

États de mal épileptique

J.-L. Raggiueau et A.-M. Oswald

Définition

L'état de mal épileptique (EME) se définit comme « un état caractérisé par une crise d'épilepsie qui persiste ou qui se répète à des intervalles suffisamment brefs pour créer une situation épileptique fixe et durable ». En principe, on exige une durée minimale de trente minutes mais les conséquences de l'EME sont si graves que l'on s'accorde pour initier le traitement dès la constatation de trois crises successives sans reprise de la conscience ou lorsqu'une activité convulsive continue excède dix minutes (1).

Formes électrocliniques des états de mal épileptique

Il existe autant de variétés sémiologiques d'EME que de crises épileptiques (2), c'est pourquoi, à notre avis, toute classification complète reste du domaine du spécialiste. Nous proposons une classification simple fondée sur quatre éléments : les mouvements anormaux, les troubles de conscience (le patient ne répond pas et ne se souvient pas des événements intérieurs et extérieurs survenus pendant la crise), le tracé EEG, et l'évolution. Cette dernière ne doit pas être négligée puisque la durée des symptômes constitue un élément du diagnostic. Le traitement est également un critère : efficace, il oriente le diagnostic. Il doit être pertinent. En effet, traiter une simple crise d'épilepsie comme un EME expose inutilement aux effets secondaires des agents antiépileptiques et traiter trop tard augmente le risque d'évolution vers un EME réfractaire avec un risque élevé de séquelles.

États de mal convulsif généralisé (EMCG) d'emblée ou généralisés secondairement

Il s'agit le plus souvent de crises tonico-cloniques bilatérales, subintrantes ou rapprochées avec un coma persistant entre les accès. Les troubles végétatifs sont au premier plan (hypersyalorée, hypersécrétion bronchique, tachycardie, troubles du rythme cardiaque, bradypnée, hyperthermie) à l'origine d'une dépression respiratoire (cyanose) puis d'une acidose mixte et d'un collapsus cardiovasculaire. L'EME est « franc » (2), l'observation visuelle suffit pour faire le diagnostic.

Il existe cependant des causes d'erreur : tremblements au réveil des malades hypothermiques ou lors de décharges septiques, tremblements parkinsoniens, rigidité des syndromes malins des neuroleptiques, crises toniques postérieures lors des engagements du tronc cérébral (hématomes ou tumeurs de la fosse postérieure), tremblement du tétanos, mouvements anormaux des maladies neurologiques et tremblements hypertoniques hystériques. Dans ce dernier cas, la confusion avec un EME est facile, surtout s'il existe des troubles de conscience induits par l'administration intempestive d'anticonvulsivant (voire de thiopental), d'autant que cette manifestation de conversion peut survenir chez un épileptique vrai. L'absence de désaturation artérielle et les circonstances de la crise permettent de redresser le diagnostic, mais l'enregistrement de l'EEG couplé à la vidéo reste le plus souvent nécessaire en démontrant l'absence de corrélation électroclinique. Enfin, les secousses myocloniques contemporaines des syncopes sont éliminées par l'observation de l'ECG sur le moniteur.

Lorsque l'EMCG dure plusieurs dizaines de minutes, les décharges EEG fusionnent et deviennent continues, les convulsions deviennent moins marquées et sont remplacées par des mouvements rapides moins amples ou des myoclonies (EME myoclonique) parfois localisées aux seuls muscles de la face ou des extrémités (pouce, gros orteil), enfin la crise peut se résumer à des mouvements oculaires rythmiques. Cette évolution ne traduit pas la fin de l'EME mais sa persistance sous une forme « larvée » tout aussi délétère (3, 4).

États de mal non convulsif (EMNC)

Bien que les tableaux électrocliniques soient identiques (4), l'EMNC se distingue du précédent par le fait qu'il ne succède pas à un état de mal convulsif franc. Au minimum, il s'agit d'une « perte de contact » de quelques dizaines de secondes, au maximum de troubles prolongés de la conscience. À court terme, la gravité est moindre, mais à long terme la mortalité est plus élevée, car les EMNC peuvent persister plusieurs heures voire des jours avant d'être détectés et traités. L'enregistrement EEG continu systématique de patient comateux a révélé la fréquence de cette forme non convulsive : dans la série de A Towne

(5), 8 % des 234 comateux toute cause confondue présentent un EMNC, 34 % d'une série de traumatisés crâniens graves (6), 20 % des traumatisés crâniens recevant une prophylaxie par la phénytoïne (7), 40 % des comas postanoxiques (8-10). Il s'agit d'un état de mal électrique sans activité motrice révélatrice, les signes cliniques se résume à une perte de conscience ou une simple confusion indétectable chez un patient sédaté. Elle peut en imposer pour un retard de réveil postanesthésique, elle peut persister plusieurs heures, les troubles moteurs restent discrets : nystagmus ou mouvements saccadés de la face ou des yeux, pas de troubles végétatifs au premier plan. L'aspect EEG (10) est polymorphe : poly-pointes ondes périodiques ou quelques éléments paroxystiques surgénéralisés. Fait important, ces éléments disparaissent avec retour à la conscience dès l'injection IV de benzodiazépine. La fréquence de cette forme clinique doit conduire à réaliser un EEG chez tous les patients présentant des troubles de conscience expliqués ou non.

