

Le patient n'arrête pas de convulser: état de mal épileptique réfractaire ou super-réfractaire

Jürg Lütschg^a, Burkhard Simma^b

^a Neuropediatrics UKBB, ^b Chefarzt Kinderklinik Landeskrankenhaus Feldkirch, Österreich

En cas de crise d'une durée **supérieure à 30 minutes**, il est question d'**état de mal épileptique (EME)**. Il convient de faire la distinction entre l'EME partiel et généralisé, avec une distinction supplémentaire entre l'EME généralisé convulsif et non convulsif. A la fois chez les enfants et les adultes, l'EME réfractaire et à fortiori super-réfractaire **peut être potentiellement mortel**. Cet article offre un tour d'horizon des causes et traitements possibles de l'état de mal épileptique convulsif, ainsi que des formes réfractaires et super-réfractaires.

Définitions

On parle d'état de mal épileptique (EME) en cas de crise tonico-clonique généralisée d'une durée supérieure à 30 minutes ou en cas de crises successives sans retour à la conscience entre les crises. On parle d'EME **réfractaire** lorsque les crises durent **plus de 2 heures malgré l'administration de médicaments antiépileptiques** correctement dosés, tels que le phénobarbital, la diphénylhydantoïne ou le valproate. Si un EME réfractaire ne parvient pas à être contrôlé en l'espace de **24 heures** au moyen **d'agents anesthésiques tels que le midazolam, le thiopental/pentobarbital ou la kétamine**, on parle d'EME **super-réfractaire** [1, 2, 6].

PHENYTOINE = Rec. SODIUM

Pourquoi un état de mal épileptique peut-il devenir réfractaire?

Une cause physiopathologique réside dans la dynamique des récepteurs. Certains **récepteurs** peuvent **disparaître ou se déplacer le long de la membrane cellulaire** durant des crises prolongées. **Le nombre de récepteurs GABA (acide γ-aminobutyrique) à action inhibitrice peut alors diminuer**. Cette diminution des récepteurs GABA pourrait également être responsable de la **perte d'efficacité des médicaments GABAergiques tels que les benzodiazépines et les barbituriques**. Il est également possible que la **composition ionique** du milieu **extra-cellulaire** change avec l'augmentation de la durée de la

crise, de sorte que les **récepteurs GABA inhibiteurs** puissent devenir **excitateurs**. En parallèle, **le nombre de récepteurs du glutamate augmente**. L'hyperactivité massive du glutamate est à l'origine d'un **afflux de Ca⁺⁺**, qui déclenche une série de **processus néfastes** (fig. 1) se soldant finalement par une **apoptose ou nécrose cellulaire**. Il en résulte également une **réorganisation des réseaux neuronaux** [8].

Un autre facteur défavorable est lié à un **«épuisement» des mitochondries** et à une perturbation consécutive du métabolisme énergétique, ce qui peut également conduire à une **apoptose et nécrose cellulaire**. Afin de prévenir cette neurotoxicité, il convient **d'augmenter la dose des agents anesthésiques** jusqu'à l'apparition à l'électroencéphalogramme (EEG) d'un tracé ayant un aspect de **«burst suppression»**, indiquant une réduction du métabolisme oxydatif [8].

Enfin, **des processus inflammatoires peuvent déclencher ou entretenir l'EME**, ce qui explique également **pourquoi les corticoïdes ou d'autres médicaments anti-inflammatoires peuvent avoir un rôle à jouer dans le traitement de cette affection**.

Causes de l'état de mal épileptique réfractaire ou super-réfractaire

Dans env. **20%** des cas, un EME réfractaire survient **lorsqu'une crise épileptique prolongée est traitée trop tardivement** ou à une **posologie trop faible**. Par consé-



Jürg Lütschg

20% des EME (>30 min) évoluent en EME réfractaires (>2h)

quent, les médicaments antiépileptiques ne devraient pas être administrés à une dose inférieure à celle indiquée dans le tableau 1. Par ailleurs, différentes épilepsies symptomatiques ont tendance à évoluer en EME réfractaire. Les différentes étiologies sont résumées dans le tableau 2 [5]. Chez les nourrissons, la septicémie constitue la cause la plus fréquente. Ainsi, parallèlement à l'initiation du traitement antiépileptique, il convient de déterminer si le patient souffre d'une affection sous-jacente devant être traitée concurremment.

Traitement de l'état de mal épileptique

L'EME doit être traité le plus rapidement possible par médicaments antiépileptiques administrés par voie intraveineuse. A cet effet, le phénobarbital, la diphenylhydantoïne, le valproate de sodium et le lorazépam occupent l'avant-plan depuis de nombreuses années (tab. 1). Pour le succès du traitement, il est déterminant que ces médicaments soient administrés si possible sans délai et à une posologie suffisante. En dépit d'une

posologie adéquate, env. 20–40% des cas évoluent en EME réfractaire.

