

Recommandations Formalisées d'Experts

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

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

SRLF - SFMU

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

en collaboration avec le GFRUP

Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques

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

(Newborns except)

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

Coordonnateur d'experts SRLF :

Hervé Outin, Service de réanimation médico-chirurgicale, Centre hospitalier (CH) intercommunal de Poissy - Saint-Germain en Laye

Coordonnateur d'experts SFMU :

Papa Gueye, SAMU, CH universitaire (CHU) de la Martinique, Fort-de-France

Organisateurs

SRLF : Vincent Peigne, service de réanimation, CH Métropole-Savoie, Chambéry

SFMU : Hugues Lefort, Structure des Urgences, Hôpital d'instruction des armées Legouest, Metz

Groupe d'experts de la SRLF :

Bernard Clair, CHU Poincaré, Paris
Sophie Demeret, CHU de la Pitié-Salpêtrière, Paris
Nicolas Engrand, Fondation Rothschild, Paris
Francesco Santoli, CH Aulnay-sous-Bois
Romain Sonnevill, CHU Bichat, Paris

Groupe d'experts de la SFMU :

Jean-Christophe Engels, Service départemental d'incendie et de secours, Haute-Savoie
Yonathan Freund, CHU de la Pitié-Salpêtrière, Paris
Marie Girot, CH régional universitaire de Lille
Luigi Titomanlio, CHU Robert Debré, Paris

Groupe d'experts du GFRUP :

Stéphane Auvin, CHU Debré, Paris
Marie-Odile Marcoux, CHU de Toulouse
Frédéric Villega, CHU de Bordeaux

Autres experts :

Vincent Alvarez, Hôpital du Valais, Sion et CH vaudois, Lausanne
Andrea Rossetti, Hôpital du Valais, Sion et CH vaudois, Lausanne
Philippe Convers, CHU de Saint-Etienne
Arielle Crespel, CHU de Montpellier
Philippe Gelisse, CHU de Montpellier
Sophie Dupont, CHU de la Pitié-Salpêtrière, Paris
Vincent Navarro, CHU de la Pitié-Salpêtrière, Paris
William Szurhaj, CHU de Lille
Pierre Thomas, CHU de Nice

Groupe de Lecture

Comité des référentiels et de l'évaluation (SRLF) : Naïke Bigé, Laetitia Bodet-Contentin, Rémi Bruyere, Henri Faure, Max Guillot, Sandrine Jean, Erwan L'Her, Eric Mariotte, Virginie Maxime, Chirine Mossadegh, Vincent Peigne, Fabienne Plouvier, Elie Zogheib

Comité des référentiels (SFMU) : Eric Cesareo, Anthony Chauvin, Pierre-Géraud Claret, Jean-Philippe Desclefs, Bénédicte Douay, Jonathan Duchenne, Aurélie Gloaguen, Philippe Le Conte, Hugues Lefort, Mikaël Martinez, Mathieu Oberlin, Djamila Rerbal, Guillaume Valdenaire, Julien Vaux, Damien Viglino, Caroline Zanker

Conseil d'Administration de la SRLF : Alain Mercat, Eric Maury, Fekri Abroug, Charles-Edouard Luyt, Alexandre Demoule, Khaldoun Kuteifan, Olfa Hamzaoui, Pierre-Marie Bertrand, Stéphane Dager, Philippe Guiot, Christophe Guitton, Bruno Mégarbane, Nicolas Terzi, Sabine Valera

Conseil d'Administration de la SFMU : Agnès Ricard-Hibon, Karim Tazarourte, Thibaut Desmettre, Muriel Vergne, Mathias Wargon, Gilles Viudes, Frédéric Adnet, Frédéric Berthier, Olivier Ganansia, Patrick Plaisance, Gilles Potel, Jean-Pierre Tourtier

Texte validé par le Conseil d'Administration de la SRLF et de la SFMU le 13/06/2018