États de mal épileptique moteur partiel

Les crises partielles (ou focales) sont divisées en deux groupes : les crises partielles simples sans modification de l'état de conscience et les crises partielles complexes où il existe une altération de la conscience. Elles entraînent un déficit postcritique (hémiplégie) ou évoluent vers la généralisation. La sémiologie clinique permet de déterminer la localisation du foyer épileptogène et constitue le premier élément du diagnostic étiologique. Les EME secondaires à une lésion focalisée (tumeur, malformation artérioveineuse...) peuvent persister des heures sans trouble de conscience. La difficulté dans le traitement de l'épilepsie partielle simple est de ne pas induire une altération iatrogène de la vigilance.

États de mal épileptique réfractaires

Dix pour cent des EMCG traités et 30 % des EMNC évoluent vers un EME réfractaire au traitement (11, 12). Les causes de ce passage à la résistance pharmacologique sont l'insuffisance et le retard de traitement. Le pourcentage élevé d'EMNC évoluant vers la pharmacorésistance est expliqué par la difficulté de poser ce diagnostic et justifie la réalisation systématique d'EEG chez tout comateux. Avant de conclure à un EME réfractaire, il est prudent de contrôler les taux plasmatiques d'antiépileptiques, d'éliminer les facteurs favorisants (hyperthermie, désordres métaboliques) et les médicaments proconvulsivants (tableau I).

Tableau I – Agents épiléptogènes. [D'après F Nouailhat *et al.* (24).]

Tricycliques, IMAO, phénothiazines
Antibiotiques : pénicilline, céphalosporines, carbénicilline, fluoroquinolones, isoniazide, colistine
Cyclosporine
Insuline, hypoglycémiant oraux
Théophylline, atropine et belladone
Lidocaïne
Buflomédil
Phenylpropanolamine, métrizamide
Surdosage en phénytoïne, carbamazépine (association dangereuse avec le dextropropoxyphène)
Chimiothérapie : moutardes azotées
Nicotine, camphre, caféine
Métaux : plomb, lithium, bismuth
Amphétamine, héroïne, cocaïne
Méthanol, glycols, fluorures, cyanure
Organophosphorés, bromure de méthyle

Causes des états de mal épileptique

Les causes sont nombreuses (tableau II) et peuvent s'additionner, on estime que 25 % des agressions cérébrales aiguës sont susceptibles de provoquer un EME. On reconnaît (12-14) :

- les lésions cérébrales focalisées : hématomes intracrâniens post-traumatiques, accidents vasculaires hémorragiques ou ischémiques, tumeurs cérébrales primitives et secondaires, abcès, encéphalite (herpétiques), malformations vasculaires artérioveineuses, craniotomies, embolies gazeuses cérébrales... Elles peuvent constituer le symptôme révélateur de la lésion, l'EME initial est habituellement partiel et se généralise ensuite ;

Tableau II – Étiologies des EDM de l'adulte.

Avec antécédents épileptiques
Épilepsie essentielle
Épilepsie post-traumatique
Éthylisme chronique
Encéphalopathie anoxique néonatale
Arrêt ou modification du traitement antiépileptique, surdosage
État de mal inaugural
Encéphalopathie ischémique ou anoxique
Hémorragies intracérébrale et/ou méningée
Tumeurs primitive ou secondaire
Encéphalite, méningite ou abcès ou empyème (éventuellement postopératoires), parasitose, sepsis
Désordres osmolaires, hypoglycémie
Traumatismes crâniens grave et embarrure, plaie craniocérébrale
Encéphalopathie hépatique
Insuffisance rénale
Défaillance multiviscérale
Toxémie gravidique
Hypoxémie
Embolie gazeuse

- la craniotomie (13, 14) ajoute un risque épileptique supplémentaire surtout si le volet est large, l'intervention est longue, en cas de lésion corticale, après 65 ans ;
- les atteintes cérébrales diffuses : arrêt cardiovasculaire, choc septique ou défaillance multiviscérale, hypertension artérielle maligne (éclampsie) ;
- les dérèglements métaboliques : hypoxémie, hypoglycémie, désordres osmolaires (hyponatrémie inférieure à 120 mmol/L et hypernatrémie), hypomagnésémie, hypocalcémie, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, hyperoxie hyperbare (lors du traitement des embolies gazeuses) ;
- les médicaments épileptogènes : anesthésiques locaux, antibiotiques, tricycliques, phénothiazine, théophylline, cyclosporine (voir tableau I) ;
- le sevrage des morphiniques, des benzodiazépines, de l'alcool ou des anti-épileptiques ;
- la maladie épileptique : il s'agit essentiellement d'épilepsie secondaire (post-traumatique, vasculaire, éthylisme chronique, encéphalopathie néonatale), l'épilepsie essentielle se complique rarement d'EME (moins de 10 % des cas). En règle générale, il faut rechercher un facteur déclenchant : infection avec fièvre, intoxication éthylique aiguë, trouble métabolique, jeûne et surtout modification ou arrêt du traitement.

Effets délétères et pronostic des états de mal épileptique

Dès les premières minutes de l'EME, les consommations cérébrales d'oxygène et de glucose s'accroissent considérablement, le débit sanguin cérébral (DSC) augmente parallèlement. Sur le plan systémique, on observe une hypertension artérielle avec hyperglycémie et hyperlactatémie. Avec la poursuite de la crise, les lactates tissulaires cérébraux s'élèvent du fait du métabolisme local et de l'hyperlactatémie systémique, ils provoquent une perte de l'autorégulation de la circulation cérébrale et un œdème cérébral (3, 4) qui entretient l'activité paroxystique.

