ETAT DE MAL CONVULSIF

Nicolas Engrand, Sophie Marqué
Département d'anesthésie-Réanimation, CHU de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre cedex.

INTRODUCTION

L'état de mal épileptique (EDME) est fréquent, et constitue la première manifestation d'épilepsie chez environ 50 % des patients [1]. L'OMS le définit comme « un état caractérisé par une crise d'épilepsie qui persiste suffisamment longtemps ou qui se répète à des intervalles suffisamment brefs pour créer une condition fixe et durable » [1]. Cette définition étant trop imprécise, la conférence de consensus française de 1995 et les recommandations américaines ont retenu une définition plus pragmatique : toute crise d'une durée supérieure à cinq à dix minutes, ou la survenue de trois crises successives sans retour à un état de conscience normal doit être considérée comme un EDME [2, 3, 4].

Diverses classifications d'EDME ont été proposées [5]. La plus simple distingue l'EDME généralisé (convulsions présentes ou larvées) et l'EDME non convulsif (crises partielles simples ou complexes, absences). Il existe en fait dans la littérature une certaine ambiguïté sur le terme « EDME non convulsif » : le « non convulsive status epilepticus » des anglo-saxons désigne le plus souvent l'état de mal absence et l'état de mal partiel complexe avec confusion mentale, mais de plus en plus de travaux s'intéressent aux EDME généralisés infra-cliniques qui se manifestent par un coma avec peu ou pas de signe moteur, le plus souvent chez des patients qui présentent une pathologie cérébrale aiguë [6]. Ce chapitre se limitera à l'EDME généralisé de l'adulte, que nous désignerons pour simplifier « EDME convulsif » ou « EDME sans convulsion ».

1. PHYSIOPATHOLOGIE

1.1. GÉNÉRATION DE LA CRISE COMITIALE ET DE L'ÉTAT DE MAL

La survenue d'une décharge épileptique suppose la coexistence d'une hyperexcitabilité constitutionnelle ou acquise, et d'une hypersynchronie d'un groupe de neurones [7]. Ces perturbations électrophysiologiques élémentaires résultent d'un déséquilibre entre le système de neurotransmission excitateur

dont les neuromédiateurs sont des acides aminés comme le glutamate et l'aspartate, et le système inhibiteur médié par l'acide γ amino-butyrique (GABA) [8]. Ces phénomènes sont eux-mêmes la conséquence d'anomalies de canaux ioniques neuronaux : canaux voltages dépendants Na^+ ou Ca^{2+} (responsables de la dépolarisation neuronale), ou K^+ et Cl^- (responsables de la repolarisation ou de l'hyperpolarisation). La décharge épileptique se traduit sur l'électro-encéphalogramme par un complexe pointe-onde : la pointe est la résultante de bouffées de potentiels d'action, et l'onde lente résulte de la somme des repolarisations neuronales par les courants K^+ sortants et les courants Cl^- entrants (liés à l'activation des récepteurs $GABA_A$). Celle-ci constituerait un phénomène protecteur visant à limiter la diffusion des décharges excitatrices [9, 10]. Les cellules astrocytaires environnantes pourraient également exercer un rôle modulateur de l'excitabilité neuronale à travers le système GABA, ou leur fonction métabolique (recaptage du K^+ et du glutamate) [9]. On parle actuellement de « plasticité épileptique », qui intéresse un réseau de neurones avec la régulation de leur excitabilité et de leur synchronisation [9].

La part respective de ces différents mécanismes dans la pérennisation d'une crise, conduisant à l'EDME, est encore mal connue. Il existe d'un côté une hyperexcitation des récepteurs NMDA (N méthyl D-aspartate) associée à une libération de substance P [8, 10]. Parallèlement, les systèmes anti-convulsivants endogènes tels que le système GABA [8, 12], l'activation du récepteur A1 de l'adénosine [13], ou la sécrétion de substances protectrices comme les peptides neuromodulateurs (somatostatine, neuropeptide Y) [14] sont dépassés. Une autre hypothèse récente attribue un rôle central à l'anoxie neuronale et au dysfonctionnement mitochondrial [15]. Dans ce modèle la cascade épileptogène aurait pour objet de restaurer une perfusion suffisante des neurones, et c'est la correction de l'hypoxie locale qui mettrait fin à la crise.

Enfin il est admis que plus la crise se prolonge, moins elle a de chance de céder, spontanément [2] ou après traitement [3, 16]. Elle aura donc d'autant plus de risque de retentissement cérébral et systémique [17].

1.2. RETENTISSEMENT CÉRÉBRAL DIRECT DE L'EDME

Les conséquences cérébrales et systémiques sont plus importantes et plus précoces en cas d'état de mal convulsif qu'en cas d'état de mal non convulsif [1].

1.2.1. LÉSIONS CÉRÉBRALES PRIMAIRES

Les lésions neuronales secondaires à l'EDME restent assez mal caractérisées, les données disponibles résultant essentiellement de travaux anciens. 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 [18].

Les modèles animaux ont permis de dissocier les lésions cérébrales secondaires, dues aux désordres systémiques occasionnés par les convulsions, des lésions cérébrales directes. Ces dernières sont en effet également présentes en cas de crises généralisées après contrôle des convulsions et des paramètres hémodynamiques et ventilatoires [19]. La transposition de ces données à la clinique humaine est incertaine, mais une autopsie pratiquée chez trois patients décédés après EDME dont les répercussions systémiques avaient été contrôlées a retrouvé des lésions cérébrales similaires [20]. La durée de la crise à

partir de laquelle surviennent des dommages neuronaux reste mal connue [21]. Dans une étude de suivi IRM pendant un an, de 9 cas d'EDME dont la durée avait été en moyenne de 104 minutes, il n'y avait pas de lésion dans les régions habituellement vulnérables [22].

Il semble que le dosage sérique de l'énolase spécifique neuronale (NSE) au décours de l'EDME soit un indice des dégâts neuronaux occasionnés, y compris en cas d'état de mal sans convulsion [23]. Son dosage dans le LCR serait même un élément pronostique au cours de l'EDME post-hypoxique [24].

A court terme, l'apparition d'un œdème cytotoxique après un EDME convulsif [25] ou non convulsif [26] a été mis en évidence par IRM de diffusion.

1.2.2. THÉORIE DE L'EXCITO-TOXICITÉ

Les lésions cérébrales siègent au niveau post-synaptique dans des régions riches en récepteurs du glutamate [27] et s'installent même lorsque les facteurs systémiques sont contrôlés. Ces deux observations ont inspiré une théorie plaçant le glutamate au centre des mécanismes lésionnels. Celle-ci résulte en fait du caractère exagéré et soutenu d'une activation neuronale normale [27]. Au niveau cellulaire, la crise comitiale se traduit par des dépolarisations répétées et synchrones qui induisent une libération excessive de glutamate dans toute la région concernée. La fixation de celui-ci sur son principal récepteur post-synaptique, le récepteur NMDA, provoque une augmentation excessive du calcium intra-cellulaire [28]. Les cascades enzymatiques alors déclenchées entraînent la libération de NO par la NO synthétase neuronale [29], et aboutissent à une nécrose et à une apoptose neuronales [16, 27, 30]. Ces phénomènes d'excito-toxicité conduisent à terme à des remaniements morphologiques : une réaction gliale de type inflammatoire va modifier les contacts intercellulaires (jonctions serrées inter-neuronales) et favoriser l'hypersynchronie [9]. Par la suite le développement de néosynapses et la néoformation de neurones vont créer des circuits aberrants, aggravant encore l'hyperexcitabilité et l'hypersynchronie [31]. Ces phénomènes conduisent ainsi à une épileptogenèse secondaire.

1.3. RETENTISSEMENT SYSTÉMIQUE DE L'EDME

Les répercussions systémiques de l'état de mal épileptique varient selon la durée de la crise sur un mode biphasique, et sont plus marquées en cas d'EDME convulsif (Figure 1). Durant les dix à trente premières minutes, on observe une phase d'hyperadrénergie [1, 32] associant hypertension artérielle, tachycardie, troubles du rythme ventriculaire, hyperventilation, hyperglycémie, hyperlactatémie, augmentation de la consommation en oxygène, hyperthermie, mydriase réactive.

Dans un deuxième temps, les mécanismes d'homéostasie se déséquilibrent, avec une inversion du tableau clinique : hypotension, collapsus, hypoxémie à la fois liée aux apnées et à l'augmentation de la consommation d'oxygène. Un OAP peut également s'observer [33, 34]. La rhabdomyolyse associée aux convulsions peut entraîner une hyperkaliémie brutale ou une insuffisance rénale aiguë. S'installent parallèlement une acidose lactique (contraction musculaire en anaérobie), et une hypoglycémie (effondrement de la réserve hépatique, hyperinsulinémie) [27].

Une inhalation, avec risque de pneumopathie secondaire, peut survenir lors de ces deux phases. Sur l'électrocardiogramme, des troubles du rythme et de la conduction ou des signes d'ischémie myocardique surviennent dans près de 60 % des cas d'EDME, et sont susceptibles de dégrader la fonction cardiaque [35].

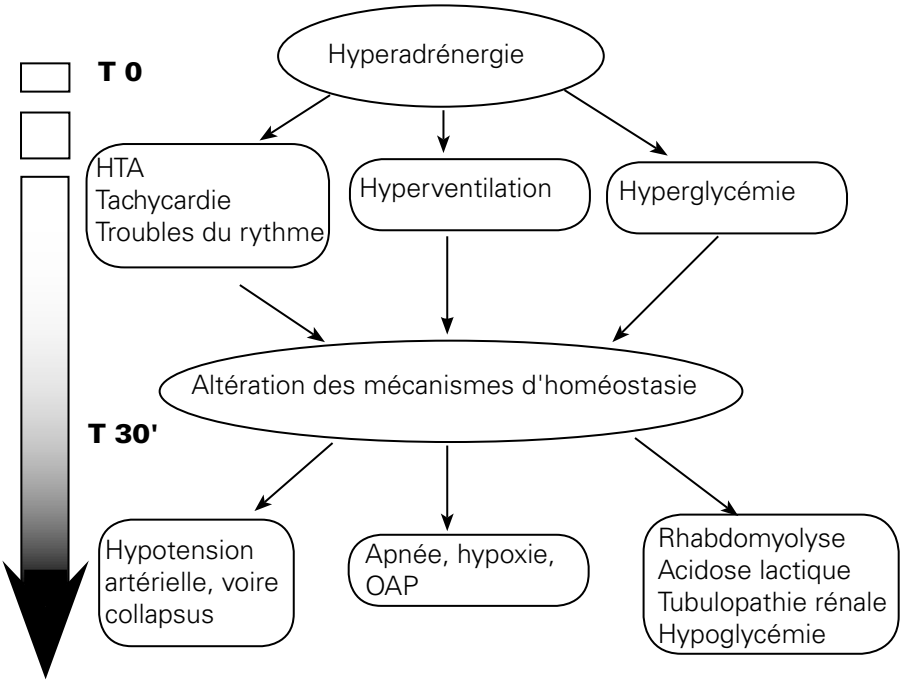

Figure 1 *: Retentissement systémique de l'EDME*

1.4. RETENTISSEMENT CÉRÉBRAL SECONDAIRE

La phase d'hyperadrénergie est associée à une augmentation majeure du métabolisme cérébral et général. Le débit sanguin cérébral (DSC) reste adapté à cette hyperactivité métabolique tant que les conditions hémodynamiques périphériques le permettent [27, 36]. L'HTA observée serait donc initialement protectrice. De façon intéressante, une étude par tomographie à émission de positons chez 25 patients durant des crises d'épilepsies partielles, a montré que le DSC augmentait parallèlement avec la consommation de glucose, mais de façon plus importante que celle de l'O_2, suggérant un trouble de l'extraction et de l'utilisation de l'O_2 par la mitochondrie [37].