Résumé

L'incidence des états de mal épileptiques (EME), difficile à estimer, serait de l'ordre de 6 à 40 nouveaux patients pour 100 000 individus par an. L'EME tonico-clonique généralisé (EMETCG) en est l'expression la plus connue et la plus spectaculaire. Les EME se présentent aussi sous des aspects moins inquiétants (EME partiels moteurs, etc.), ou trompeurs, sans manifestations cliniques convulsives (aphasiques, visuels, etc.). Ils peuvent encore être méconnus (coma lié à un EME larvé après un EMETCG, aspect confusionnel des EME non convulsifs, etc.) ou découverts fortuitement sur des tracés EEG effectués chez des patients comateux. Les recommandations établies en 2008 avaient été élaborées dans une double perspective scientifique et pragmatique avec le soutien d'autres sociétés savantes et le concours de praticiens issus d'horizons très divers. Dix ans après, la Société de réanimation de langue française et la Société française de médecine d'urgence ont décidé d'élaborer de nouvelles recommandations avec l'ambition de répondre le plus possible aux nombreuses questions pratiques que soulèvent les EME. Le praticien exerçant en préhospitalier ou en hospitalier devra se fonder sur une analyse soigneuse des données cliniques (et parfois EEG) visant à préciser la nature réellement épileptique des manifestations cliniques, le type de l'EME et son étiologie. Il devra aussi lutter d'emblée contre les facteurs d'agression cérébrale puis utiliser les différents médicaments antiépileptiques selon des protocoles gradués, personnalisés, modulés selon le type d'EME, son étiologie et en tenant compte de sa gravité potentielle.

Les recommandations avec le niveau de preuve le plus fort ne concernent que l'EMETCG : l'usage des benzodiazépines en première ligne (clonazépam en intraveineux direct ou midazolam en intramusculaire) est recommandé, répété cinq minutes après la première injection (à l'exception du midazolam) en cas de persistance clinique. En cas de persistance cinq minutes après cette seconde injection, il est proposé d'administrer la seconde ligne thérapeutique : valproate de sodium, (fos-)phénytoïne, phénobarbital ou lévétiracétam. La persistance avérée de convulsions 30 minutes après le début de l'administration du traitement de deuxième ligne signe l'EMETCG réfractaire. Il est alors proposé de recourir à un coma thérapeutique au moyen d'un agent anesthésique intraveineux de type midazolam ou propofol. Des recommandations spécifiques à l'enfant et aux autres EME sont aussi énoncées.

Introduction

L'incidence des états de mal épileptiques (EME), difficile à estimer (diversité des populations étudiées, définitions variables, type d'EME), serait de l'ordre de 6 à 40 nouveaux patients pour 100 000 individus par an [1]. L'EME tonico-clonique généralisé (EMETCG) en est l'expression la plus connue et la plus spectaculaire. Les EME se présentent aussi sous des aspects moins inquiétants (EME partiels moteurs, etc.), ou peu évocateurs et donc méconnus, par exemple s'ils ne sont pas accompagnés de manifestations cliniques convulsives (aphasie, hallucinations visuelles, confusion etc.). Un EME peut encore être découvert sur un EEG effectué au décours d'un EMETCG qui reste comateux, ou fortuitement sur un tracé EEG effectué chez un patient présentant un coma non précédé de manifestations convulsives.

Émaillant volontiers le cours d'une maladie épileptique connue, les EME peuvent aussi être inauguraux, soit le plus souvent dans le cadre d'une atteinte structurelle ou fonctionnelle cérébrale aiguë, soit en tant que première manifestation d'une maladie épileptique en particulier consécutive à des séquelles de lésions anciennes (traumatiques, vasculaires, etc.).

Le but de l'élaboration de recommandations est d'améliorer le pronostic des malades atteints d'EME en intervenant sur les facteurs éventuellement maîtrisables qui le déterminent. Il est très important de souligner d'emblée que le pronostic vital et fonctionnel du patient (séquelles cognitives et épilepsie notamment) est avant tout déterminé par celui de l'étiologie de l'EME. Celle-ci peut gêner le contrôle symptomatique de l'EME si elle n'est pas rapidement et aisément accessible à un traitement et, par ailleurs, toute cause structurelle aiguë a son génie évolutif propre. Identifier et traiter chaque fois que possible la ou les causes d'un EME est donc urgent et primordial. On comprend donc que la part de ce qui, dans le pronostic, est clairement attribuable à l'activité épileptique elle-même est bien difficile à cerner. De nombreux autres facteurs, dont il est malaisé d'apprécier l'importance relative, peuvent aussi influencer sur le pronostic :