Les études expérimentales montrent qu'après trente minutes d'état de mal, il existe une dette en oxygène malgré l'élévation du DSC. La PO_2 tissulaire cérébrale s'effondre de même que l'état énergétique mitochondrial. La mort neuronale et astrocytaire résulte de l'addition de plusieurs mécanismes : la production d'excitotoxines, l'absence d'inhibition des radicaux libres, la lyse osmotique des neurones par dépolarisation continue et accumulation d'acide lactique, l'induction génique de l'apoptose cellulaire.

Les troubles respiratoires induits par l'apnée postcritique, le coma, l'encombrement bronchique et les médicaments anticonvulsivants entraînent une hypoxémie et aggravent l'acidose. Après une période d'hypertension artérielle initiale, les troubles hémodynamiques sont fréquents à type d'hypotension

souvent aggravée par le traitement anticonvulsivant évoluant vers le collapsus et l'hypoperfusion cérébrale. Les troubles du rythme cardiaque sont fréquents, simples ESV ou tachycardie ou fibrillation ventriculaire à l'origine d'une mort subite, leurs causes apparaissent plurifactorielles : hypoxémie, dysfonctionnement autonome en relation avec la stimulation corticale, acidose et troubles électrolytiques. L'hyperthermie d'origine centrale et musculaire participe avec l'acidose à l'auto-entretien de la crise. Enfin, la rhabdomyolyse dont témoigne l'ascension des CPK peut provoquer une hyperkaliémie et une nécrose tubulaire aiguë.

La mortalité des EME convenablement prise en charge reste élevée, entre 5% chez l'enfant (15, 16) et 20% chez l'adulte (17). Elle reste largement dépendante de l'étiologie, la survenue d'un état de mal aggrave significativement le pronostic des traumatismes crâniens et des hémorragies méningées. Inversement, les agressions cérébrales aiguës sont plus graves chez l'épileptique. Certaines étiologies sont de bon pronostic : sevrage en antiépileptique ou EME sans cause apparente ; d'autres de plus mauvais pronostic, en particulier les EME postanoxiques. Les autres facteurs de gravités sont : le retard de traitement (particulièrement fréquent en cas d'EMNC), la durée de la crise et sa résistance au traitement, l'existence de complications pulmonaire (pneumopathie d'inhalation) ou cardiaque, enfin le pronostic est plus mauvais aux âges extrêmes.

Médicaments de l'état de mal épileptique

On distingue : les médicaments antiépileptiques classiques (MAE : phénytoïne, valproate de sodium, phénobarbital), les benzodiazépines, les anesthésiques généraux (thiopental, propofol) et la lidocaïne.

Bases pharmacocinétiques (18) (tableau III)

Les propriétés pharmacocinétiques permettent de guider la conduite thérapeutique mais ne constituent pas la seule donnée, d'autres facteurs interviennent : la cause de l'EME, le type de crise, la durée avant le traitement et les propriétés pharmacodynamiques des agents utilisés.

L'EME cesse lorsque la concentration cérébrale de MAE atteint sa valeur thérapeutique. On ne peut donc s'affranchir de données telles que : l'absorption, le volume de distribution, l'élimination, le modèle compartimental, les demi-vies, le passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE), la liposolubilité, le pK et le pH, les dosages plasmatiques lorsque le MAE s'y prête. On admet les données suivantes :

Tableau III – Propriétés pharmacocinétiques des agents utilisés pour le traitement de l'état de mal épileptique.

Molécules	Dose initiale en mg/kg IV	Délai moyen d'action en mn	Demi-vie Elimination en H (T1/2 β)	Durée d'action du traitement initial	Concentration Plasmatique thérapeutique	Poursuite du traitement en cas d'échec
Diazépam	0,2	1-3	20-40	15-20 min	-	Non
Clonazépam	0,02	1-3	26-42	6-8 h	-	Non
Lorazépam ⁽¹⁾	0,1	< 5	15	12 h	-	Non
Midazolam ⁽²⁾	0,2	< 1	2-3	15-240 min	-	EEG 1-10 μ g/kg/ min
Phénytoïne	20 mg/kg	15-30	10-15	24 h	10 à 12 μ g/mL	Dosage + 5 mg/kg
Fosphénytoïne	E-PHT ⁽³⁾ 20mg/kg	30	10-15	24 h	10 à 12 μ g/mL	Dosage + 5 mg/kg
Phénobarbital	15 mg/kg	5-10	100	6-12 h	20 μ g/mL	Dosage + 5 mg/kg
Thiopental	3-5 mg/kg	<1	6-8	Brève	EEG bursts 3-5 sec	EEG 1-3 mg/kg/h
Valproate ⁽²⁾	15 mg/kg	15-20	12-16	12-20 min	75 μ g/mL	Dosage 1 mg/kg/h
Propofol ⁽²⁾	1-2 mg/kg	< 1	0,5	Brève	EEG bursts 3-5 s	EEG 2-5 mg/kg/h
Lidocaïne ⁽²⁾	1-2 mg/kg	20-30	1,5-2	20-30 min	EEG bursts 3-5 s ?	EEG 1,5-3 mg/ kg/h

⁽¹⁾ Utilisable en France avec ATU

⁽²⁾ Pas d'AMM pour le traitement de l'EME

⁽³⁾ Equivalent Phénytoïne

Mode d'administration

L'injection IV et l'injection intrarectale chez le petit enfant sont les seules méthodes acceptables d'administration en cas d'EME, la voie IM ne permet jamais d'obtenir en urgence une concentration thérapeutique. On doit retenir la notion suivante : les crises ne cessent que lorsque la concentration cérébrale du MAE est « suffisante » et plus la crise se prolonge plus elle résiste au traitement.