Lors de la seconde phase, les activités électrique et musculaire diminuent jusqu'à aboutir aux décharges épileptiformes périodiques sur un tracé EEG très déprimé, et au relâchement musculaire (« dissociation électro-mécanique ») [1]. Durant cette phase, 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 intra-crânienne (PIC) par l'œdème cérébral et dégradation de l'hémodynamique systémique) favorisent l'ischémie neuronale (Figure 2). Il survient alors une dette en O_2 avec effondrement de la PO_2 tissulaire, bien que le DSC reste plus élevé que la normale [38]. Il a été montré expérimentalement que durant la phase tardive de l'EDME, un DSC inférieur à 200 % de sa valeur contrôle ne garantissait pas une oxygénation cérébrale suffisante [36]. De plus, dans une autre étude chez le rat, les régions les plus vulnérables étaient aussi celles qui présentaient le découplage métabolique le plus franc (majoration plus importante de la consommation de glucose que du DSC) [39]. Ce déficit en O_2 pourrait aggraver le phénomène de cascade excito-toxique et donc également les lésions neuronales [3, 27]. L'intensité de ces lésions semble en outre corrélée

à la durée de la crise et au degré d'hyperthermie [40], mais l'œdème cérébral spécifiquement induit par l'EDME reste modéré, et influence peu la PIC [9]. En cas de traumatisme crânien, il a été montré que les crises comitiales aggravaient la libération extra-cellulaire de glutamate [41], ce qui justifie qu'elles soient considérées comme de véritables facteurs d'agression secondaire.

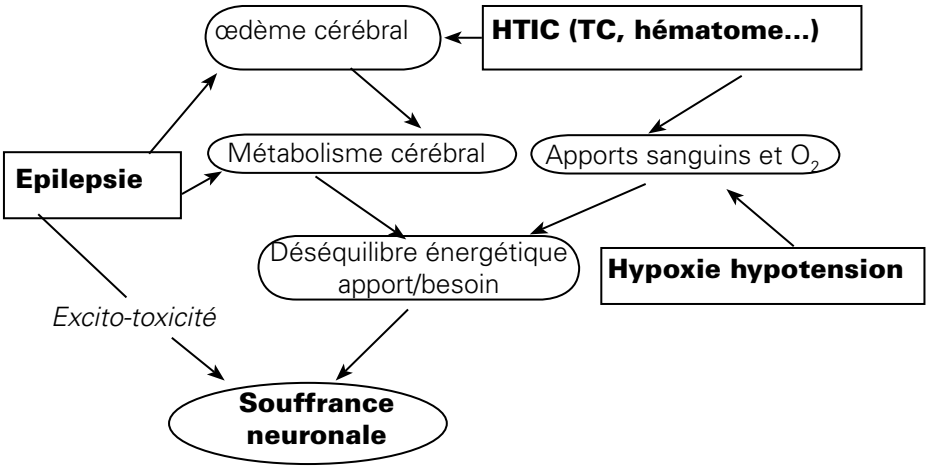

Figure 2 *: Physiopathologie de la souffrance neuronale dans l'EDME. (HTIC : hypertension intra-crânienne, TC : traumatisme crânien). L'hypoxie, l'hypoglycémie, l'hypotension artérielle, et l'œdème cérébral ne surviennent pas systématiquement, mais sont susceptibles d'aggraver les dégâts neuronaux en cas d'EDME prolongé, ou dans certains contextes physiopathologiques (traumatisme crânien, hypertension intra-crânienne…). Une hyperthermie dans ce contexte aggrave encore la souffrance neuronale [40].*

2. DIAGNOSTIC

2.1. DIAGNOSTIC CLINIQUE

On ne reviendra pas sur la description de la crise convulsive généralisée qui est aisément reconnaissable par l'observation. Si les crises se succèdent ou se prolongent, l'activité musculaire diminue (pouvant se limiter par exemple à de simples mouvements des paupières, ou des yeux), alors que l'activité électrique reste maximale [1, 8]. A ce stade peuvent survenir une mydriase, ainsi que les troubles neuro-végétatifs qui contribuent à entretenir l'EDME et à majorer les lésions cérébrales. En l'absence de traitement, le tableau évolue vers une défaillance circulatoire, respiratoire et métabolique qui aboutit au décès.

Jusqu'il y a quelques années, on parlait d'EDME lorsque l'activité comitiale durait plus de 30 minutes, puisque c'est le délai que l'on admet comme risquant d'entraîner des lésions cérébrales [36]. Toutefois, étant donné que les crises comitiales simples cèdent en quelques minutes, et qu'une crise de plus de 5 minutes a peu de chances de céder spontanément, la tendance actuelle est de retenir que toute crise d'une durée supérieure à cinq minutes, ou la survenue de trois crises successives sans retour à un état de conscience normal doit être considérée comme un EDME [2, 8, 43].

Le diagnostic d'EDME sans convulsion (ou état de mal larvé : « subtle status epilepticus ») peut être difficile, se limitant à une conscience fluctuante, des mouvements anormaux oculaires, une aphasie ou des anomalies de posture [1].

Il constitue souvent l'évolution tardive d'un EDME convulsif. Il doit être évoqué systématiquement en cas de coma inexpliqué, et confirmé par la réalisation d'un EEG en urgence. En effet, 8 % des comas inexpliqués pourraient relever de ce diagnostic, dont la première cause est l'anoxie cérébrale (42 %) [44]. Dans une étude prospective multicentrique sur 518 cas d'EDME, Treiman et al ont relevé 26 % d'EDME sans convulsion [45]. Ces derniers survenaient plus souvent dans un contexte d'agression systémique engageant le pronostic vital (arrêt cardio-circulatoire en premier lieu) alors que les états de mal convulsifs étaient plus fréquents en cas de lésion neurologique ou de maladie épileptique sous-jacente. Inversement, l'incidence de l'EDME sans convulsion est estimée entre 10 et 27 % dans les situations d'agression cérébrale aiguë (accident vasculaire cérébral (AVC), hémorragie méningée…) [46], 11 % en cas de traumatisme crânien (avec traitement par phénytoïne) [47], et entre 12 et 16 % en cas de coma post-anoxique [44, 48].

D'un point de vue épidémiologique, l'EDME de l'adulte survient majoritairement chez des hommes : plus de 80 % des cas dans l'étude de Treiman et al [45], et de plus en plus fréquemment chez des sujets de plus de 60 ans [49], avec un pronostic encore plus péjoratif [8, 50]. Des prédispositions génétiques ont été rapportées pour l'épilepsie et l'EDME, par études de paires de jumeaux [51].

2.2. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

En dehors des frissons, des secousses myocloniques, et des dystonies généralisées, qui se reconnaissent le plus souvent facilement, la principale confusion diagnostique peut intervenir avec le pseudo-état de mal épileptique d'origine psychogène. Dans ce cas, la conscience persiste pendant les crises. Les éléments en faveur de l'origine psychogène des mouvements anormaux sont le sexe féminin (70 % de cas) [52], leur exubérance [1], l'évitement du regard lors de la rotation de la tête, l'absence de désaturation artérielle pendant les crises [4]. Ce syndrome pourrait être relativement fréquent, puisqu'il représenterait environ 20 % des cas de patients adressés pour convulsions [52]. Il a par exemple été retrouvé sur 6 cas (dont 4 ont été intubés) dans une étude de 26 patients adressés pour EDME réfractaire [53].

Le tableau d'état de mal myoclonique avec altération de la conscience peut aussi se voir en cas d'encéphalopathie post-anoxique, qui traduit une souffrance cérébrale diffuse non spécifique, le plus souvent en l'absence d'activité électrique épileptiforme [4, 54]. Toutefois, la distinction clinique et électro-encéphalographique entre EDME sans convulsion et encéphalopathie post-anoxique est parfois difficile, et fait toujours l'objet de débats entre spécialistes [55]. La réponse au traitement antiépileptique peut être un élément discriminant.

2.3. ELECTRO-ENCÉPHALOGRAMME (EEG)

La crise comitiale se traduit électriquement par une disparition de l'activité physiologique de base (rythmes alpha et bêta), et par l'apparition de pointes, suivies ou non d'ondes (« pointes-ondes »), ou en salves (« poly-pointes ») (Figure 3). Comme pour la description clinique, si les formes typiques sont aisément reconnaissables, de nombreuses morphologies peuvent prêter à confusion (activités thêta ou delta, pointes isolées), secondaires à une imprégnation médicamenteuse, une encéphalopathie, ou autre… . Les décharges périodiques latéralisées (PLEDs : lateralized periodic epileptiform discharges, BiPLEDs : Bilateral PLEDs) ou généralisées (GPEDs : generalized periodic epileptiform discharges), ou les activités rythmiques delta représentent des activités « épileptiformes » qui ne constituent pas à proprement parler de l'épilepsie, même si elles lui sont fré-

quemment associées, en particulier chez les patients de réanimation [56]. Ces aspects peuvent également s'observer dans les états de mal larvés évolués, ou dans les encéphalopathies post-anoxiques [54].