- 1) Présentation clinique de l'EME avec ou sans trouble de la vigilance ;
- 2) Durée : l'EME est d'autant plus difficile à contrôler au fur et à mesure que le temps s'écoule ;
- 3) Caractère réfractaire ou non de l'EME ;
- 4) Age, comorbidités ;
- 5) Non-respect de la prise en charge à ce jour considérée comme optimale : précipitation, non prise en considération de la graduation de l'introduction des antiépileptiques, de leurs posologies et de leurs contre-indications, recours inadapté à un coma thérapeutique, contrôle imprécis des divers facteurs d'agression cérébrale actuellement répertoriés,

traitement inapproprié et excessif de tracés électroencéphalographiques (EEG) interprétés à tort comme des EME ou *a contrario* non prise en compte d'un EME sur l'EEG, enquête étiologique superficielle, non recours à l'avis de médecins habitués à la prise en charge de l'EME surtout s'il est super-réfractaire ;

6) Effets secondaires éventuels des antiépileptiques et des agents anesthésiques ;

7) Complications inhérentes à la réanimation, telles celles consécutives au recours à la ventilation mécanique ou à la survenue de sepsis [2,3].

Parmi les facteurs éventuellement maîtrisables cités dans la liste ci-dessus, certains peuvent avoir un impact d'autant plus péjoratif qu'il existe une agression cérébrale aiguë structurelle sous-jacente.

Des recommandations principalement fondées sur des avis formalisés d'experts ont été établies en 2008 sous l'égide de la Société de réanimation de langue française (SRLF) [4]. Elles avaient été élaborées dans une double perspective scientifique et pragmatique avec le soutien d'autres sociétés savantes et le concours de praticiens issus d'horizons très divers et d'équipes médicales tant préhospitalières qu'hospitalières.

Le temps est venu d'actualiser ces recommandations [5] afin d'en renforcer le caractère pratique et d'y inclure :

1) Les résultats d'essais thérapeutiques plus récents ;

2) Les nouvelles molécules antiépileptiques disponibles, même si elles n'ont pas encore fait l'objet d'études prospectives ;

3) Les recommandations publiées depuis et les prises de position de sociétés savantes concernant notamment de nouvelles définitions de l'EME ;

4) L'intérêt de favoriser des filières de soins spécialisées dans la prise en charge de certains états de mal ;

5) La place de certaines modalités thérapeutiques : coma thérapeutique et traitements immunomodulateurs.

Ces nouvelles recommandations devraient permettre une meilleure prise en charge de chaque patient atteint d'EME par tous les praticiens confrontés à l'urgence ou exerçant en réanimation selon des protocoles gradués et personnalisés, modulés selon le type d'EME, son étiologie et sa gravité potentielle.

Méthode

Ces recommandations sont le résultat du travail d'un groupe d'experts réunis par la SRLF et la Société française de médecine d'urgence (SFMU) avec la collaboration du Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques (GFRUP). Dans un premier temps, le comité d'organisation a défini, avec les coordonnateurs d'experts, les questions à traiter et a