Modèles

– Le modèle monocompartimental, $C_{th} = D/V$ (C_{th} est la concentration thérapeutique, D la dose administrée, V le volume de distribution), n'est utili-

sable que pour l'administration orale, il permet cependant d'évaluer la posologie du MAE.

– Le modèle bicompartimental décrit la pharmacocinétique après injection IV. Le compartiment central correspond au secteur vasculaire des organes richement vascularisés, le compartiment périphérique comprend le reste des tissus et en particulier les muscles et la graisse. On sait que la décroissance plasmatique est fonction de deux constantes : la demi-vie de distribution $T1/2\alpha$ qui dépend uniquement du volume de distribution et la demi-vie d'élimination plasmatique $T1/2\beta$ qui mesure la disparition du médicament du compartiment vasculaire (et cérébral) vers le compartiment périphérique et son métabolisme.

On dit que l'élimination est linéaire (en coordonnées semi-logarithmiques) lorsque la décroissance de la concentration plasmatique est exponentielle. Lorsque l'élimination n'est pas linéaire (cas de la phénytoïne lorsque les tissus sont saturés), les concentrations deviennent imprévisibles et exposent au risque de toxicité.

Barrière hématoencéphalique

Les facteurs qui influencent le passage de la BHE sont : la fraction libre non liée aux protéines, l'ionisation qui dépend du pK de la molécule et du pH plasmatique, la liposolubilité. La plupart des MAE sont très liposolubles et en particulier les benzodiazépines et le thiopental.

Le phénobarbital est un acide, la baisse du pH augmente son ionisation et diminue son passage à travers la BHE. La baisse du pH sanguin est un phénomène fréquent au cours des EME. Les benzodiazépines sont au contraire des molécules basiques, leur passage est augmenté en acidose.

Constantes pharmacocinétiques

Les constantes des différents MAE sont connues (voir tableau III). On remarque que leur variabilité est considérable et qu'aucun des agents recommandés pour le traitement des EME ne possède une pharmacocinétique idéale : pas de formes galéniques à la fois injectable et orale pour reprendre le relais, $T1/2\alpha$ insuffisamment durables à effet trop fugace et $T1/2\beta$ trop long à risque d'accumulation et de toxicité, élimination linéaire ou non, lipophilie trop faible pour passer facilement la BHE sans accumulation dans les tissus périphériques, absence de méthode de dosage utilisable en pratique courante... L'inconvénient principal de ces molécules est leur $T1/2\beta$ élevé qui entraîne un effet médicamenteux prolongé bien supérieur à la durée de l'EME.

Métabolisme

La dégradation de ces agents étant essentiellement hépatique, toute association avec un autre médicament à métabolisme identique va modifier les concentrations plasmatiques dans un sens imprévisible soit par induction soit par insuffisance enzymatique (19). L'association de plusieurs antiépileptiques est souvent hasardeuse (phénobarbital ou phénytoïne et valproate).

Aux âges extrêmes de la vie (prématuré, nouveau-né, vieillard), les doses doivent être réduites et la surveillance des concentrations plasmatiques doit être encore plus systématique.

Phénytoïne (PHT)

En raison de sa faible liposolubilité, la PHT (Dilantin®) passe plus lentement la BHE, la concentration cérébrale maximum n'est atteinte qu'en quinze à trente minutes, ce qui en fait un agent thérapeutique de deuxième intention, en relais des benzodiazépines. De plus, sa toxicité cardiaque (bradycardie, ralentissement de la conduction, arythmie, hypotension) impose une administration à une vitesse maximum de 50 mg/min et une surveillance continue de l'ECG et des paramètres hémodynamiques en particulier chez les sujets âgés et insuffisants cardiaques.

Une dose de charge de 18 mg/kg, permet le plus souvent d'atteindre une concentration thérapeutique (10 à 12 µg/mL) qui persiste 24 heures. Le produit précipite dans le sérum glucosé et doit être dilué dans du sérum salé à 9 ‰ et injecté dans une voie veineuse dédiée. L'extravasation du produit provoque des nécroses cutanées graves à l'origine d'amputation. L'élimination étant non linéaire, il est conseillé de poursuivre l'administration par voie orale (Dihydan®) et d'attendre le résultat du dosage plasmatique avant toute nouvelle prescription. Les signes de toxicité neurologique (nystagmus, ataxie, dépression respiratoire, coma) apparaissent au-dessus de 20 µg/mL, ils disparaissent très lentement. Les réactions allergiques parfois sous forme d'éruption fébrile peuvent être dramatiques (dermatite bulleuse). La pharmacocinétique de la PHT est complexe et les interactions médicamenteuses sont si nombreuses qu'il est prudent de consulter le dictionnaire Vidal.

Les inconvénients (posologie étroite, dépression cardiovasculaire) sont contrebalancés par les avantages constitués par l'absence de dépression respiratoire et d'effet sédatif.

La fosphénytoïne (FOS), ou Prodilantin® est une prodrogue hydrolysée *in vivo* par les phosphatases plasmatiques, la concentration plasmatique de PHT libre est maximale 30 minutes après l'administration, car la demi-vie de conversion en phénytoïne est de 15 minutes, la concentration cérébrale est maximum à la soixantième minute. Très hydrosoluble, elle n'entraîne pas de risque de nécrose cutanée et peut être administrée sur une petite voie veineuse. L'absence de propylène glycol diminue le risque de toxicité cardiovasculaire et

d'allergie. Du fait des poids moléculaires respectifs, 1,5 mg de FOS équivaut à 1 mg de PHT. Chaque flacon de Prodilantin® contient 750 mg de FOS soit 500 mg d'équivalent PHT. Pour plus de commodité, les prescriptions et les calculs de dose se font en équivalent phénytoïne (E-PHT). La baisse du risque cardiovasculaire du FOS simplifie la surveillance lors de l'administration. Des inconvénients majeurs subsistent : le coût élevé (vingt fois le prix de la PHT), l'action retardée, la nécessité des dosages plasmatiques de contrôle.

