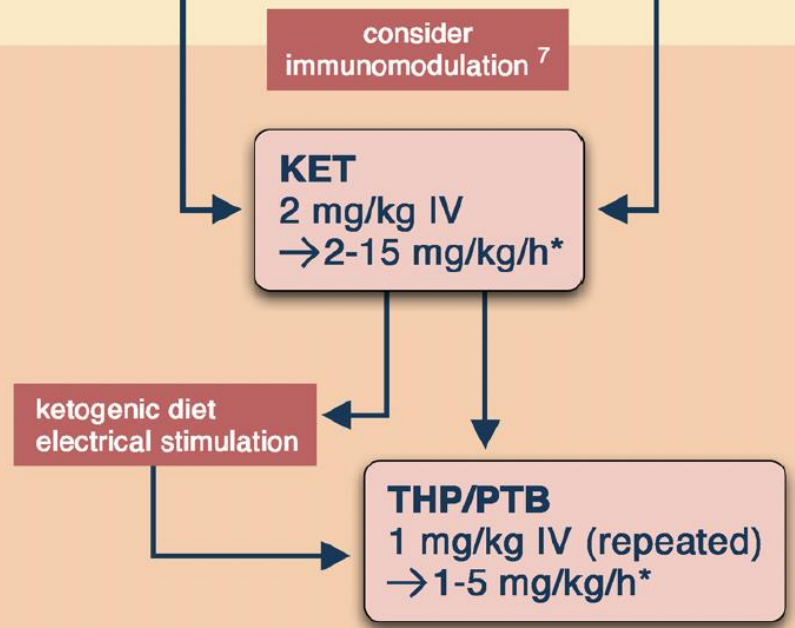
**Early and established SE:
1st and 2nd lines**



**Refractory SE:
3rd line (sedating or not)**



**Super-refractory SE:
additional lines**



- ¹ Slow bolus over 2-3 minutes
- ² Avoid in psychiatric patients
- ³ Avoid in pregnant women, in liver insufficiency; beware of encephalopathy (NH3-related or not)
- ⁴ Cardiac monitor
- ⁵ Maximal rate at 50 mg/min, CI in IGE
- ⁶ Check CK, lactate (PRIS)
- ⁷ If suspected immunological cause
- * Maintenance doses