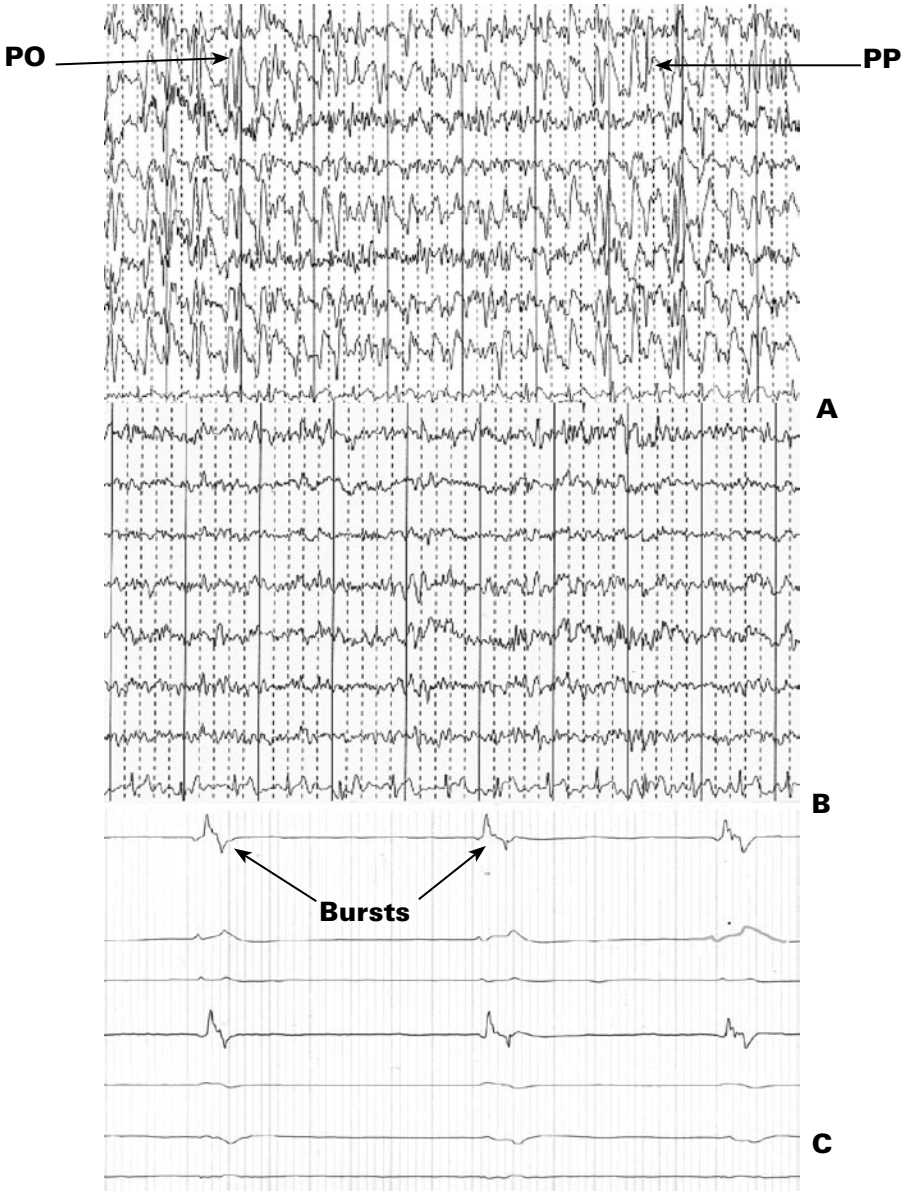

Figure 3 *: Tracés électro-encéphalographiques*
A : Etat de mal comitial : inscription de pointes ondes (PO) et de poly-pointes (PP) diffuses, de fréquence irrégulière. - B : Après traitement : réapparition d'une activité de base irrégulière (rythmes alpha et béta). Présence de rythmes rapides d'origine médicamenteuse. - C : Aspect de « burst-suppression » : alternance de périodes de dépression intense de l'activité électrique avec des bouffées de paroxysmes amples.

L'EEG permet d'affirmer le diagnostic d'épilepsie et d'en déterminer le type lorsqu'il est corrélé à la clinique. Il retrouve parfois (mais pas systématiquement) des anomalies caractéristiques en dehors des crises [10], d'où l'intérêt de le pratiquer en cas de doute diagnostique. Toutefois, il ne permet pas à lui seul d'établir le diagnostic d'épilepsie, puisqu'il peut mettre en évidence des activités évocatrices, en l'absence de réelles crises cliniques [10].

2.4. DOPPLER TRANSCRÂNIEN

L'hypermétabolisme neuronal du à la crise comitiale provoque un hyperdébit sanguin dans le territoire concerné [27, 57]. Celui-ci se traduit au doppler transcrânien par des vélocités élevées [58]. Ce phénomène peut constituer un argument indirect, qui doit faire évoquer le diagnostic d'EDME infra-clinique en cas de coma.

3. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

3.1. ETIOLOGIES DES ÉTATS DE MAL ÉPILEPTIQUES

Il est habituel de distinguer les causes aiguës d'EDME (désordre hydro-électrolytique, infection, traumatisme crânien, intoxication…), et les causes « chroniques » (déséquilibre thérapeutique d'une maladie épileptique, tumeur cérébrale, séquelle d'AVC…), dont la réponse au traitement est généralement meilleure [3]. Dans le tableau I figurent les causes d'EDME recensées aux urgences d'un hôpital américain, au cours d'une étude rétrospective portant sur 253 patients admis pour EDME [59]. Cette étude venait en partie confirmer celle de Lowenstein et al [60] menée dans des conditions similaires (étude rétrospective recensant 154 cas d'EDME sur une période de 10 ans), dans laquelle les trois causes les plus fréquentes étaient le sevrage alcoolique (39 %), la mauvaise observance thérapeutique en cas de maladie épileptique (39 %), et la toxicité médicamenteuse (14 %). Le contexte éthylique chronique est souvent présent, mais il ne doit pas occulter la possibilité d'une pathologie traumatique (hématome sous dural) ou infectieuse (abcès cérébral) associée. Chez les sujets âgés, plus de 60 % des EDME sont dus à un AVC [61].

Tableau I

Etiologies des EDME de l'adulte aux urgences [59].

Etiologie	Fréquence (%)
Interruption d'un traitement anti-épileptique	22,5
Accident vasculaire cérébral	22,5
Sevrage ou intoxication alcoolique aiguë	14
Coma post-anoxique	11,9
Désordre métabolique	11,5
Infection hors SNC Infection du SNC	5,1 0,8
Traumatisme cérébral	5
Epilepsie réfractaire	5
Tumeur cérébrale	4,4
Toxicité médicamenteuse	2,4
Idiopathique	14,2

SNC : système nerveux central

3.2. BILAN PARACLINIQUE

Le bilan paraclinique recommandé devant une première crise comitiale par la « Foundation for Education and Research in Neurological Emergencies » est rapporté dans le tableau II (niveaux de preuve II et III) [2]. Une recherche de toxiques peut être associée, en fonction du contexte. Chez le patient épileptique connu, ces examens n'ont pas d'intérêt. En revanche des crises successives feront pratiquer des dosages plasmatiques des molécules constituant son traitement habituel, afin d'adapter ce dernier, ou de détecter une mauvaise observance thérapeutique.

Tableau II

Bilan paraclinique recommandé en urgence devant une première crise comitiale [2]

- Ionogramme sanguin (comprenant natrémie, calcémie) et glycémie, éventuellement étendu en cas de maladie métabolique
- Scanner cérébral
- Ponction lombaire en cas de séropositivité VIH
- EEG si : persistance de l'altération de conscience (évolution vers un état de mal larvé, ou « subtle status epilepticus »)
  - état de mal réfractaire
  - coma pharmacologique
  - diagnostic d'encéphalite virale

Une fois le patient stabilisé, l'imagerie cérébrale doit être envisagée. Les sociétés américaines de médecine d'urgence, de neurologie, de neurochirurgie, et de neuroradiologie ont émis des recommandations que l'on peut résumer de la façon suivante [62] :

- Le scanner doit d'abord être réalisé sans injection de produit de contraste. En fonction du résultat, une injection vasculaire, une IRM, voire une artériographie cérébrale seront discutées (tumeur, thrombophlébite cérébrale, hémorragie méningée …).
- Le scanner est urgent, que la crise soit inaugurale ou récurrente, en cas de nouveau déficit focal, confusion mentale (avec ou sans intoxication), fièvre, traumatisme récent, céphalées persistantes, antécédents de cancer ou de traitement anticoagulant, ou suspicion de SIDA. Le scanner est aussi urgent en cas de première crise chez un patient de plus de 40 ans (probabilité plus élevée de tumeur, et d'AVC si plus de 60 ans), ou en cas de crises récurrentes, si le type ou la durée des crises a changé, ou si la confusion post-critique s'est majorée.
- Il n'y a pas d'indication de scanner en urgence en cas de convulsion hyperthermique typique ou de crise simple chez un patient épileptique.
- En dehors de l'urgence, et dans la mesure du possible, une IRM est préférable au scanner [42].

L'association d'une fièvre à une crise convulsive ou à un EDME impose la recherche de méningite par une ponction lombaire (PL). Celle-ci sera précédée d'un scanner cérébral si l'on dispose du temps suffisant, ou en cas de déficit neurologique focalisé [42]. Il faut connaître la possibilité d'une pléiocytose modérée du LCR, dans 15 à 20 % des EDME, en l'absence d'infection ou de traumatisme [4, 42, 63]. Toutefois, même si la méningite est un diagnostic rare chez un patient pris en charge pour EDME, une pléiocytose impose un traitement antibiotique urgent jusqu'à élimination formelle de cette hypothèse [42].

4. TRAITEMENT DE L'EDME

Le traitement a pour principal objectif de limiter les lésions cérébrales : les crises doivent cesser le plus rapidement possible et ne pas récidiver. Parallèlement, les facteurs déclenchant et les complications systémiques doivent être immédiatement pris en charge [4, 42]. Il est primordial d'entreprendre rapidement un traitement « agressif » puisque l'on sait que la décompensation métabolique cérébrale survient après 1/2 heure d'activité comitiale, et que plus la crise dure plus le risque d'EDME réfractaire et d'épilepsie chronique augmente [1, 3].

4.1. TRAITEMENT ÉTIOLOGIQUE

Le bilan étiologique initial permettra de déceler une cause facilement curable, en particulier un désordre hydro-électrolytique : hyponatrémie, hypocalcémie ou hypoglycémie.

En cas d'hyponatrémie aiguë, la survenue de crises comitiales constitue l'une des seules indications de correction en urgence. Si l'hypoglycémie ne peut être éliminée, il convient d'administrer 50 ml de glucosé à 30 ou 50 % de façon présomptive [64]. Chez l'éthylique connu ou suspecté, l'injection de vitamine B1 (100 mg IVL) est recommandée [4, 42], surtout en cas de supplémentation glucidique.

Dans le cas très particulier de l'éclampsie, les benzodiazépines demeurent le traitement de référence, associées au sulfate de magnésium [65], qui a une efficacité prouvée dans la prévention des récidives comitiales [66]. Le mécanisme d'action du magnésium reste mal explicité, mais il fait certainement intervenir son effet vasodilatateur cérébral (non spécifique), et son effet neuro-protecteur via l'inhibition du récepteur NMDA [67].

4.2. MESURES GÉNÉRALES

Les répercussions systémiques de l'EDME relèvent d'une réanimation symptomatique. La perfusion de sérum physiologique est préférée en première intention au sérum glucosé dans cette situation à risque d'œdème cérébral. Il est en effet établi que l'hyperglycémie aggrave les lésions neuronales en situation d'ischémie cérébrale, a fortiori dans ce type de contexte où la glycémie est le plus souvent déjà élevée [1].

En cas d'hypotension artérielle, une expansion volémique modérée par des macromolécules est recommandée. Si cette hypotension n'est pas rapidement corrigée, on aura rapidement recours à un traitement vasopresseur [1], dans la mesure où une vasoplégie en constitue le plus souvent la cause principale. Par analogie aux autres situations de souffrance cérébrale aiguë, et dans l'objectif de maintenir une perfusion cérébrale suffisante dans ce contexte de métabolisme accru, il est raisonnable de maintenir une PAM entre 70 et 90 mmHg.