Phénobarbital (PBB)

Le Gardéнал® est le premier barbiturique synthétisé (1912). Abandonné chez l'adulte au profit des benzodiazépines, on observe aujourd'hui un revirement pour une utilisation d'emblée, les pédiatres lui sont toujours restés fidèles.

L'injection IV (15 à 20 mg/kg – soit 1 g – à raison de 50 à 100 mg/min) de ce barbiturique lent permet d'atteindre une concentration cérébrale efficace et un effet en cinq à quinze minutes. C'est un traitement de l'EME de première ou deuxième intention. En première intention, chez l'adulte sain, la dose de charge habituelle ne nécessite pas l'intubation. Les effets sédatifs sont immédiats mais la dépression respiratoire qui impose l'intubation apparaît plus tardivement, elle est liée à l'augmentation des doses (> 20 mg/kg) ou à son association avec une benzodiazépine. Chez le nouveau-né, on préconise une dose de charge de 20 mg/kg. La demi-vie est très longue (90 à 100 heures) mais l'élimination est linéaire, la diurèse alcaline augmente l'élimination, l'association aux autres MAE perturbe son métabolisme, les contrôles des concentrations plasmatiques sont indispensables. Les taux plasmatiques obtenus seraient de 1 µg/mL pour chaque mg/kg administré. La barbitémie thérapeutique est comprise entre 15 à 30 µg/mL chez l'adulte, elle est de 20 µg/mL chez l'enfant. La longueur de la demi-vie permet d'administrer les doses d'entretien par voie orale ou par sonde gastrique.

Benzodiazépines

Ce sont les médicaments de première intention. On utilise le diazépam (DZM) ou le clonazépam (CZM). Ils pénètrent rapidement dans le système nerveux mais leur $T_{1/2\alpha}$ est court et l'effet bref, l'accumulation périphérique est importante du fait de leur métabolisme lent et de leur lipophilie. Le lorazépam est moins lipophile, franchit plus lentement la BHE mais possède une liaison élevée aux récepteurs des benzodiazépines, son action est plus longue et son volume de distribution est plus faible, il n'est pas disponible sous forme injectable en France. L'utilisation du midazolam pour le traitement des EME reste à confirmer. Son effet est court mais le risque d'accumulation est faible, il constitue une voie de recours en cas de porphyrie hépatique.

Efficace, cette classe de médicaments possède toutefois trois inconvénients :

- en routine, il n'existe pas de méthode de dosage plasmatique permettant de guider la posologie, l'efficacité du traitement se juge sur des critères cliniques, en cas de résistance de l'EME, il faut administrer un autre agent ;
- les administrations répétées de benzodiazépine entraînent rapidement, du fait de leur élimination lente, une dépression respiratoire et une diminution de la vigilance qui impose souvent une intubation ;
- à cause de leur durée d'action limitée, les benzodiazépines doivent être relayées par un MAE.

Valproate de sodium (Dépakine®)

L'existence d'une forme injectable permet une utilisation limitée dans l'EME, soit en première intention chez les patients en rupture de traitement par le valproate ou dans les formes partielles simples, soit en association avec les benzodiazépines. L'efficacité thérapeutique reste faible mais les effets secondaires sont réduits. La dose de charge est de 15 à 20 mg/kg injectée en cinq minutes, la dose d'entretien de 1 mg/kg/h, le taux plasmatique thérapeutique est de 75 µg/mL. En raison du faible volume de distribution et de la T1/2β rapide, les risques d'accumulation sont faibles. Comme pour les autres MAE, les interactions médicamenteuses sont multiples et les intrications avec la pathologie hépatique imposent une surveillance biologique constante (encéphalopathie avec hyperamoniémie).

Thiopental (Nesdonal®)

C'est un agent anesthésique général qui permet d'obtenir un effet antiépileptique en quelques secondes, mais les effets secondaires délétères sont constants d'autant qu'il s'agit d'un traitement de deuxième intention dont les effets pharmacodynamiques se surajoutent aux premiers. La perte de conscience, l'obstruction des voies aériennes, l'apnée imposent d'installer un monitoring et de préparer le matériel de ventilation avant toute injection. La dépression cardiovasculaire est prévenue par le remplissage et l'administration IV d'éphédrine et/ou de noradrénaline. La demi-vie de distribution très courte oblige à poursuivre l'administration par une perfusion continue. L'administration du thiopental dépend de l'état hémodynamique du patient, soit induction d'emblée d'une anesthésie générale (10 mg/kg), soit des bolus de 100 à 150 mg en 20-30 secondes complétés par un bolus supplémentaire de 50 mg toutes les 3 minutes jusqu'à arrêt de la crise suivi de l'administration continue de 3 à 5 mg/kg/h. Le dosage plasmatique est du domaine du laboratoire de toxicologie (ne pas confondre thiobarbitémie et phénobarbitémie). Le plus simple est d'adapter la posologie en fonction de l'EEG quotidien (18-20) : disparition des

signes paroxystiques, arrêt du thiopental dès l'apparition de silences électriques de plus de quatre secondes. Son élimination est très lente et demande plusieurs jours. Outre les complications respiratoires et cardiovasculaires, les effets secondaires délétères sont multiples : hypothermie, escarre, arrêt du transit, globe vésical, phlébite, infections nosocomiales. Le thiopental doit rester l'ultime recours en cas d'EME réfractaire.