désigné les experts en charge de chacune d'entre elles. Les questions ont été formulées avec un format PICO (*Patients Intervention Comparaison Outcome*). L'analyse de la littérature et la formulation des recommandations ont ensuite été conduites avec la méthodologie GRADE (*Grade of Recommendation Assessment, Development and Evaluation*). Un niveau de preuve devait être défini pour chacune des références en fonction du type de l'étude. Ce niveau de preuve pouvait être réévalué en tenant compte de la qualité méthodologique de l'étude. Les références retrouvées dans la littérature scientifique communes à chaque critère de jugement étaient alors regroupées. Un niveau global de preuve était déterminé pour chaque critère de jugement en tenant compte des niveaux de preuve de chacune des références, de la cohérence des résultats entre les différentes études, du caractère direct ou non des preuves, de l'analyse de coût, etc. Un niveau global de preuve « fort » permettait de formuler une recommandation forte : il faut faire, ne pas faire, etc. (GRADE 1+ ou 1-). Un niveau global de preuve « modéré », « faible » ou « très faible » aboutissait à l'écriture d'une recommandation optionnelle : il faut probablement faire ou probablement ne pas faire, etc. (GRADE 2+ ou 2-). Lorsque la littérature était inexistante, la question pouvait faire l'objet d'une recommandation sous la forme d'un avis d'expert. Les propositions de recommandations étaient présentées et discutées une à une. Le but n'était pas d'aboutir obligatoirement à un avis unique et convergent des experts sur l'ensemble des propositions, mais de dégager les points de concordance et les points de discordance ou d'indécision, évitant les biais d'une méthodologie Delphi en permettant un positionnement du lecteur plus large, critique et prospectif sur le sujet de cette RFE. Chaque recommandation était alors évaluée par chacun des experts et soumise à leurs cotations individuelles à l'aide d'une échelle allant de 1 (désaccord complet) à 9 (accord complet). La cotation collective était établie selon une méthodologie GRADE grid. Pour délivrer une recommandation sur un critère, au moins 50% des experts devaient exprimer une opinion qui allait globalement dans la même direction, tandis que moins de 20% d'entre eux exprimaient une opinion contraire. Pour qu'une recommandation soit forte, au moins 70% des participants devaient avoir une opinion qui allait globalement dans la même direction. En l'absence d'accord fort, les recommandations étaient reformulées et, de nouveau, soumises à cotation dans l'objectif d'obtenir un meilleur consensus.

Résultats - champs des recommandations

Les différents aspects de la prise en charge des EME ont été analysés dans quatre champs distincts : le diagnostic positif, le diagnostic étiologique, la conduite à tenir devant un EME tonico-clonique généralisé (EMETCG) et la conduite à tenir devant les autres EME. Après synthèse du travail des experts et application de la méthode GRADE,

96 recommandations ont été formalisées : 3 ont un niveau de preuve élevé (Grade 1+ ou 1-), 4 un niveau de preuve faible (Grade 2+ ou 2-), 89 ne pouvaient se voir appliquer la méthode GRADE, ces dernières correspondent alors à un avis d'experts. La totalité des recommandations a été ensuite soumise au groupe d'experts pour une cotation avec la méthode GRADE grid. Après deux tours de cotations et divers amendements, un accord fort a été obtenu pour l'ensemble des recommandations (n = 96).

1. Diagnostic positif des états de mal épileptiques (EME)

R1.1 Les EME peuvent être classés (Tableau 1) selon deux critères cliniques :

1. prédominance ou non de manifestations motrices
2. altération ou non de la conscience

(Avis d'experts) Accord FORT

R1.2 L'EMETCG est défini de façon opérationnelle par une crise généralisée dont les manifestations motrices se prolongent au-delà de cinq minutes ou par des crises (≥ 2) qui se répètent à des intervalles brefs sans reprise de conscience intercritique (non réponse à des ordres simples).

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : L'EME était classiquement défini comme une crise épileptique se prolongeant au-delà de 30 minutes ou se répétant sur 30 minutes à des intervalles brefs sans reprise de conscience entre les crises [6]. Une définition opérationnelle réduisant le délai à cinq minutes avait été proposée pour l'EMETCG [4,7,8]. En 2015, la Ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE) a proposé une nouvelle définition des EME en s'axant sur la durée de la crise :

- Une durée T1 à partir de laquelle on définit l'EME et initie le traitement (variable selon le type de crises mais toujours de cinq minutes pour les EMETCG)
- Une durée T2 à partir de laquelle on peut redouter des séquelles à long terme sur la foi de modèles animaux et d'études de recherche clinique.

A noter qu'un EMETCG peut être généralisé d'emblée ou secondairement (cliniquement ou sur l'EEG), et donc précédé de divers types de crises, notamment focales motrices.