L'intubation avec ventilation mécanique doit être envisagée après 1/2-1 heure d'évolution de l'EDME, mais elle peut être indiquée plus tôt en cas de détresse respiratoire aiguë (hypotonie du voile du palais, encombrement bronchique, inhalation…), de vulnérabilité accrue à l'hypoxie (insuffisance coronaire…), ou de mauvaise tolérance des benzodiazépines (trouble de la conscience). Sa mise en pratique nécessite une véritable induction anesthésique en séquence rapide. Les curares de longue durée d'action doivent être évités, de façon à surveiller l'activité musculaire [1], à moins qu'une surveillance EEG continue soit disponible [68]. La ventilation en hypocapnie est contre-indiquée, y compris en cas

d'œdème cérébral, car elle entraîne une vasoconstriction cérébrale qui diminue le DSC [69], alors que l'EDME entraîne un hypermétabolisme cérébral.

En cas de rhabdomyolyse, la prévention de l'insuffisance rénale aiguë nécessite une expansion volémique afin d'éviter une hypovolémie [70]. L'adjonction de bicarbonates 14 ‰ peut être nécessaire, de façon à maintenir un pH urinaire ≥ à 6 [70]. En revanche en l'absence d'hyperkaliémie, une acidémie isolée se corrige généralement avec l'arrêt des crises, sans que l'administration de bicarbonates soit nécessaire [1, 3, 42].

Comme dans les autres situations d'ischémie cérébrale, aucune substance n'a à ce jour prouvé son efficacité en clinique dans la prévention des lésions cérébrales (antagonistes des récepteurs du glutamate, inhibiteurs calciques) [16, 42].

4.3. TRAITEMENT ANTI-COMITIAL

Le traitement de l'état de mal épileptique fait l'objet de recommandations professionnelles, qui reposent davantage sur des avis d'experts que sur des études de grande ampleur comparant les molécules disponibles, mais qui soulignent l'importance d'établir et de respecter un protocole thérapeutique prédéterminé [42]. Ce dernier comprendra un traitement de première intention, un traitement de deuxième intention, et le cas échéant le traitement d'un état de mal réfractaire.

Les drogues anti-épileptiques répondent à deux mécanismes d'action différents : les benzodiazépines et les barbituriques sont des agonistes des récepteurs GABA, la phénytoïne et le valproate de sodium sont des stabilisateurs de membrane. Toutes ces molécules sont lipophiles, ce qui facilite leur passage à travers la barrière hémato-encéphalique, mais ce qui augmente aussi leur accumulation dans les compartiments périphériques (tissu adipeux…) [71].

4.3.1. MOLÉCULES DISPONIBLES

4.3.1.1. Benzodiazépines

Les benzodiazépines entraînent une hyperpolarisation neuronale post-synaptique par stimulation des récepteurs $GABA_A$. Ce mécanisme d'action explique à la fois leur efficacité comme agents anti-comitiaux, et leurs effets secondaires dépresseurs du système nerveux central (SNC). Du fait de leur rapidité d'action (1 à 3 minutes), et de leur bonne tolérance, les benzodiazépines constituent le traitement de première intention de la crise comitiale. Elles diffèrent principalement par leurs caractères pharmacocinétiques.

L'efficacité des benzodiazépines varie de 60 à 90 % selon les formes et l'étiologie de l'EDME [2, 4, 60], mais peu d'études ont comparé ces molécules entre elles. Alldredge et al ont testé l'efficacité du lorazépam (Témesta®, Ativan®) et du diazépam (Valium®) IV dans le traitement pré hospitalier de 205 EDME convulsifs généralisés [72]. L'objectif principal était l'arrêt des convulsions avant l'admission en milieu hospitalier. Le lorazépam était significativement plus efficace que le diazépam (59 % vs 42 %; 21 % dans le groupe placebo). Le lorazépam, qui de par sa moindre liposolubilité présente un volume de distribution plus faible que celui du diazépam, a l'avantage d'une durée d'action supérieure (plus de 12 heures) et d'une accumulation inférieure [1, 64, 71]. Il est recommandé en première intention aux Etats-Unis [3], mais il n'a pas l'AMM en France dans cette indication, et sa forme IV n'y est pas disponible. En revanche, on utilise en Europe volontiers le clonazépam (Rivotril®) [73], car sa demi-vie est plus longue que celle du diazépam (6-8 heures vs 15-30 min). L'efficacité

du clonazépam est comparable à celle du lorazépam sur des travaux anciens de petits effectifs [74], mais cette molécule est absente de la littérature anglo-saxonne depuis les années 80.

Le midazolam (Hypnovel®) est intéressant, de par son très faible délai d'action (< 1min), son efficacité dans le traitement de l'EDME réfractaire, et la possibilité d'administration par voie intra-musculaire avec une absorption rapide [75]. Plusieurs séries rétrospectives ont fait état de son efficacité dans le traitement des crises épileptiques ou de l'EDME, que ce soit par administration intra-veineuse ou intra-musculaire [76, 77, 78]. Une étude prospective a comparé le midazolam (0,2 $mg.kg^{-1}$ en IM) au diazépam (0,3 $mg.kg^{-1}$ en IV), en termes d'efficacité et de délai d'action, chez des enfants présentant une crise épileptique d'une durée supérieure à 10 minutes [79]. Le taux d'efficacité était identique, mais l'injection IM de midazolam permettait une cessation significativement plus rapide de la crise (8 minutes vs 11 minutes).

Les propriétés pharmacocinétiques du midazolam permettent aussi son administration par voie intra-nasale ou sub-linguale (0,3 $mg.kg^{-1}$), avec un effet mesurable sur l'EEG dans les 5 à 10 minutes suivantes [80, 81], et une efficacité au moins équivalente à celle du diazépam intra-rectal [82] ou intra-veineux [83], si bien que certains auteurs commencent à recommander son administration par les proches du patient, en particulier chez l'enfant [68].

En raison des propriétés pharmacocinétiques des benzodiazépines (accumulation importante en cas d'administration prolongée), un relais par une autre classe thérapeutique est habituellement recommandé pour prévenir les récurrences : phénytoïne, phénobarbital, ou valproate [42]. En outre, il a été décrit l'installation précoce d'une résistance aux benzodiazépines au cours de l'EDME, qui ne survient pas avec les barbituriques [21]. Celle-ci est rapportée à une modification de structure du récepteur GABA au cours de la crise [84] (notion de « plasticité fonctionnelle » du récepteur) ou à une activation particulière du récepteur NMDA [85].

4.3.1.2. Phénytoïne et fosphénytoïne

La phénytoïne est un stabilisateur de membrane, qui bloque les courants entrants Na^+ et Ca^{2+} neuronaux. Elle inhibe donc la propagation des potentiels d'action, ce qui explique son efficacité anti-comitiale, mais aussi son effet potentiellement arythmisant. En revanche, elle présente l'avantage d'être peu dépresseur central et respiratoire. Elle est utilisée en première intention en relais des benzodiazépines, ou en deuxième intention, surtout lorsque les conditions pour réaliser une éventuelle intubation ne sont pas réunies. Sa forme IV (Dilantin®) doit être administrée à une posologie de 20 $mg.kg^{-1}$ (jusqu'à 30 $mg.kg^{-1}$ dans les recommandations américaines [2]), et injectée lentement (< 50 $mg.min^{-1}$) en raison de sa toxicité veineuse et du risque de nécroses distales parfois sévères (« purple glove syndrome ») [1, 86]. La phénytoïne peut entraîner des arythmies (allongement du QT) ou une dépression cardio-vasculaire, qui doivent alors faire ralentir ou stopper sa perfusion [42]. Au-delà de 30 $mg.kg^{-1}$, la phénytoïne est susceptible d'avoir un effet pro-épileptogène [42]. Son délai d'action est de 10 à 30 minutes, et sa durée d'action est de 12 à 24 heures. Un relais par voie orale ou entérale doit être effectué par la forme orale (Dihydan®) à la dose de 100 mg trois fois par jour chez l'adulte, ou de 3-8 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ chez l'enfant. En raison de sa faible marge thérapeutique et de la variabilité inter-individuelle de son métabo-

lisme, la surveillance de la concentration plasmatique est recommandée, bien que cette dernière soit mal corrélée à l'efficacité clinique [1].

Depuis quelques années, une forme hydrosoluble est disponible : la fosphénytoïne (Prodilantin®), qui contrairement à la phénytoïne ne contient pas de propylène-glycol et d'éthanol, et dont le pH est à 9 au lieu de 12 [2]. Ceci autorise l'administration par voie IM, et réduit la toxicité veineuse, permettant une injection IV plus rapide [2, 87]. Toutefois la fosphénytoïne étant convertie en phénytoïne en 8 à 15 minutes, le délai d'action est comparable à celui de la phénytoïne [3]. De plus, elle en conserve les effets secondaires cardio-vasculaires [1, 3], et est inducteur enzymatique puissant. A ce jour la supériorité d'efficacité de la fosphénytoïne sur la phénytoïne n'a pas été démontrée [1, 88]. La justification de son surcoût par la diminution des effets secondaires reste débattue [64, 89].

4.3.1.3. Phénobarbital

Le phénobarbital (Gardénal®) est un barbiturique de cinétique lente. Il est l'un des anti-convulsivants les plus utilisés, même s'il demeure un traitement de deuxième intention du fait de son délai d'action (environ 20 minutes). La dose de charge préconisée varie de 10 à 20 $mg.kg^{-1}$ par voie IV. Son efficacité est estimée de 45 à 60 % des cas [2]. Sa durée d'action peut atteindre 48 h [71]. Un relais par voie sous-cutanée ou entérale doit être débuté dès que possible. Ses effets dépresseur cardio-vasculaire et sédatif sont modérés, mais potentialisés par les benzodiazépines ils peuvent conduire à la nécessité d'intubation [42]. Le phénobarbital est lui aussi un puissant inducteur enzymatique.

4.3.1.4. Valproate de sodium

Le valproate de sodium (Dépakine ®) est peu employé dans l'EDME car son délai d'action est plus long que celui des autres molécules disponibles. Toutefois, en utilisant la voie injectable (bolus de 15 à 25 $mg.kg^{-1}$ en 5 minutes suivi d'une perfusion continue de 1 à 1,5 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$), ce délai peut être réduit jusqu'à 15 minutes. La voie rectale est possible (20 $mg.kg^{-1}$), mais ne présente pas d'avantage sur les benzodiazépines en raison de son délai d'action [42]. Un contrôle de la concentration plasmatique doit être réalisé après 24 h de traitement. Les troubles de la conscience qu'il peut entraîner restent souvent modérés. Les effets indésirables sont dominés par son hépatotoxicité, traduite le plus souvent par une élévation isolée des transaminases qui se corrige à l'arrêt du traitement [90] ; mais des comas mortels avec hyperammoniémie et hyperlactatémie sont possibles, le plus souvent sans hépatite, par déficit secondaire en carnitine [91]. Des troubles de l'hémostase peuvent aussi survenir, par thrombopénie ou par inhibition de la production hépatique du facteur XIII [56]. Son efficacité a été testée avec succès dans plusieurs études animales. Des travaux et cas rapportés chez l'homme paraissent encourageants, avec une efficacité jusqu'à 80 % des cas dans l'EDME [92, 93, 94] et une bonne tolérance hémodynamique [93, 94, 95]. L'efficacité et la bonne tolérance du valproate ont été aussi retrouvées dans une étude non randomisée chez 40 enfants, après une dose de 25 $mg.kg^{-1}$ associé à un complément en cas de concentration plasmatique insuffisante [96].