Propofol (Diprivan®) et autres agents anesthésiques

Le propofol, l'étomidate, la kétamine et même les anesthésiques généraux halogénés ont été utilisés pour le traitement des EME réfractaires, mais les essais restent limités à quelques cas et il ne s'agit pas d'études prospectives. L'efficacité du propofol est remarquée dans de nombreuses publications, son seul avantage sur le thiopental est dans son $T_{1/2\beta}$ court avec le risque de récurrence de l'EME à l'arrêt de l'administration. La posologie est guidée par la surveillance électrophysiologique. L'engouement du propofol est tempéré par la description d'état de choc après perfusion prolongée de forte dose chez l'enfant et chez l'adulte (20-23), le « propofol infusion syndrome » associe acidose métabolique, défaillance circulatoire, rhabdomyolyse, insuffisance rénale et hépatique avec une issue le plus souvent fatale.

Lidocaïne

Toujours citée dans les revues bibliographiques (1, 17, 18, 24), cette molécule est en pratique peu utilisée et son maniement est mal codifié en raison de ses effets proconvulsivants et la toxicité cardiaque à forte dose.

Traitement de l'état de mal épileptique (tableau IV)

La stratégie thérapeutique (1, 17, 18, 24-26) a plusieurs objectifs simultanés : faire le diagnostic d'EME, prévenir les conséquences systémiques et cérébrales de l'EME, faire cesser la crise et prévenir sa récurrence. L'EME est une urgence médicale, quel que soit le lieu, la démarche de l'équipe médicale est identique :

- noter l'heure de début des crises ;
- mise en position latérale de sécurité, canule de Mayo ;
- oxygénothérapie au masque (10l/min) ;
- mise en place des éléments de monitoring : ECG, mesure de la pression et de la saturation artérielle, mesure de la température, mesure de la fréquence respiratoire, inscription des paramètres sur une feuille de surveillance ;
- mise en place d'une voie veineuse et perfusion avec du sérum physiologique salé à 9 ‰ ;

Tableau IV – Les traitements de l'état de mal épileptique.

Les bases

- Les agents utilisés doivent être obligatoirement administrés par voie IV
- Choisir : l'association benzodiazépine-phénytoïne ou phénobarbital seul
- Faire le bilan de toutes les associations médicamenteuses
- Concentrations plasmatiques thérapeutiques phénytoïne : 10 à 12 µg/mL
- Concentration plasmatique thérapeutique phénobarbital : 20 µg/mL
- Concentration plasmatique thérapeutique du valproate : 50-100 µg/mL

Première action

- Vérifier le diagnostic, noter l'heure de début
- Position latérale de sécurité, canule de Mayo, voie veineuse avec sérum salé 9 °/°°
- Glycémie capillaire, si hypoglycémie : sérum glucosé
- Monitoring

Traitement : pour 75 kg

- Diazépam : 15 mg en 3 min
- + fosphénytoïne : 3 flacons de 500 mg d'équivalent phénytoïne de Prodilantin® en 10 min
- OU
- Phénobarbital : 1 g soit 5 ampoules de 200 mg de Gardénal® en 15 min (ou 1,5 g soit 7,5 ampoules en 20 min) dans une seringue en verre

Induction d'une anesthésie générale

- Mise en place du monitoring : ECG, PNI, SpO₂
- Vérification du respirateur
- Aspiration, vidange de l'estomac, laryngoscope, sonde d'intubation
- Ventilation au masque
- Intubation sous succinylcholine
- Mode ventilatoire : ventilation contrôlée

Chez l'enfant on recommande le même schéma thérapeutique que chez l'adulte : benzodiazépine + fosphénytoïne.

Chez le nourrisson, la dose initiale de diazépam (0,5 mg/kg) est injectable à l'aide d'une canule par voie rectale (IR).

– bilan biologique : ionogramme, calcémie, magnésémie, urée, créatinémie, bilan hépatique, numération, enzymes musculaires, gaz du sang ;

– détermination de la glycémie par bandelette réactive et correction d'une hypoglycémie avec 50 mL de sérum glucosé à 30 % associé à une vitaminothérapie (100 mg de thiamine + 100 mg de pyridoxine) en cas de malnutrition, d'alcoolisme ou de grossesse.

Sur le modèle de l'« *Epilepsy Foundation of America* » (4) on peut proposer la chronologie suivante :

– *0-5 min : vérifier le diagnostic* : le diagnostic est simple lorsque l'on constate les mouvements anormaux et la perte de conscience, plus difficile lorsque les manifestations restent discrètes. La durée de l'état de mal est toujours délicate à établir si le patient n'est pas monitoré (dès qu'elle constate la crise, l'infirmière déclenche l'horloge). L'enquête anamnétique recherche une étiologie. Un tracé EEG sera enregistré dès que possible, l'EEG du monitoring est toujours sujet à caution du fait des artefacts, de la difficulté à recueillir un signal exploitable, de l'impossibilité d'enregistrer le tracé à la bonne vitesse et de le garder en mémoire (27, 28).