Tableau 1 : Classification simplifiée des états de mal

	Difficulté diagnostique	Gravité
Etat de mal épileptique (EME) avec symptômes moteurs prédominants		
Tonico-clonique généralisé (TCG) d'emblée	+/-	+++
Tonico-clonique secondairement généralisé	+/-	+++
Focal moteur : EME partiel somato-moteur ou épilepsie partielle continue	-	-
Myoclonique avec ou sans coma	+/-	-
Tonique	+/-	+
EME sans symptômes moteurs prédominants		
Avec coma*	+++	+++
EME absence	++	-
EME focal sans confusion	+++	-
EME focal à expression confusionnelle	+++	++

*dans les suites d'un EMETCG (EME larvé) ou aspect sur l'EEG d'EME chez un sujet comateux

R1.3 L'EMETCG doit être distingué des crises TCG en série entre lesquelles on constate une reprise de conscience, définie comme la capacité à répondre à des ordres simples. Cette situation constitue une menace d'EMETCG.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : Même si des études ont montré que les patients épileptiques présentant des crises en série étaient plus à risque de développer un EME [9], c'est l'absence de récupération de la conscience entre des crises se répétant qui équivaut en définition à une crise prolongée et permet de poser le diagnostic d'EME avéré. Cela permet notamment de ne pas poser de diagnostic d'EME sur des troubles confusionnels post-critiques.

R1.4 Les EME focaux (moteurs ou non) avec troubles de conscience sont définis de façon opérationnelle par une crise qui se prolonge au-delà de 10 minutes ou par des crises qui se répètent (≥ 2) à des intervalles brefs sans reprise de conscience intercritique.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : Les aspects cliniques de certains EME complexes partiels (EMECP) sont à noter : EMECP temporaires où les patients apparaissent anxieux, irritables, suspicieux voire agressifs avec des automatismes simples et les EMECP frontaux où les patients se présentent comme indifférents, mutiques ou au contraire écholaliques souriants avec des automatismes complexes [10].

R1.5 Les EME focaux (moteurs ou non) sans altération de conscience peuvent être définis comme une crise qui se prolonge au-delà de 10 à 15 minutes.

(Avis d'experts) Accord FORT

R1.6 Un EME absence se définit de façon opérationnelle par une crise qui se prolonge au-delà de 10 à 15 minutes.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : L'état d'absence comporte une rupture de contact fluctuante au premier plan pouvant s'accompagner de quelques myoclonies, d'automatismes ou de brefs épisodes de révulsion oculaire, caractérisé sur l'EEG par des anomalies généralisées. Il s'agit souvent de patients avec épilepsie généralisée idiopathique, en particulier épilepsie absence de l'adolescent et épilepsie myoclonique juvénile. Il peut s'agir de patients présentant une encéphalopathie épileptique (Lennox-Gastaut). Ce tableau est par contre exceptionnel dans l'épilepsie absence de l'enfant.

Un état d'absence peut aussi s'observer *de novo* chez des patients âgés non épileptiques, souvent lors d'un sevrage en benzodiazépines. Cet épisode se termine volontiers par une crise convulsive généralisée.

R1.7 Les EME myocloniques, cloniques et toniques, souvent récidivants, constatés la plupart du temps dans le cadre d'encéphalopathies épileptiques ayant débuté dans l'enfance, peuvent être définis comme une crise qui se prolonge au-delà de 10 à 15 minutes.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : Ces EME myocloniques doivent être traités dans ce cadre de façon active mais prudente en limitant autant que possible l'escalade thérapeutique.

R1.8 L'EME réfractaire est défini par la persistance de l'EME clinique ou électrique malgré deux lignes thérapeutiques différentes et bien conduites de médicaments antiépileptiques recommandés (posologies optimales et délais d'action).

(Avis d'experts) Accord FORT

R1.9 Dans le cadre de l'EMETCG, la persistance isolée d'un coma ou de crises avec reprise de conscience après deux lignes de traitement ne suffit pas au diagnostic d'EME réfractaire.

(Avis d'experts) Accord FORT

R1.10 Le caractère réfractaire de l'EMETCG ne se définit en aucune façon par le recours à des agents anesthésiques prescrits :

- 1. dans le cadre d'une intubation pour détresse respiratoire**
- 2. en raison de la cause du coma (traumatisme crânien grave, etc.)**
- 3. pour faciliter le transport en extrahospitalier**

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : L'EME réfractaire est défini par l'échec de la première ligne de traitement antiépileptique (benzodiazépines dans la majorité des cas) et de la seconde ligne de traitement antiépileptique (phénytoïne, phénobarbital ou valproate de sodium dans le cadre des EMETCG [11,12]. Le diagnostic d'EMETCG implique généralement le recours à une anesthésie générale et donc requiert un fort degré de certitude : écarter notamment les encéphalopathies accompagnées de myoclonies, des crises psychogènes (naguère appelées pseudo-EME), un trouble de conscience d'autre cause, etc.