Ces données, bien qu'encore partielles, tendent à justifier l'utilisation du valproate de sodium dans l'EDME, en deuxième intention en alternative du phénobarbital, en particulier dans les cas où la stabilité hémodynamique est importante (traumatisme crânien, AVC), voire en cas d'EDME réfractaire.

4.3.2. STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ANTI-COMITIALE EN PREMIÈRE ET EN DEUXIÈME INTENTION

Une seule étude randomisée de grande ampleur a comparé les différentes classes thérapeutiques dans le traitement de l'EDME : lorazépam (0,1 $mg.kg^{-1}$ IV), phénobarbital (15 $mg.kg^{-1}$ IV), diazépam et phénytoïne (0,15 $mg.kg^{-1}$ et 18 $mg.kg^{-1}$ IV respectivement), phénytoïne seule (18 $mg.kg^{-1}$ IV) [45]. Elle a montré, sur plus de 500 cas d'EDME convulsifs et non convulsifs, une supériorité significative du lorazépam sur la phénytoïne pour faire cesser la crise dans les 20 minutes suivant la fin de l'injection (65 % vs 44 %). L'efficacité des autres traitements comparés deux à deux ne différait pas significativement (58 % pour le phénobarbital et 56 % pour la phénytoïne associée au diazépam). Mais surtout les réponses aux traitements de 1ère, 2e, et 3e intention des EME évidents était respectivement de 56, 7, et 2,3 %, ce qui suggère que la précocité du traitement importe plus que la drogue choisie [68]. L'incidence de récidives, la survenue d'effets secondaires et la mortalité à 30 jours étaient identiques dans les quatre groupes de traitements. Les 26 % d'EDME sans convulsion (présumés être pris en charge plus tardivement) répondaient significativement moins bien au traitement anticomitial (entre 8 et 24 % de cessation de crise). Il faut noter que dans cette étude, les patients n'étaient inclus qu'après un EDME d'évolution déjà prolongée (respectivement 2,8 et 5,8 h pour les EDME avec et sans convulsions), et il y avait une proportion importante d'EDME post-anoxiques (6 et 38 % respectivement).

Une autre étude randomisée, plus ancienne et plus restreinte, a montré sur 36 patients, que le phénobarbital avait tendance à contrôler plus rapidement les crises, était plus simple à utiliser et n'entraînait pas plus de dépression cardio-respiratoire que l'association diazépam et phénytoïne [97].

Le traitement de l'EDME ne repose donc que sur peu de données scientifiques. Néanmoins de nombreuses sociétés savantes se sont exprimées pour recommander des algorithmes thérapeutiques (Figure 4) [2, 42, 98, 99, 100]. Ils s'accordent tous pour placer les benzodiazépines en 1ère ligne (par voie IV ou à défaut par voie rectale, voire nasale), avec possibilité d'une réinjection après 5 à 10 minutes en cas d'échec, et la phénytoïne (ou la fosphénytoïne) ou le phénobarbital en seconde ligne, en tenant compte des effets adverses spécifiques (dépression cardio-vasculaire ou respiratoire) (Figure 4) [2, 4, 42, 98, 99, 101].

Le consensus américain de 2001 souligne la possibilité d'adjoindre d'emblée une 2e molécule aux benzodiazépines, et propose comme alternative à la phénytoïne en 2è intention le valproate ou le midazolam [100]. Les études expérimentales (et le bon sens) plaident en faveur de l'adjonction précoce d'une 2e molécule de mode d'action différent [68, 102].

Enfin, un autre élément important pourrait être la constitution d'un protocole de service pré-établi sur lequel peut s'appuyer l'équipe soignante [16]. Une petite étude a ainsi montré une réduction de la durée de l'EDME de 235 minutes entre 19 patients traités avant et 10 patients traités après la mise en place d'un tel protocole [103].

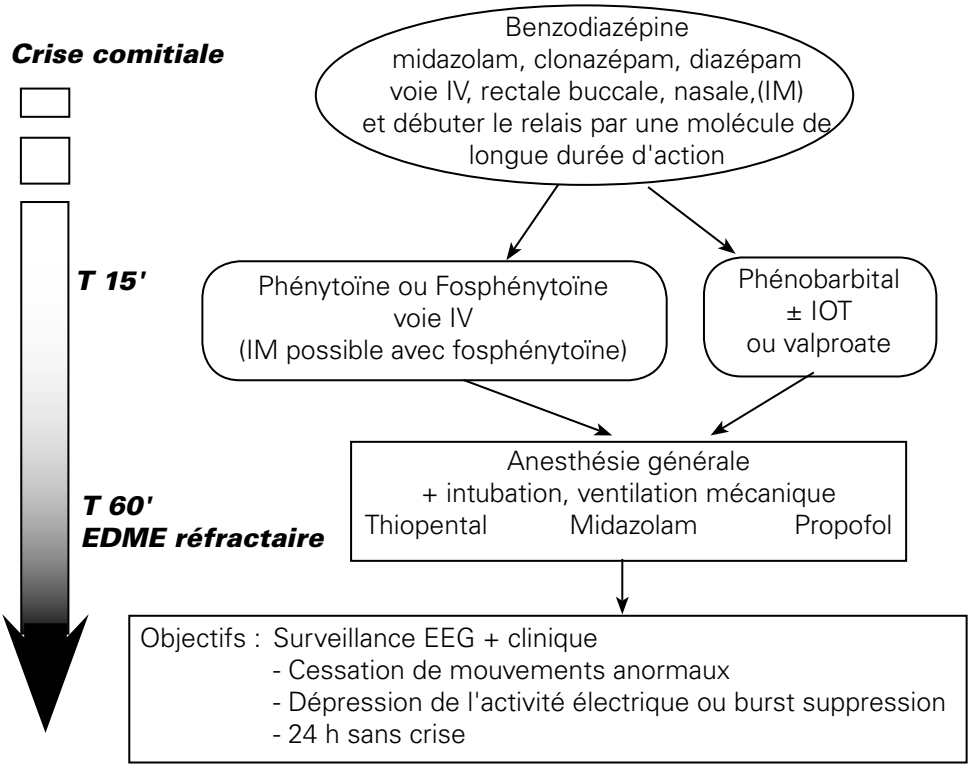

Figure 4 *: Algorithme thérapeutique devant un EDME. (modifié d'après ([2])*

4.3.3. EDME RÉFRACTAIRE

La moitié environ des EDME cèdent avec le traitement de première intention [42]. L'EDME réfractaire est défini comme un EDME ne cédant pas à l'association benzodiazépine et phénytoïne ou benzodiazépine et phénobarbital [89]. Il est le plus souvent associé à une atteinte neurologique sous-jacente [42], en particulier infectieuse [104]. La tendance actuelle est de considérer l'EDME comme réfractaire plus tôt dans son évolution naturelle, étant établi que les traitement « conventionnels »de 2e et de 3e intention n'ont que peu de chance de permettre la cessation de crises [8, 68].

Le traitement de l'EDME réfractaire fait appel à une anesthésie générale avec un hypnotique qui déprime l'activité électrique corticale, donc l'activité comitiale [68]. Une intubation avec ventilation mécanique et une surveillance hémodynamique rapprochée sont nécessaires, avec un recours fréquent aux catécholamines [42]. Bien qu'il existe peu de données scientifiques le justifiant, l'objectif thérapeutique classiquement admis est l'obtention d'un tracé de « burst suppression » à L'EEG, c'est-à-dire d'une activité électrique très déprimée, entrecoupée de bouffées de paroxysmes amples qui précède l'activité iso-électrique (Figure 3). Toutefois dans beaucoup de cas, le contrôle des crises est obtenu dès le simple ralentissement du tracé EEG, et il ne paraît pas utile de prendre des risques supplémentaires en approfondissant davantage l'anesthésie [1, 8]. A contrario il arrive que seule une dose déprimant complètement l'activité électrique permette la cessation des crises [105]. Il semble donc que la cessation

clinique et persistante des crises soit un objectif thérapeutique plus pertinent qu'un type donné de tracé EEG [68, 105].

Il n'y a pas non plus de donnée scientifique précisant la durée optimale de cette anesthésie générale [106], mais on admet généralement qu'elle doit être poursuivie 12 à 24 heures après l'obtention de l'état clinico-électique désiré [1, 3, 89]. En cas de récurrence comitiale lors de l'allègement de l'anesthésie, cette dernière doit être réapprofondie, et le traitement anti-comitial associé renforcé [1].

L'hypnotique de référence dans l'EDME réfractaire reste le thiopental (Nesdonal ®) : dose de charge 3-5 $mg.kg^{-1}$ suivie d'une perfusion continue de 1 à 5 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$ [4]. Le principal inconvénient du thiopental est une accumulation importante dans l'organisme avec une demi-vie contextuelle élevée, d'où un risque de retard de réveil prolongé [1, 3]. De plus, les barbituriques sont immunodépresseurs, et leur utilisation prolongée pourrait augmenter le risque d'infections nosocomiales [107].

Des alternatives au coma barbiturique ont été proposées, telles que le midazolam ou le propofol. Le midazolam est administré en bolus de 0,1 à 0,3 $mg.kg^{-1}$ puis en perfusion continue de 0,05 à 0,3 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$. Il est bien toléré sur le plan hémodynamique, puisque peu d'épisodes d'hypotension ont été rapportés dans la littérature [108]. Toutefois, s'il permet d'interrompre l'EDME, les récurrences précoces restent fréquentes [109]. Les inconvénients du midazolam sont la tachyphylaxie, avec nécessité de majorer les doses après 24 à 48 heures pour maintenir l'effet anti-comitial [8], ainsi que la demi-vie contextuelle qui s'allonge de façon importante en cas d'administration prolongée, ce qui peut se traduire par un retard de réveil, jusqu'à plusieurs jours [110].

Le propofol (Diprivan®) est un agent anesthésique qui agit principalement sur les récepteurs $GABA_A$, et qui représente également une alternative dans le traitement de l'EDME réfractaire. Il est utilisé en perfusion continue (3 à 5 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$) après un bolus de 2 à 3 $mg.kg^{-1}$. Son délai d'action (induction anesthésique) est comparable à celui du thiopental (1 à 2 minutes). Son efficacité dans l'EDME varie de 63 à 78 % selon les études [111, 112], et il présente l'avantage de beaucoup moins s'accumuler dans l'organisme que les barbituriques et les benzodiazépines. Toutefois, son administration prolongée pourrait être à l'origine d'une surmortalité, comme l'a décrit une étude rétrospective menée chez 67 patients traumatisés crâniens sédatés par propofol en perfusion continue [113]. La proportion de patients qui avaient développé un « syndrome de perfusion du propofol » léthal était supérieure à 10 %, avec un risque relatif de mortalité supérieur à 2 pour les posologies dépassant les 5 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$. Ce syndrome qui associe une défaillance cardiaque, une rhabdomyolyse, une acidose métabolique sévère et une insuffisance rénale aiguë, apparaît désormais comme un effet secondaire reconnu, en particulier lors d'une administration prolongée (supérieure à 48 h) à des posologies élevées (supérieure à 5 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$) [114]. Il serait lié à un trouble de l'oxydation des acides gras, et pourrait être favorisé par un régime cétogénique (pauvre en hydrates de carbones et riches en lipides) [115]. L'apparition d'une hyperlipidémie serait un signe précoce de syndrome de perfusion du propofol [8].