– 5-10 min : mise en route du traitement non spécifique ;

– 10-20 min : traitement de première intention avec priorité pour les agents les moins sédatifs. L'administration IV d'une benzodiazépine de court délai d'action associée à la phénytoïne de longue durée d'action a une efficacité de 94 % (26). Les benzodiazépines seules ont une efficacité de 60 à 70 % (le lorazépam stoppe la crise dès la première injection dans 65 % des cas). Le phénobarbital seul est efficace dans 58 à 82 % des cas et son délai d'action est d'au moins 5 min, l'association benzodiazépine-phénobarbital très dépressive respiratoire n'est pas conseillée. On propose actuellement l'une des deux modalités suivantes (1, 4, 14, 17,26) :

- Modalité 1 : benzodiazépine + phénytoïne (peu dépresseur cardiorespiratoire) :

- diazépam : 0,2 mg/kg à 5 mg/min, action en moins de 3 min, la même dose peut être répétée si la crise n'est pas stoppée 5 min après la fin de l'administration,

- OU clonazépam : 0,02 mg/kg en 5 min ;

- OU lorazépam : 0,1 mg/kg ;

- OU midazolam : 0,2 mg/kg, à répéter ;

- + fosphénytoïne (dans du sérum salé 9 %) : 20 mg/kg d'équivalent phénytoïne sans dépasser 150 mg/min, FOS est plus maniable mais le délai d'action par rapport à la PHT est de 15 min plus long (soit 30 min), on peut être amené à réinjecter une dose de diazépam. Le clonazépam ou le lorazépam de demi-vie plus longue (mais d'action moins rapide) n'ont pas cet inconvénient. Ensuite, on poursuit le traitement par l'administration per os de phénytoïne (Dihydan*).

- Modalité 2 : phénobarbital seul (plus dépresseur cardiorespiratoire) :

- phénobarbital : 15 – 20 mg/kg dans une seringue en verre sans dépasser 100 mg/min, action en 5 min. On peut poursuivre le traitement per os.

– 45-60 min : poursuite de la crise :

- Modalité 1 : réinjection de 5 mg/kg de FOS en 10 min, sans dépasser une dose totale de 30 mg/kg.

- Modalité 2 : réinjection de 5 à 10 mg/kg de PBB toutes les 30 min sans dépasser une dose totale de 100 mg/kg, la dépression cardiorespiratoire est constante et oblige à hospitaliser le patient en réanimation.

– 60 min : faire le bilan étiologique et thérapeutique qui permettra de décider de l'orientation définitive : service de neurologie ou neurochirurgie, réanimation adulte ou pédiatrique,

- neurologie si l'EME a cédé, afin de réaliser un EEG et de rechercher une étiologie ;

- neurochirurgie si l'EME a cédé et s'il est révélateur d'une embarrure, tumeur, abcès, empyème postopératoire, malformations vasculaires...

– réanimation si l'EME est réfractaire, car il doit être traité par l'anesthésie générale.

Traitement de l'état de mal épileptique réfractaire (11)

Il s'agit d'un état de mal convulsif franc ou d'un état de mal non convulsif diagnostiqué par l'EEG qui persiste malgré le traitement depuis plus de 50 à 80 min [Conférence de Consensus en Réanimation et Médecine d'Urgence, 1995, voir (1) et (20)].

La démarche thérapeutique est la suivante :

– bilan : neurologique, EEG, clinique (ventilation, hémodynamique, voies d'abord...), ECG (à la recherche de troubles du rythme induits par l'EME), biologique (ionogramme calcémie, magnésémie, gaz, bilan hépatique, coagulation), dosage MAE, toxiques (cocaïne, héroïne, amphétamine, théophylline... voir tableau I) ;

– analyse des traitements utilisés et des interférences médicamenteuses ;

– traitement des facteurs secondaires de pérennisation : désordres métaboliques, hydroélectrolytique, hyperthermique, évacuation d'un empyème, lever d'une embarrure, dialyse en cas de surdosage par l'aciclovir ou le lithium, pyridoxine en cas de surdosage par l'isoniazide ;

– la correction des facteurs secondaires permet de surseoir à l'anesthésie générale ou de choisir un agent anesthésique à élimination rapide tel que le propofol ;

– préparation de l'anesthésie générale car l'apnée est la règle : respirateur en ventilation contrôlée, intubation sous curare, aspiration, oxygénothérapie au masque, ballon et valve pour insufflation manuelle, choix de l'agent : thiopental ou propofol ;

– la dose de charge du thiopental est de 7-10 mg/kg, celle du propofol de 3 mg/kg ;

– l'anesthésique général est ensuite administré en continu à la seringue électrique. La posologie quotidienne dépend des effets cliniques, électro-encéphalographiques et hémodynamiques ; il peut être nécessaire de recourir à l'administration de noradrénaline et au remplissage. Les doses quotidiennes de thiopental varient entre 3 à 5 mg/kg/h soit 6 à 8 g/j chez l'adulte le premier jour et entre 2 à 5 mg/kg/h pour le propofol soit 200 à 400 mg/h avec le Diprivan® à 2 %. Les dosages plasmatiques sont inutiles et très onéreux, l'administration sera guidée par l'EEG ou l'enregistrement d'un EEG continu avec surveillance vidéo qui permet à l'électrophysiologiste de comparer tracés et mouvements anormaux ;

– la durée du traitement est déterminée par la clinique et l'électrophysiologie, on tente d'arrêter le traitement à la 24^e ou 48^e heure. Le pronostic dépend essentiellement de la cause de l'EME et de la qualité de la prise en charge dès la première heure et non de la durée du coma barbiturique.

