

- ENSEIGNEMENT POST UNIVERSITAIRE
- LES VENDREDIS DE REANIMATION
- ACTUALITES DANS LA PEC DES EME
- MAI 2013

Etat De Mal Épileptique Réfractaire

- F. DALY
- A. TRIFI
- S. ABDELLATIF
- S. BEN LAKHAL
- SERVICE DE REANIMATION MEDICALE
- CHU LA RABTA

Plan:

- 1) Définition.
- 2) Épidémiologie.
- 3) Arsenal thérapeutique.
- 4) Stratégies thérapeutiques.
- 5) EME super-refractaires.
- 6) Conclusion.

1. Définition et diagnostic:

- Une résistance à au moins 2 médicaments antiépileptiques différents administrés à posologie adaptée.

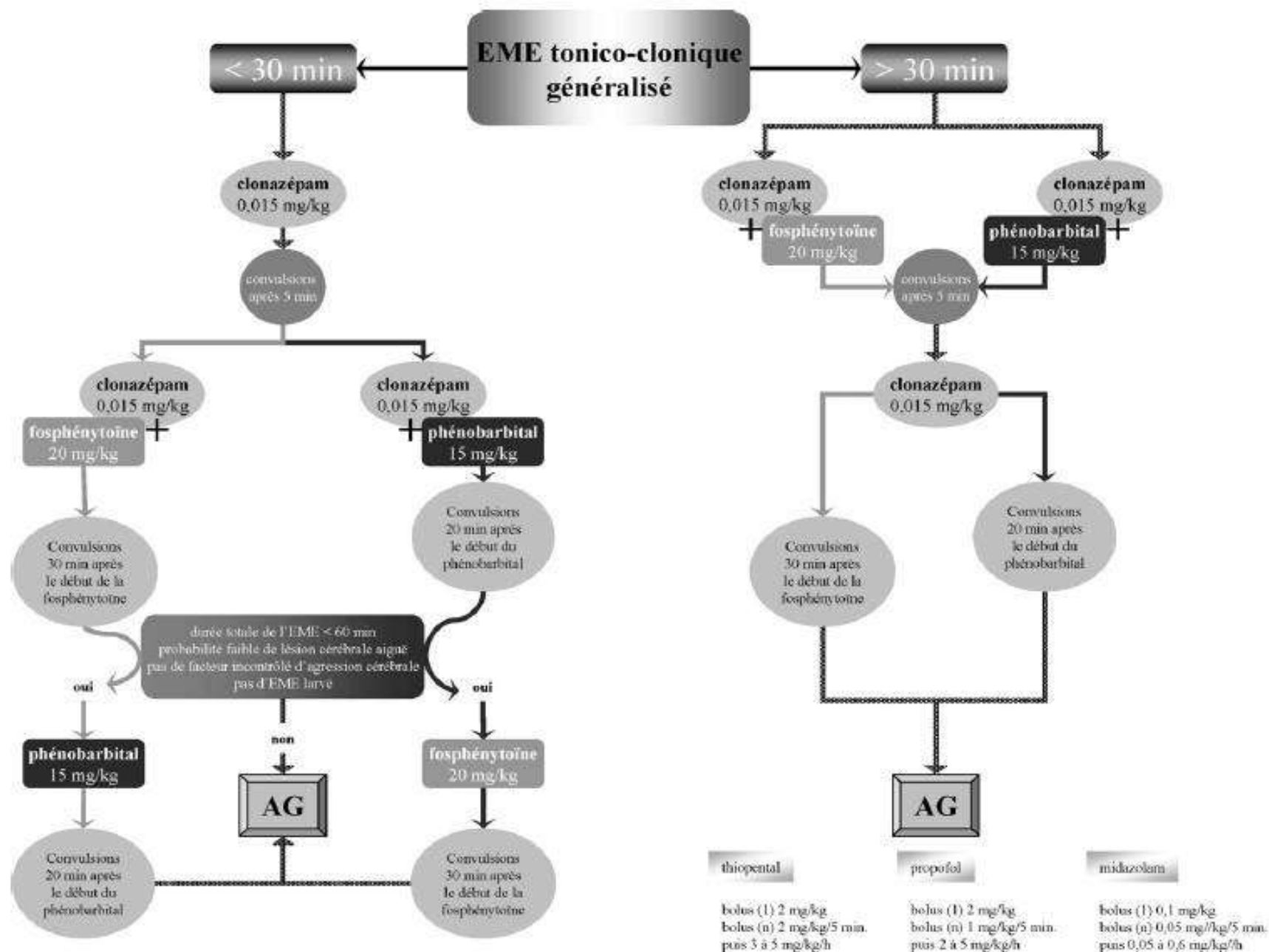


Fig. 1 Diagramme d'utilisation des médicaments antiépileptiques lors d'un EME tonico-clonique généralisé. EME : état de mal épileptique, AG : anesthésie générale. bolus (I) : bolus initial, bolus (n) : bolus itératifs successifs jusqu'à cessation clinique des convulsions, selon tolérance hémodynamique.