Un travail rétrospectif suisse utilisant le propofol (en moyenne 4,8 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$ pendant 3 jours) en association au clonazépam sur 31 cas d'EDME réfractaire, n'a pas retrouvé de surmortalité liée au propofol [116]. En revanche une méta-analyse a rapporté une surmortalité probablement attribuable au propofol sur 22 articles décrivant le traitement de l'EDME par cette molécule (dont deux seu-

lement comparatifs, non randomisés) [117]. L'utilisation du propofol dans l'EDME doit donc demeurer prudente, dans l'attente d'études et de recommandations complémentaires.

Les études n'ont pas à ce jour formellement montré de supériorité de l'une de ces trois molécules sur les deux autres. Mais aucun travail n'a évalué prospectivement le traitement de l'EDME réfractaire. Deux études rétrospectives menées sur de faibles collectifs de patients ont retrouvé une équivalence d'efficacité entre le propofol et le midazolam (64 % vs 67 %, sur 20 patients) [112], ainsi qu'entre le propofol et le pentothal (62 % vs 82 %, sur 16 patients) [111]. Toutefois dans ces études, les auteurs ont là aussi attiré l'attention sur une tendance à une surmortalité inexpliquée chez les patients traités par propofol : 57 % contre 17 % pour le midazolam dans l'étude de Prasad et al [112] ; 80 % contre 50 % pour le penthotal dans l'étude de Stecker et al [111]. Ces différences n'étaient pas significatives, mais les effectifs étaient très réduits. Une méta-analyse a plus récemment repris 28 études concernant 193 patients souffrant d'un EDME réfractaire [118]. La mortalité globale était de 48 %, sans différence significative selon le traitement (pentobarbital, midazolam, ou propofol) ou l'objectif thérapeutique (cessation des convulsions ou suppression de l'activité électrique). Le pentobarbital avait toutefois une meilleure efficacité sur l'interruption des crises à court terme (92 vs 77 %), au prix d'hypotensions artérielles plus importantes.

Il est important dans le cadre de l'EDME réfractaire de débuter précocement le médicament anti-comitial choisi pour le relais thérapeutique, de façon à garantir des concentrations plasmatiques efficaces au moment de l'interruption de l'anesthésie.

4.3.4. Perspectives d'avenir pour le traitement de l'EDME réfractaire

Parmi les nouvelles molécules anti-comitiales, l'une semble présenter un intérêt particulier dans le traitement de l'EDME réfractaire, le topiramate (Epitomax®). Il s'agit d'un anti-comitial à spectre large, ayant peu de toxicité et d'interactions médicamenteuses, et dont le mécanisme d'action est probablement multiple : blocage des canaux sodiques et calciques, agoniste GABA, antagoniste du glutamate, inhibition de l'anhydrase carbonique [119, 120]. Son efficacité a été rapportée dans deux articles, sur 9 cas d'EDME réfractaires, partiels ou généralisés, après échecs de polythérapies [120, 121]. En particulier, le topiramate a permis soit de prévenir le recours au coma barbiturique, soit d'interrompre l'EDME malgré l'échec de ce dernier [120]. Les doses efficaces s'échelonnaient entre 300 et 1600 $mg.j^{-1}$, par voie entérale.

A partir de l'expérience de la chirurgie de l'épilepsie, un certain nombre d'interventions chirurgicales ont été proposées pour interrompre en urgence les circuits épileptogènes : résection focale, callosotomie, hémisphérectomie ou stimulation vagale [68, 105].

Par analogie à la neuroprotection induite expérimentalement dans l'ischémie cérébrale [122], certains auteurs ont montré chez le rat que l'hypothermie minimisait les lésions cérébrales, alors que l'hyperthermie les aggravait [123, 124]. La transposition en clinique humaine n'a été rapportée qu'une seule fois, avec succès (31°C) en association avec le thiopental chez trois enfants en EDME réfractaire [125].

4.4. EVOLUTION, SURVEILLANCE EEG

L'équipe de DeLorenzo et Towne a montré que près de la moitié des patients présentaient encore une activité électrique comitiale 24 heures après la cessation clinique des crises lors d'un EDME convulsif [126]. Quatorze pour cent des patients étaient même toujours en état de mal, cliniquement dans le coma, sans mouvement convulsif. Dans l'autre moitié des cas l'EEG montrait soit un tracé normal, atténué ou ralenti de façon globale ou focale, avec un bon pronostic, soit des décharges épileptiformes latéralisées (« PLEDs ») voire les burst-suppressions (non médicamenteuses), de pronostic sévère [127]. Ces résultats soulignent la nécessité impérative de la surveillance EEG pour l'adaptation du traitement ainsi que pour l'évaluation pronostique. La réalisation de ces EEG doit être quotidienne, voire biquotidienne dès lors que l'examen neurologique ne se normalise pas rapidement.

5. MONITORAGE CONTINU DE L'EEG

Depuis quelques années, la numérisation du signal EEG a permis son monitorage en continu au lit du patient, à l'aide de cupules en argent disposées en frontal, temporal et occipital [128]. L'interprétation de l'EEG peut-être assistée par des logiciels d'analyse semi-automatique, qui calculent en particulier le spectre de fréquences du signal en permanence, facilitant ainsi la détection de modifications du tracé. L'intérêt d'un tel monitorage dans l'EDME est double : il permet de révéler l'évolution d'un EDME généralisé convulsif vers un EDME larvé de diagnostic clinique ardu, ainsi que d'administrer le minimum de drogues sédatives nécessaire à l'obtention du tracé désiré.

Par ailleurs l'EEG continu (EEGc) permet également une surveillance des patients susceptibles de présenter un EDME sans convulsion, mais dont l'examen neurologique est rendu difficile par la sédation. De plus en plus de travaux soulignent l'intérêt croissant pour cette technique en réanimation, qui permet de détecter nombreuses crises comitiales infra-cliniques voire des EDME [129], dans les situations d'agression cérébrales aiguës [128] comme le traumatisme crânien [47], l'hémorragie méningée [130], ou les AVC [131]. Son développement pourrait constituer une évolution significative dans la prise en charge des patients de neuro-réanimation, puisqu'elle permet de nombreuses aides décisives au traitement [46]. Elle fait même d'ores et déjà l'objet de recommandations américaines (niveau B) [132].

Néanmoins il persiste des limites à cette technique, telles que le nombre restreint de canaux utilisables (entre 2 et 8 selon les dispositifs), la possibilité d'artéfacts liés au milieu de réanimation (mouvements du patient, appareils électroniques, lits fluidisés …), ou encore l'intermittence des événements EEG. Mais la principale limite est la difficulté d'interprétation des tracés : d'une part la reconnaissance d'un tracé pathologique nécessite un véritable apprentissage, d'autre part on observe de nombreux signaux EEG dont la signification pathologique, voire la définition même reste à préciser [56, 133]. Pour ces raisons, l'EEGc ne peut actuellement pas remplacer l'EEG classique avec analyse effectuée par un expert.

6. PRONOSTIC, SÉQUELLES

La mortalité de l'EDME varie de quelques pour cent [134] à plus de 50 % [50] selon les études. Elle est difficile à déterminer car elle est davantage liée à l'étiologie de l'EDME qu'à l'EDME lui-même [1, 3, 42]. Dans l'étude épidémiologique

prospective EPISTAR menée en 1997 en Suisse, 172 patients hospitalisés pour EDME ont été recensés sur une période d'un an [49]. La mortalité hospitalière était de 7,6 %, mais les patients présentant une encéphalopathie post-anoxique étaient exclus de l'étude.

Dans l'étude de Towne et al (étude rétrospective sur 253 patients admis aux urgences d'un hôpital américain pour EDME), la mortalité globale était de 23 % dans les 30 jours suivant l'admission [59]. Il n'y avait pas de différence significative de mortalité entre crises partielles (30 %) et crises généralisées (21 %). En revanche, la mortalité des EDME secondaires à une lésion anatomique du SNC était significativement plus élevée que celle des EDME sans lésion associée (33 % vs 9 % respectivement), comme cela est classiquement décrit [42]. Les facteurs de mauvais pronostic identifiés par analyse multi-variée étaient un coma post-anoxique, une durée des crises supérieure à 60 minutes et un âge supérieur à 60 ans [59]. La survenue de perturbations électriques myocardiques constitue un cofacteur d'aggravation du pronostic [35].

Dans l'étude de Treiman et al, l'EDME sans convulsion était associé à un plus mauvais pronostic que l'EDME convulsif, tant sur le plan vital (mortalités à 30 jours respectives de 65 et 27 %) que fonctionnel [45], en raison de la gravité des pathologies sous-jacentes, et de la moins bonne réponse au traitement. Mais dans ces deux groupes, la mortalité doublait lorsque le traitement de première intention ne suffisait pas à contrôler l'EDME.

Par ailleurs le suivi épidémiologique de Rochester a montré que la mortalité des EDME avait augmenté entre 1955 et 1984 (de 3,6 à 4 /100 000), mais que cela devait être attribué à la plus grande proportion de sujets âgés [48]. Lorsque les cas d'EDME myocloniques post-anoxiques étaient exclus, la mortalité avait tendance à régresser.

L'existence de dommages neuronaux propres à l'EDME reste controversée en clinique [128]. Il semble que la survenue d'un EDME dans un contexte d'agression cérébrale aiguë aggrave les dégâts neuronaux, et qu'il doive donc être considéré comme un facteur d'agression secondaire [135]. Dans le traumatisme crânien, Vespa et al ont montré que la survenue de crises comitiales (22 % des cas) s'accompagnait d'une surmortalité, à gravité égale par ailleurs [47]. De même un AVC et un EDME aggravent réciproquement et de façon synergique leur pronostics respectifs, puisqu'un EDME triple la mortalité des AVC, et le contexte d'AVC multiplie par 8 celle de l'EDME [61].

Dans une controverse sur la morbidité des EDME sans convulsion, Young et Jordan affirmaient que la durée de l'EDME et le délai pour le diagnostic étaient des facteurs pronostiques [135], alors que Aminoff contestait la réalité même de ces conséquences délétères [136]. Ces auteurs s'accordaient néanmoins sur le faible risque neurologique d'une crise brève isolée. D'autres experts mettent même en garde contre les risques liés au traitement sédatif face à leur bénéfice incertain devant des EDME sans convulsion (au sens EDME « non convulsif » : absence ou crise partielle complexe) [137].

Chez les sujets survivants, l'EDME peut entraîner des troubles du comportement et des déficits cognitifs à long terme, ainsi qu'un risque de récurrences épileptiques [42, 134, 138]. Expérimentalement ces séquelles sont évitables lorsque l'on inhibe les récepteurs NMDA pendant l'EDME [139].