Traitement de l'état de mal épileptique réfractaire

Pour le traitement de l'EME réfractaire, les conditions suivantes doivent être remplies:

- Le patient doit être intubé et ventilé;
- une surveillance cardiovasculaire doit être mise en place;
- la surveillance EEG est incontournable pour évaluer l'action des médicaments, le but étant d'obtenir un tracé ayant un aspect de «burst suppression».

Pour le traitement, les agents anesthésiques midazolam, pentobarbital, kétamine et isoflurane sont disponibles. Le traitement par midazolam est initié avec un bolus de 0,2 mg/kg, suivi d'une perfusion continue de 0,1–0,4 mg/kg/h. Lorsque la crise cesse, cette perfusion continue doit être poursuivie durant au minimum 12 heures à une dose inchangée. Le midazolam présente l'avantage d'avoir une action cardiovasculaire relativement faible. Ce médicament permet de mettre fin à env. 75% des EME réfractaires. Le pentobarbital permet également de venir à bout d'un EME réfractaire dans env. 65% des cas (posologie: bolus initial de 2–5 mg/kg, puis 1–5 mg/kg/h). La kétamine inhibe les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et elle devrait être utilisée en cas d'efficacité insuffisante du midazolam ou du pentobarbital (posologie: bolus initial de 0,5–4,5 mg/kg, puis 4–5 mg/kg/h). Chez cinq enfants qui n'avaient pas répondu au pentobarbital et au midazolam, il a été possible de mettre fin à l'EME réfractaire au moyen de l'anesthésique isoflurane par voie inhalée (concentration en fin d'expiration: 0,5–2,25%) [2, 4, 9, 10]. Les perfusions de propofol permettent également de juguler env. 70% des EME réfractaires. Néanmoins, le propofol est proscrit pour traiter un EME réfractaire chez les enfants. En cas de perfusions prolongées de propofol à dose élevée, un syndrome de perfusion du propofol peut survenir dans env. 2% des cas (nettement plus souvent chez les enfants et avant tout chez ceux traités par régime cétogène). Ce syndrome se caractérise par une acidose métabolique sévère, une rhabdomyolyse, une hyperkaliémie, une insuffisance rénale et un collapsus cardiovasculaire. Il est associé à une issue fatale dans 20% des cas [1, 8].

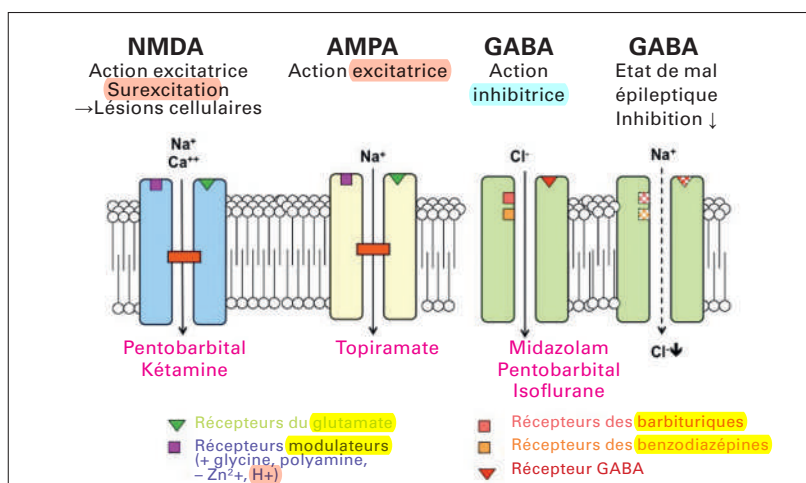


Figure 1: Impact de l'état de mal épileptique et de certains médicaments antiépileptiques sur les récepteurs. Le pentobarbital et la kétamine inhibent les récepteurs NMDA; le midazolam et le pentobarbital activent les récepteurs GABA.

Tableau 1: Traitement de l'état de mal épileptique.

Administration immédiate avant l'admission à l'hôpital:

Diazépam	<15 kg	5 mg par voie rectale
	>15 kg	10 mg par voie rectale
Hydrate de chloral		50 mg/kg par voie rectale
Lorazépam (Temesta® Expidet®)	>35 kg	1–2,5 mg dans la joue

Après l'admission à l'hôpital:

Diazépam	0,3–0,5 mg/kg i.v.
Phénobarbital	15–25 mg/kg i.v.
Diphenylhydantoïne	15–20 mg/kg i.v.
Valproate de sodium	25 mg/kg i.v. (perfusion de 3–5 mg/kg/min)
Lorazépam	0,1 mg/kg i.v. (max. 4 mg, perfusion d'au max. 2 mg/min)

Traitement de l'état de mal épileptique super-réfractaire

Si l'EME réfractaire ne parvient pas à être jugulé après un traitement de 24 heures par anesthésiques, le pa-

Tableau 2: Causes de l'état de mal épileptique réfractaire ou super-réfractaire [5].