Traitement des états de mal épileptiques du nourrisson et de l'enfant (15, 16)

On recommande le même schéma thérapeutique que chez l'adulte : benzodiazépine + fosphénytoïne. Chez le nourrisson, la dose initiale de Diazépam (0,5 mg/kg) est injectable à l'aide d'une canule par voie rectale (IR).

Le schéma thérapeutique est le suivant :

- traitement non spécifique : PLS, liberté des voies aériennes, oxygène, pose d'une perfusion de sérum physiologique, glycémie ;
- DZM (0,5 mg/kg) IR ou IV
- + FOS IV 20 mg/kg d'E-PHT en 15 minutes.

Conclusion

L'EME doit être traité le plus rapidement possible, chez l'enfant on sait que la poursuite de la crise est un facteur favorisant d'évolution vers l'épilepsie essentielle, chez l'adulte le risque est le passage à l'état réfractaire. L'association diazépam-fosphénytoïne est efficace avec des effets secondaires modérés.

Références

1. Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence, SRLF (1995). Prise en charge de l'état de mal épileptique
2. Thomas P (1995) Classification, formes cliniques et diagnostic des états de mal épileptiques. SRLF. XIV^e Conférence de Consensus en Réanimation et Médecine d'Urgence
3. Dalby NO, Mody I (2001) The proces of epileptogenesis: a pathophysiological approach. Current opinion in Neurology 14: 187-92
4. Jordan KG (1999) Convulsive and nonconvulsive status epilepticus in the intensive care unit and emergency department. In: Critical care neurology, Miller DH, Raps EC (ed), Butterworth-Heinemann, p 121-47
5. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG *et al.* (2000) Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. Neurology 54: 340-5
6. Vespa PM, Nuwer MR, Nenov V *et al.* (1999) Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous EEG monitoring. J Neurosurg 91: 750-60
7. Young GB, Jordan KG, Doig GS (1996) An assessment of nonconvulsive seizures in ICU using continuous EEG monitoring. Neurology 47: 83-9
8. Delorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR *et al.* (1998) Persistent non convulsive status epilepticus. Epilepsia 39: 833-40
9. Vespa PM (1999) Continuous EEG monitoring in the intensive care units : early findings and clinical efficacy. J Clin Neurophysiol 16: 1-13
10. Jordan KG (1999) Continuous EEG monitoring in the neuroscience intensive care unit and emergency department. J Clin Neurophysiol 16: 14-39
11. Outin H, Lior P, DE Jonghe B, Thomas P (2002) Prise en charge des états de mal épileptiques convulsifs réfractaires en réanimation. Rev Neurol 158: 1059-68

12. Panayiotis N, Mirski V, Mirski M (2001) Seizures in the adult intensive Care Unit. *J of Neurosurg Anesth* 13: 163-75
13. Devaux B, Joly LM (2000) Épilepsie et crises d'épilepsie en milieu neurochirurgical adulte : épidémiologie et prise en charge. *Épilepsies* 12 Hors série n° 1: 7-23
14. Bruder N, Ravussin (2005) Anesthésie en neurochirurgie. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 36-613-B-10
15. Husson I, Arzimanoglou, Gressens P *et al.* (2000) Prise en charge de l'état de mal épileptique du nourrisson et de l'enfant. In: *Neuropédiatrie, collection : Progrès en Pédiatrie*, Doin éditeur, p 197-211
16. Treiman DM (2001) Therapy of status epilepticus in adults and children. *Curr Opin Neurol* 14: 203-10
17. Lemesle-Martin M (2001) Traitements antiépileptiques dans les lésions cérébrales : quelles sont les indications et les principales attitudes pratiques ? *Ann Fr Anest Réanim* 2: 21-8
18. Broglin D (1995) États de mal épileptique : bases pharmacocinétiques du traitement anti-épileptique. *Réa Urg* 4: 431-41
19. Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F, van Rijn C (2002) The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 43: 365-85
20. Baumesteir FA, Oberhoffer R, Liebhaber GM *et al.* (2004) Fatal propofol infusion syndrome in association with ketogenic diet. *Neuropediatrics* 35: 250-2
21. Haase R, Sauer H, Eichler G (2005) Lactic acidosis following short-term propofol infusion may be an early warning of propofol infusion syndrome. *J Neurosurg Anesthesiol* 17: 122-3
22. Enting D, Ligtenberg JJ, Aarts LP, Zijlstra JG (2004) Total suppression of cerebral activity by thiopental mimicking propofol infusion syndrome: a fatal common pathway? *Anest Analg* 99: 221-6
23. Culp KE, Augoustides JG, Ochroch A, Milas BL (2004) Clinical management of cardiogenic shock associated with prolonged propofol infusion. *Anest Analg* 99 : 221-6
24. Nouailhat F, Outin HD, Merrer J *et al.* (1995) Conduite à tenir devant un état de mal et des crises épileptiques en série. In: *Réanimation et Neurologie*, Ph Gajdos, L Loh (ed), Arnette Blackwell, p 73-99
25. Rusterholtz T, Outin H (2005) État de mal épileptique : quoi de neuf depuis la dernière conférence de consensus ? *Actualités en réanimation et urgences*. Elsevier SAS, p 99-117
26. Pourrat X, Serekian JM, Antier D, Grassin J (2001) L'état de mal épileptique généralisé tonico-clonique : stratégie thérapeutique. *La Presse Médicale* 30: 1031-6
27. Blune WT (2001) Current trends in electroencephalography. *Current opinion in Neurologie* 14: 187-92
28. Ragueneau JL (2001) Le diagnostic des EME par le monitoring de l'EEG en neuroréanimation. *Ann Fr Anest Réanim* 2: 14-20