CONCLUSION

L'EDME est une urgence thérapeutique. Il peut entraîner des lésions cérébrales par hyperactivation de la cascade excito-toxique, et par ischémie cérébrale en conséquence de son retentissement systémique. Le contrôle rapide des convulsions et de leurs conséquences systémiques est donc primordial. La stratégie thérapeutique anti-épileptique reste mal codifiée, du fait du manque d'études comparatives, mais fait l'objet d'un consensus tacite, utilisant les benzodiazépines en première intention, et l'alternative phénytoïne, phénobarbital voire valproate en deuxième intention. La mise en place d'un protocole pré-établi semble améliorer la qualité de la prise en charge. Le traitement de l'EDME réfractaire est encore moins scientifiquement documenté, mais il fait appel dans tous les cas à une anesthésie générale. Le midazolam devient l'hypnotique de référence dans cette situation, mais le thiopental reste très employé. L'utilisation du propofol à forte dose et de façon prolongée doit rester prudente, en raison de la suspicion de surmortalité dans un contexte d'agression cérébrale aiguë.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Chapman MG, Smith M, Hirsch NP. Status epilepticus. Anaesthesia 2001;56:648-659
[2] Practice guidelines: development and applications to clinical decision making. A focus on seizures and status epilepticus: key learning points. Fondation for Education and Research in Neurological Emergencies. Ponte Vedra, Florida. 2003
[3] Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. N Engl J Med 1998;338:970-976
[4] XIVème conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence. Société de Réanimation de Langue Française. Prise en charge de l'état de mal épileptique. Réan Urgences 1995; 4:387-396
[5] Treiman DM. Electroclinical features of status epilepticus. J Clin Neurophysiol 1995;12:343-362
[6] Krumholz A. Epidemiology and evidence for morbidity of nonconvulsive status epilepticus. J Clin Neurophysiol 1999;16:314-322; discussion 353
[7] Meldrum BS. Anatomy, physiology, and pathology of epilepsy. Lancet 1990;336:231-234
[8] Marik PE, Varon J. the management of status epilepticus. Chest 2004;126:582-591
[9] Baldy-Moulinier M, Crespel A. Physiopathologie des crises et de l'état de mal épileptique. Ann Fr Anesth Réanim 2001;20:97-107
[10] Thomas P, Arzimanoglou A. Epilepsies. Paris, 1999:262 pages.
[11] Wasterlain CG, Liu H, Mazarati AM et al. Self-sustaining status epilepticus: a condition maintained by potentiation of glutamate receptors and by plastic changes in substance P and other peptide neuromodulators. Epilepsia 2000;41(Suppl 6):134-143
[12] Treiman DM. GABAergic mechanisms in epilepsy. Epilepsia 2001;42(Suppl 3):8-12
[13] Gouder N, Fritschy JM, Boison D. Seizure suppression by adenosine A1 receptor activation in a mouse model of pharmacoresistant epilepsy. Epilepsia 2003;44:877-885
[14] Vezzani A, Hoyer D. Brain somatostatin: a candidate inhibitory role in seizures and epileptogenesis. Eur J Neurosci 1999;11:3767-3776
[15] Doman G, Pelligra R. A unifying concept of seizure onset and termination. Med Hypotheses 2004;62:740-745
[16] Treiman DM. Therapy of status epilepticus in adults and children. Curr Opin Neurol 2001;14:203-210
[17] Tanaka K, Graham SH, Simon RP. The role of excitatory neurotransmitters in seizure-induced neuronal injury in rats. Brain Res 1996;737:59-63
[18] Corsellis JA, Bruton CJ. Neuropathology of status epilepticus in humans. Adv Neurol 1983;34:129-139
[19] Meldrum BS, Vigouroux RA, Brierley JB. Systemic factors and epileptic brain damage. Prolonged seizures in paralyzed, artificially ventilated baboons. Arch Neurol 1973;29:82-87

[20] Fujikawa DG, Itabashi HH, Wu A, Shinmei SS. Status epilepticus-induced neuronal loss in humans without systemic complications or epilepsy. Epilepsia 2000;41:981-991
[21] Alldredge BK, Lowenstein DH. Status epilepticus: new concepts. Curr Opin Neurol 1999;12:183-190
[22] Salmenpera T, Kalviainen R, Partanen K et al. MRI volumetry of the hippocampus, amygdala, entorhinal cortex, and perirhinal cortex after status epilepticus. Epilepsy Res 2000;40:155-170
[23] DeGiorgio CM, Heck CN, Rabinowicz AL et al. Serum neuron-specific enolase in the major subtypes of status epilepticus. Neurology 1999;52 :746-749
[24] Karkela J, Bock E,Kaukinen S. CSF and serum brain-specific creatine kinase isoenzyme (CK-BB), neuron-specific enolase (NSE) and neural cell adhesion molecule (NCAM) as prognostic markers for hypoxic brain injury after cardiac arrest in man. J Neurol Sci 1993;116:100-109
[25] Hisano T, Ohno M, Egawa T et al. Changes in diffusion-weighted MRI after status epilepticus. Pediatr Neurol 2000;22:327-329
[26] Flacke S, Wullner U, Keller E et al. Reversible changes in echo planar perfusion- and diffusion-weighted MRI in status epilepticus. Neuroradiology 2000;42:92-95
[27] Wasterlain CG, Fujikawa DG, Penix L, Sankar R. Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. Epilepsia 1993;34(Suppl 1):37-53
[28] Pal S, Sombati S, Limbrick DD, DeLorenzo RJ. In vitro status epilepticus causes sustained elevation of intracellular calcium levels in hippocampal neurons. Brain Res 1999;851:20-31
[29] Huh Y, Heo K, Park C, Ahn H. Transient induction of neuronal nitric oxide synthase in neurons of rat cerebral cortex after status epilepticus. Neurosci Lett 2000;281:49-52
[30] Fujikawa DG, Shinmei SS, Cai B. Seizure-induced neuronal necrosis: implications for programmed cell death mechanisms. Epilepsia 2000; 41(Suppl 6):9-13
[31] Sloviter RS. Status epilepticus-induced neuronal injury and network reorganization. Epilepsia 1999;40(Suppl 1):34-39; discussion S40-1
[32] Aminoff M. Status epilepticus: causes, clinical features and consequence in 98 patients. Am J Med 1980;69:657-666
[33] Bayne LL, Simon RP. Systemic and pulmonary vascular pressures during generalized seizures in sheep. Ann Neurol 1981;10:566-569
[34] Simon RP. Physiologic consequences of status epilepticus. Epilepsia. 1985;26(Suppl):58-66
[35] Boggs JG, Painter JA, DeLorenzo RJ. Analysis of electrocardiographic changes in status epilepticus. Epilepsy Res 1993;14:87-94
[36] Kreisman NR, Magee JC, Brizzee BL. Relative hypoperfusion in rat cerebral cortex during recurrent seizures. J Cereb Blood Flow Metab 1991;11:77-87
[37] Franck G, Sadzot B, Salmon E, Depresseux JC, Grisar T, Peters JM, Guillaume M, Quaglia L, Delfiore G, Lamotte D.Regional cerebral blood flow and metabolic rates in human focal epilepsy and status epilepticus. Adv Neurol.1986;44:935-948
[38] .Kreisman NR, Sick TJ, Rosenthal M. Concepts of brain oxygen sufficiency during seizures. Adv Exp Med Biol 1984;180:381-92
[39] Ingvar M, Siesjo BK. Local blood flow and glucose consumption in the rat brain during sustained bicuculline-induced seizures. Acta Neurol Scand. 1983;68:129-144
[40] Fountain NB, Lothman EW. Pathophysiology of Status Epilepticus. J Clin Neurophysiol 1995;12:326-342
[41] Vespa P, Prins M, Ronne-Engstrom E, Caron M, Shalmon E, Hovda DA, Martin NA, Becker DP. Increase in extracellular glutamate caused by reduced cerebral perfusion pressure and seizures after human traumatic brain injury: a microdialysis study. J Neurosurg. 1998;89:971-982
[42] Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus.Treatment of convulsive status epilepticus. JAMA 1993;270:854-859
[43] Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. Epilepsia 1999;40:120-122
[44] Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. Neurology 2000; 4:340-345
[45] Treiman DM, Meyers PD, Walton NY et al. A comparaison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. N Engl J Med 1998;339:792-798
[46] Jordan KG. Continuous EEG monitoring in the neuroscience intensive care unit and emergency department. J Clin Neurophysiol 1999;16:14-39

[47] Vespa PM, Nuwer MR, Nenov V et al. Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. J Neurosurg 1999;91:750-760
[48] Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G et al. Time trends in incidence, mortality, and case-fatality after first episode of status epilepticus. Epilepsia 2001;42:1031-1035
[49] Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland (EPISTAR). Neurology 2000;55:693-697
[50] Waterhouse EJ, DeLorenzo RJ. Status epilepticus in older patients: epidemiology and treatment options. Drugs Aging 2001;18:133-142
[51] Corey LA, Pellock JM, DeLorenzo RJ. Status epilepticus in a population-based Virginia twin sample. Epilepsia. 2004;45:159-165
[52] Krumholz A. The 10 most commonly asked questions about nonepileptic seizures. Neurologist. 2002;8:51-56
[53] Walker MC, Howard RS, Smith SJ, Miller DH, Shorvon SD, Hirsch NP.Diagnosis and treatment of status epilepticus on a neurological intensive care unit. QJM 1996;89:913-920
[54] Outin H, Liot P, De Jonghe B, Thomas P. Prise en charge des états de mal épileptiques réfractaires en réanimation. Rev Neurol 2002;158:1059-1068
[55] Benbadis SR, Tatum WO. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. Neurology 2000;55:1421-1423
[56] Chong DJ, Hirsch LJ. Which EEG patterns warrant treatment in the critically ill? Reviewing the evidence for treatment of periodic epileptiform discharges and related patterns. J Clin Neurophysiol 2005;22:79-91
[57] Juhasz C, Scheidl E, Szirmai I. Reversible focal MRI abnormalities due to status epilepticus. An EEG, single photon emission computed tomography, transcranial Doppler follow-up study. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1998;107:402-407
[58] Bode H. Intracranial blood flow velocities during seizures and generalized epileptic discharges. Eur J Pediatr 1992;151:706-709
[59] Towne AR, Pellock JM, Ko D, DeLorenzo RJ. Determinants of mortality in status epilepticus. Epilepsia 1994;35:27-34
[60] Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. Neurology 1993;43:483-488
[61] Waterhouse EJ, Vaughan JK, Barnes TY et al. Synergistic effect of status epilepticus and ischemic brain injury on mortality. Epilepsy Res 1998;29:175-183
[62] Greenberg MK, Barsan WG, Starkman S. Neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure. Neurology 1996;47:26-32
[63] Simon RP. Physiologic consequences of status epilepticus. Epilepsia 1985;26(Suppl1):58-66
[64] Sirven JI, Waterhouse E. Management of status epilepticus. Am Fam Physician 2003;68:469-476
[65] Réanimation des formes graves de prééclampsie. Conférence d'experts. Société Française d'Anesthésie Réanimation. Paris, 2000
[66] Greene MF. Magnesium sulfate for preeclampsia. N Engl J Med 2003;348:275-276
[67] Dubé L, Granry JC. The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review. Can J Anaesth 2003;50:732-746
[68] Bleck TP. Refractory status epilepticus. Curr Opin Crit Care. 2005;11:117-120
[69] Brian J. Carbon dioxyde and the cerebral circulation. Anesthesiology 1998;88:1365-1386
[70] Vigué B. Rhabdomyolyse. *In:* Samii K, ed. Anesthésie Réanimation Chirurgicale. Paris, Flammarion, 2003:847-854
[71] Broglin D. Etats de mal épileptiques: bases pharmacodynamiques du traitement anti-épileptique chez l'adulte. Ann Fr Anesth Réanim 2001;20:159-170
[72] Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. N Engl J Med 2001;345:631-637
[73] Scholtes FB, Renier WO, Meinardi H.Generalized convulsive status epilepticus: causes, therapy, and outcome in 346 patients. Epilepsia 1994;35:1104-1112
[74] Sorel L, Mechler L, Harmant J. Comparative trial of intravenous lorazepam and clonazepam im status epilepticus. Clin Ther 1981;4:326-336