2. L'épidémiologie de l'EMER:

- Mal estimée.
- Étude de population.
- Selon trois séries hospitalières rétrospectives récentes:
 - 31 à 44 % de patients souffrant d'EME.
 - Une mortalité entre 16 et 23 %.

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

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

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

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.

3. Arsenal thérapeutique:

- Barbituriques: thiopental*
- Diprivan: propofol*
- Midazolam: hypnovel*

THIOPENTAL



- Barbiturique soufré
- Très liposoluble.
- Forte liaison aux protéines plasmatiques (albumine) 85 à 90%.
- Métabolisé par le foie.
- Éliminé dans les urines.
- **Accumulation dans les muscles et les tissus graisseux en cas de perfusion continue.**

Flacon de 0,5 et 1 g (poudre jaune):

- Utilisé sous forme diluée (chez l'adulte):
 - 2,5% sur VVP:
 - 1g dans 40ml de SS ou SG
 - 5% sur VVC:
 - 1g dans 20 ml de SS ou SG
- Très alcaline (pH: 10,8):
 - Très veino-irritante
 - Précipite avec les solutions acides (curares, atropine).
 - À isoler en perfusion continue.

CI:

- Absolues:

- Allergie prouvée aux barbituriques.
- Porphyrisme aiguë intermittente.

- Relatives:

- Asthme
- Cirrhose hépatique
- Hypovolémie

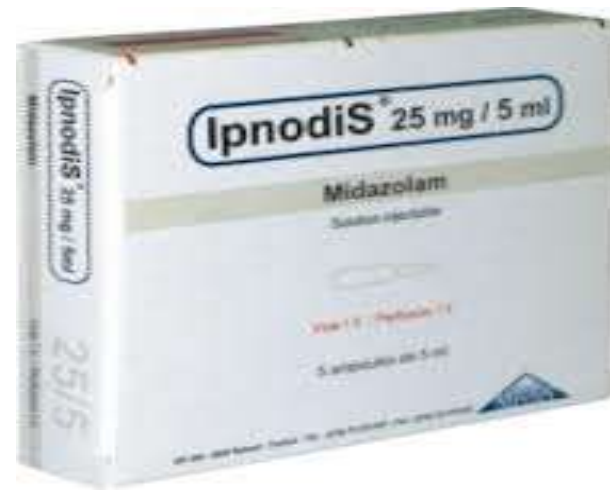
LE PROPOFOL:



- Hypnotique
- Dérivé phénolique
- Très liposoluble
- Solvant: émulsion lipidique

- 
- Une demi-vie courte.
 - Tendence modeste à l'accumulation.
 - Tachyphylaxie.
 - Probablement des propriétés bronchodilatatrices et antiinflammatoires.

LE MIDAZOLAM:



- Hypnotique
- Benzodiazépine
- Une demi-vie extrêmement variable après administration prolongée.
- Une tachyphylaxie importante dans les 24 à 48h.

Tableau 1 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 »	



5. Stratégies thérapeutiques au cours des états de mal réfractaires

Etapes:

Thiopental:

Propofol:

Midazolam:

**Bolus
initial:**

**2 mg/kg en
20 s**

2 mg/kg

0,1 mg/kg

Titration:

2mg/kg/5mn

**1
mg/kg/5mn**

**0,05
mg/kg/5mn**

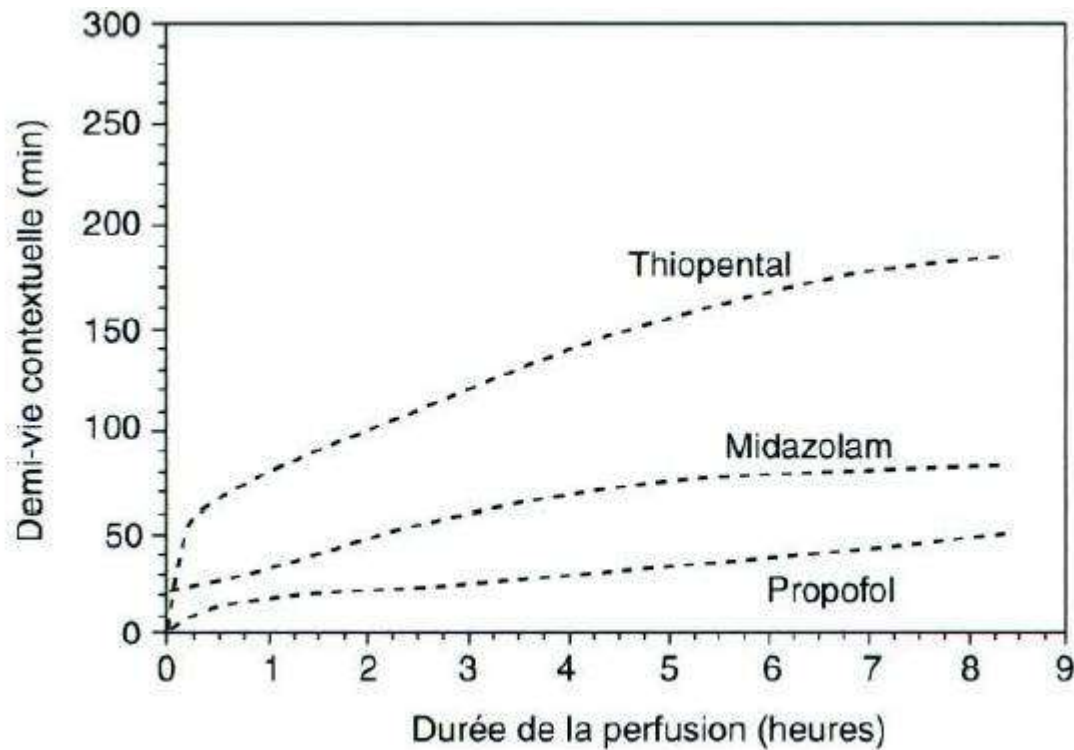
**En
attendant
l'EEG:**

**3 à 5
mg/kg/h**

**2 à 5
mg/kg/h**

**0,05 à 0,6
mg/kg/h**

- Une fois le monitoring EEG est en place:
 - Un tracé de « *burst suppression* » avec des périodes de 5 à 10 secondes de suppression.
 - Le maintien de ce tracé pendant 12 à 24 h.
- En cas d'échec:
 - Administration en titration par bolus.
 - Une augmentation progressive de la dose administrée en continu.



Demi-vie contextuelle sanguine de différents agents anesthésiques IV en fonction de la durée d'administration. La demi-vie contextuelle est le délai (en minutes) nécessaire pour observer une diminution de 50 % de la concentration de l'agent anesthésique à l'arrêt d'une perfusion de durée déterminée. Ce délai est corrélé à la durée de perfusion, ce qui traduit l'existence de phénomènes d'accumulation. Quelle que soit la durée de la perfusion, la demi-vie contextuelle du propofol est inférieure à celle du thiopental et du midazolam.

➤ ***Thiopental:***

- Peut être arrêté brutalement.

➤ ***Midazolam:***

- 50 % toutes les 3 heures

➤ ***Propofol:***

- Une diminution de posologie de 20 % toutes les 3 heures

- 
- Le monitoring EEG.
 - Poursuite des antiépileptiques d'action prolongée, reçus en bolus précédemment.
 - En cas de récurrence, le traitement anesthésique devra être repris d'emblée aux doses jusque là efficaces.



RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE:

- 
- Pas de différence notable, concernant le pronostic, entre les différentes substances.
 - Il n'y a pas d'évidence pour favoriser la simple élimination des altérations épileptiformes à l'EEG.
 - La durée optimale du traitement reste également indéterminée à ce stade, de même que la cinétique de décroissance des traitements anesthésiques.

Tableau 2 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 %

5. EME « super-réfractaires » ou malins:

- Résistance à un premier anesthésique.
- Il s'agit souvent d'une encéphalite.
- La reprise de l'anesthésique utilisé précédemment et/ou le changement par 1 des 3 autres anesthésiques.
- Le traitement sera poursuivi même après plusieurs semaines.

D'autres options sont utilisées dans ces situations:

- Le topiramate :



- Le lévétiracétam:



- Des anesthésiques inhalés: Isoflurane /Desflurane
- Lidocaïne, paraldéhyde ou étomidate
- La kétamine

- Des alternatives plus anecdotiques:
 - Corticostéroïdes,
 - Immunoglobulines ou plasmaphérèse,
 - Magnésium,
 - Vérapamil.
 - Hypothermie thérapeutique,
 - Stimulation magnétique transcrânienne,
 - Stimulation vagale
 - Résection neurochirurgicale

6. Conclusion:

- La prise en charge des EMER repose essentiellement sur l'anesthésie générale.
- Le choix de l'anesthésique dépend du terrain et des habitudes du service.
- Pronostic est amélioré par le monitoring EEG.
- Dans les pays en voie de développement, la prise en charge reste aléatoire en l'absence de ce monitoring.