1. Lésions cérébrales aiguës
Accident vasculaire cérébral
Infections du système nerveux central
Méningite bactérienne
Encéphalite virale
Toxoplasmose cérébrale
Tuberculose
Neurocysticercose
Cryptococcose ou autres infections fongiques
Abcès
Tumeurs intracrâniennes
Traumatisme crânio-cérébral
Encéphalopathie hypoxique-ischémique
2. Syndromes d'intoxication ou syndromes de sevrage (y compris arrêt des antiépileptiques)
3. Infections systémiques ou troubles métaboliques
Septicémie
Troubles du métabolisme du glucose
Troubles électrolytiques
4. Causes plus rares
Troubles auto-immuns (encéphalite à anticorps anti-récepteurs-NMDA, encéphalite de Hashimoto, encéphalite de Rasmussen, encéphalite limbique avec anticorps anti-récepteurs GABA _A)
Maladies mitochondriales
Maladies génétiques rares
Médicaments et toxines
5. Cryptogénique (NORSE: new onset refractory status epilepticus)

tient souffre d'un EME super-réfractaire, dont le pronostic est très défavorable avec notamment un risque de lésions cérébrales irréversibles. Le traitement devrait être non seulement symptomatique et antiépileptique, mais il devrait également dans la mesure du possible cibler la cause et les conséquences des crises. Les mesures suivantes en font partie:

- Hypothermie (température corporelle abaissée à 30–31°C);
- perfusions de magnésium allant jusqu'à 3,5 mmol;
- perfusions de pyridoxine chez les nourrissons et enfants en bas âge avec EME super-réfractaire;
- traitement immunomodulateur par méthylprednisolone à doses élevées, éventuellement associée

à des immunoglobulines intraveineuses ou à une plasmaphérèse.

Ces traitements sont avant tout indiqués en cas d'EME super-réfractaire provoqué par des anticorps dirigés contre des récepteurs (par ex. anticorps anti-récepteurs NMDA).

- Régime cétogène:

Le plus souvent, un régime avec un rapport lipides:protéines/glucides de 4:1 est recommandé, avec une éviction complète du glucose au début. Le régime est initié après un jeûne de 24 heures. La glycémie doit être contrôlée toutes les 3 heures et ne devrait pas baisser en-dessous de 2,5 mmol/L. Ce régime est contre-indiqué chez les patients présentant un déficit en pyruvate carboxylase et des troubles de la bêta-oxydation. Le mécanisme d'action n'est pas connu;

- traitements de stimulation électrique et magnétique;
- interventions neurochirurgicales d'urgence: Parmi les interventions décrites dans la littérature figurent les résections focales, les transections sous-piales, les callosotomies et les hémisphérectomies. Ces mesures sont uniquement envisageables dans les situations absolument désespérées [7, 8].

Conclusion

Un EME doit être traité sans délai par médicaments antiépileptiques administrés à dose élevée par voie intraveineuse et, en cas d'EME symptomatique, le traitement de la maladie sous-jacente doit être initié immédiatement afin d'éviter une évolution vers un EME réfractaire ou super-réfractaire. En cas d'EME réfractaire ou super-réfractaire, le succès thérapeutique dépend également de la possibilité de traiter ou non la cause de l'EME réfractaire ou super-réfractaire. Etant donné qu'une partie des patients survivent à ces états graves sans séquelles permanentes, les efforts thérapeutiques ne doivent pas être relâchés, même en cas d'EME super-réfractaire.

Disclosure statement

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts financier ou personnel en rapport avec cet article.

Références

La liste complète et numérotée des références est disponible en annexe de l'article en ligne sur www.medicalforum.ch.

Correspondance:
Prof. em. Jürg Lütschg
Neuropädiatrie UKBB
Im Kirschgarten 5
CH-4102 Binningen
[juerg.luetschg\[at\]unibas.ch](mailto:juerg.luetschg[at]unibas.ch)

Références

- 1 Abend NS und Dlugos DJ. Treatment of Refractory Status Epilepticus. Literature Review and a proposed Protocol. *Pediatr Neurol.* 2008;38:377–90.
- 2 Bleck PT: Refractory status epilepticus. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11:117–20.
- 3 Caraballo RH, Flesler S, Armeno M et al. Ketogenic diet in pediatric patients with refractory focal status epilepticus. *Epilepsy Research.* 2014;108:1912–6.
- 4 Hocker S, Wijdicks EFM, Rabinstein AA. Refractory status epilepticus: new insights in presentation, treatment and outcome. *Neurol Reseach.* 2013;35:163–8.
- 5 Hocker S, Tatum WO, La Roche S, Freeman WD. Refractory and Super-Refractory Status epilepticus – an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14:452
- 6 Owens J. Medical management of Refractory Status Epilepticus. *Semin Pediatr Neurol.* 2010;17:176–81.
- 7 Shorvon S. Super-refractory status epilepticus: An approach to therapy in this difficult clinical situation. *Epilepsia.* 2011;52 Suppl 8:53–6.
- 8 Shorvon S and Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain.* 2011;134:2802–18.
- 9 Tasker RC and Vitali SH. Continuous infusion, general anaesthesia and other intensive care treatment for uncontrolled status epilepticus. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26:682–9.
- 10 Wheless JW. Treatment of Refractory Convulsive Status Epilepticus in Children: Other Therapies. *Semin Pediatr Neurol.* 2010;17:190–4.