[75] Towne AR, DeLorenzo RJ. Use of intra-muscular midazolam for status epilepticus. J Emerg Med 1999;17:323-328
[76] Ghilain S, Van Rijckevorsel-Harmant K, Harmant J, De Barsy TH. Midazolam in the treatment of epileptic seizures. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988;51:732
[77] Hanley DF. Treatment of status epilepticus with midazolam in the critical setting. Int J Clin Pract 2000;54:30-35
[78] Koul RL, Raj Aithala G, Chacko A, Joshi R, Seif Elbualy M. Continuous midazolam infusion as treatment of status epilepticus. Arch Dis Child 1997;76:445-448
[79] Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C et al. A prospective, randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. Pediatr Emerg Care 1997;13:92-94
[80] Scott RC, Besag FM, Boyd SG et al. Buccal absorption of midazolam: pharmacokinetics and EEG pharmacodynamics. Epilepsia 1998;39:290-294
[81] Kutlu NO, Dogrul M, Yakinci C, Soylu H. Buccal midazolam for treatment of prolonged seizures in children. Brain Dev 2003;25:275-278
[82] Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. Lancet 1999;353:623-626
[83] Mahmoudian T, Zadeh MM. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. Epilepsy Behav 2004;5:253-255
[84] Kapur J, Macdonald RL. Rapid seizure-induced reduction of benzodiazepine and Zn2+ sensitivity of hippocampal dentate granule cell GABA A receptors. J Neurosci 1997;17:7532-7540
[85] Rice AC, DeLorenzo RJ. N-methyl-D-aspartate receptor activation regulates refractoriness of status epilepticus to diazepam. Neuroscience 1999;93:117-123
[86] Burneo JG, Anandan JV, Barkley GL. A prospective study of the incidence of the purple glove syndrome. Epilepsia 2001;42:1156-1159
[87] Knapp LE, Kugler AR. Clinical experience with fosphenytoin in adults: pharmacokinetics, safety and efficacity. J Child Neurol 1998;13(suppl):15-18
[88] Loscher W, Reissmuller E, Ebert U. Anticonvulsivant effect of fosphenytoin in amygdala-kindled rats: comparaison with phenytoin. Epilepsy Res 1998;30:69-76
[89] Bassin S, Smith TL, Bleck TP. Clinical review: status epilepticus. Crit Care 2002;6:137-142
[90] CotariuD, Zaidman JL. Valproic acid and the liver. Clin Chem 1988;34:890-897
[91] Bédry R, Parrot F. Intoxications graves par l'acide valproïque. Réanimation 2004;13:324-333
[92] Uberall MA, Trollmann R, Wunsiedler U, Wenzel D. Intravenous valproate in pediatric epilepsy patients with refractory status epilepticus. Neurology 2000;54:2188-2189
[93] Peters CN, Pohlmann-Eden B. Intravenous valproate as an innovative therapy in seizure emergency situations including status epilepticus-experience in 102 adult patients. Seizure 2005;14:164-169
[94] Limdi NA, Shimpi AV, Faught E, Gomez CR, Burneo JG Efficacy of rapid IV administration of valproic acid for status epilepticus. Neurology 2005:64:353-355
[95] Sinha S, Naritoku D. Intravenous valproate is well tolerated in unstable patients with status epilepticus. Neurology 2000;55:722-724
[96] Yu KT, Mills S, Thompson N, Cunanan C. Safety and efficacy of intravenous valproate in pediatric status epilepticus and acute repetitive seizures. Epilepsia 2003;44:724-726
[97] Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO, Gabor AJ. Treatment of status epilepticus: a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. Neurology 1988;38:202-207
[98] American College of Emergency Physicians. Clinical policy : critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to emergency department with seizures. Ann Emerg Med 2004;43:605-625
[99] Scottish intercollegiate guidelines network. Diagnosis and management of epilepsy in adults. A national clinical guideline. 2003
[100] Karceski S, Morrell M, Carpenter D. The expert consensus guideline series. Treatment of epilepsy. Epilepsy Behav 2001:A1-A50
[101] Claassen J, Hirsch LJ, Mayer SA. Treatment of status epilepticus: a survey of neurologists. J Neurol Sci 2003;211:37-41

[102] Fisher A, Wang X, Cock HR, Thom M, Patsalos PN, Walker MC.Synergism between topiramate and budipine in refractory status epilepticus in the rat. Epilepsia 2004;45:1300-1307
[103] Gilbert KL. Evaluation of an algorithm for treatment of status epilepticus in adult patients undergoing video/EEG monitoring. J Neurosci Nurs 2000;32:101-107
[104] 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;76:534-539
[105] Krishnamurthy KB, Drislane FW. Depth of EEG suppression and outcome in barbiturate anesthetic treatment for refractory status epilepticus. Epilepsia 1999;40:759-762
[106] Hirsch NP, Smith M. Review of the evidence for the use of propofol in the management of status epilepticus. J Neurol 2003;250:1241
[107] Devlin EG, Clarke RS, Mirakhur RK, McNeill TA. Effect of four i.v. induction agents on T-lymphocyte proliferations to PHA in vitro. Br J Anesth 1994;73:315-317
[108] Fountain NB, Adams RE. Midazolam treatment of acute and refractory status epilepticus. Clin Neuropharmacol 1999;22:261-267
[109] Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG et al. Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus. Neurology 2001;57:1036-1042
[110] Naritoku DK, Sinha S. Prolongation of midazolam half-life after sustained infusion for status epilepticus. Neurology 2000;54:1366-1368
[111] Stecker MM, Kramer TH, Raps EC et al. Treatment of refractory status epilepticus with propofol: clinical and pharmacokinetic findings. Epilepsia 1998;39:18-26
[112] Prasad A, Worrall BB, Bertram EH, Bleck TP. Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. Epilepsia 2001;42:380-386
[113] Cremer OL, Moons KG, Bouman EA et al. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. Lancet 2001;357:117-118
[114] 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;29:1417-1425
[115] Baumeister FA, Oberhoffer R, Liebhaber GM, Kunkel J, Eberhardt J, Holthausen H, Peters J. Fatal propofol infusion syndrome in association with ketogenic diet. Neuropediatrics 2004;35:250-252
[116] Rossetti AO, Reichhart MD, Schaller MD, Despland PA, Bogousslavsky J. Propofol treatment of refractory status epilepticus: a study of 31 episodes. Epilepsia 2004;45:757-763
[117] Niermeijer JM, Uiterwaal CS, Van Donselaar CA. Propofol in status epilepticus: little evidence, many dangers? J Neurol 2003;250:1237-1240
[118] Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. Epilepsia 2002;43:146-153
[119] Laroche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs. JAMA, 2004;291:605-614
[120] Towne AR, Garnett LK, Waterhouse EJ Morton LD, Delorenzo RJ. The use of topiramate in refractory status epilepticus. Neurology 2003;60:332-334
[121] Bensalem MK, Fakhoury TA. Topiramate and status epilepticus: report of three cases. Epilepsy Behav 2003;4:757-760
[122] Busto R, Globus MYT, Dietrich D et al. Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. Stoke 1989,20:904-910
[123] Lundgren J, Smith ML, Blennow G, Siesjo BK. Hyperthermia aggravates and hypothermia ameliorates epileptic brain damage. Exp Brain Res 1994;99:43-55
[124] Liu Z, Gatt A, Mikati M, Holmes GL. Effect of temperature on kainic acid-induced seizures. Brain Res 1993;631:51-58
[125] Orlowski JP, Erenberg G, Lueders H, Cruse RP. Hypothermia and barbiturate coma for refractory status epilepticus. Crit Care Med 1984;12:367-372
[126] DeLorenzo RJ, Waterhouse E, Towne AR et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. Epilepsia 1998;39:833-840
[127] Jaitly R, Sgro JA, Towne AR et al. Prognostic value of EEG monitoring after status epilepticus: a prospective adult study. J Clin Neurophysiol 1997;14:326-334
[128] Raggueneau JL. Etat de mal épileptique: diagnostic par monitorage de l'EEG en continu en réanimation neurochirurgicale. Ann Fr Anesth Réanim 2001;20:108-114

[129] Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. Neurology. 2004;62:1743-1748
[130] Claassen J, Mayer SA, Hirsch LJ. Continuous EEG Monitoring in Patients With Subarachnoid Hemorrhage. J Clin Neurophysiol 2005;22:92-98
[131] Vespa PM, O'Phelan K, Shah M, Mirabelli J, Starkman S, Kidwell C, Saver J, Nuwer MR, Frazee JG, McArthur DA, Martin NA. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: a factor in progressive midline shift and outcome. Neurology 2003;60:1441-1446
[132] Nuwer MR. Assessment of digital EEG, quantitative EEG, and EEG brain mapping: report of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society. Neurology 1997;49:277-292
[133] Hirsch LJ, Brenner RP, Drislane FW, So E, Kaplan PW, Jordan KG, Herman ST, LaRoche SM, Young B, Bleck TP, Scheuer ML, Emerson RG. The ACNS subcommittee on research terminology for continuous EEG monitoring: proposed standardized terminology for rhythmic and periodic EEG patterns encountered in critically ill patients. Clin Neurophysiol 2005;22:128-135
[134] Hauser WA. Status epilepticus: epidemiologic considerations. Neurology 1990;40(suppl):9-13
[135] Young GB, Jordan KG. Do nonconvulsive seizures damage the brain? Yes. Arch Neurol 1998;55:117-119
[136] Aminoff M. Do nonconvulsive seizures damage the brain? No. Arch Neurol 1998;55:119-120
[137] Kaplan PW. No, some types of nonconvulsive status epilepticus cause little permanent neurologic sequelae (or: "the cure may be worse than the disease"). Neurophysiol Clin. 2000;30:377-382
[138] Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G et al. Risk of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: effect of status epilepticus. Ann Neurol 1998;44:908-912
[139] Rice AC, Floyd CL, Lyeth BG et al. Status epilepticus causes long-term NMDA receptor-dependent behavioral changes and cognitive deficits. Epilepsia 1998;39:1148-1157