R1.11 L'EMETCG super-réfractaire est défini par un EME persistant ou récidivant après 24 heures d'un coma thérapeutique bien conduit.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : L'EME super-réfractaire est défini classiquement par la résistance à trois lignes différentes et bien conduites des médicaments antiépileptiques recommandés (posologies optimales et délais d'action). Dans le cadre des EMETCG, il est établi que la troisième ligne de traitement est l'anesthésie générale d'où la définition proposée par Shorvon et Ferlisi [13] d'EME super-réfractaire comme la persistance ou la récurrence de l'EME dans les 24 heures ou plus après anesthésie générale.

R1.12 L'EMETCG larvé, rare, est l'expression clinique très tardive d'un EMETCG non ou insuffisamment traité. Son diagnostic repose sur l'EEG.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : Le tableau réalisé est celui d'un coma persistant accompagné de manifestations motrices discrètes qui s'atténuent pour disparaître au fil des heures : clonies des extrémités (pouces, orteils), myoclonies palpébrales, ouverture des yeux sans reprise de conscience avec brefs épisodes de révulsion oculaire. Filmer ces manifestations est très souhaitable.

R1.13 Un aspect EEG d'EME peut se rencontrer chez un patient dans le coma dans des contextes cliniques divers dont l'analyse doit être rigoureuse car impliquant des prises en charge parfois très différentes en particulier en ce qui concerne l'opportunité et l'intensité du traitement.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : On peut individualiser les quatre circonstances suivantes : 1) Patient comateux sans manifestations convulsives au décours d'un EMETCG correctement pris en charge, situation la plus fréquente ; 2) Cadre rare et bien particulier de l'EMETCG larvé, 3) EEG demandé devant un coma dont l'évolution est émaillée de symptômes principalement moteurs plus ou moins évocateurs de crises (filmer) : une encéphalopathie métabolique ou toxique devra être éliminée 4) Enfin patient comateux sans aucune manifestation évocatrice d'épilepsie chez lequel un EEG a été demandé : on parlera alors, après avoir ici encore écarté toute encéphalopathie, d'aspect EEG d'EME associé à un coma.

2. Diagnostic étiologique

R2.1 La cause de l'EME doit être identifiée et si elle est curable, traitée le plus tôt possible dans l'espoir de faciliter le contrôle de l'EME et le cas échéant d'améliorer le pronostic du patient.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : En considérant tous les facteurs pronostiques connus, y compris l'adéquation du traitement antiépileptique, il a été montré que l'étiologie rend compte de près de 80% de la mortalité des patients atteints d'EME [14]. Les nombreuses étiologies (Tableau 2) pouvant induire un EME exposent aux conséquences pronostiques qui leurs sont propres. Il a été par ailleurs montré que 45% des EME nécessitent un traitement spécifique sur l'étiologie, en plus de l'arrêt des crises et du traitement symptomatique général [15]. On comprend que tout retard à la mise en œuvre d'un éventuel traitement est susceptible d'aggraver le pronostic. De plus une identification rapide et précise de la cause de l'EME permet parfois de cibler le traitement antiépileptique. Au vu de tous ces éléments, Il apparaît donc primordial d'identifier rapidement l'étiologie de l'EME. Il faut souligner que le bilan nécessaire doit parfois être très approfondi, notamment dans les EME survenant chez les patients n'ayant jamais souffert d'épilepsie ou EME « *de novo* » [16]. De plus, certains arguments suggèrent que la persistance de l'EME est susceptible d'aggraver les lésions induites par sa cause [17].

R2.2 L'enquête étiologique est guidée par l'anamnèse, l'existence ou non d'antécédents d'épilepsie, le caractère focal ou généralisé (d'emblée ou secondairement) des crises, l'examen clinique complet en particulier neurologique, des examens biologiques, l'EEG, l'imagerie et éventuellement une ponction lombaire (PL). Un EME peut répondre à plusieurs étiologies.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : Environ la moitié des EME surviennent chez des patients souffrant d'épilepsie et une autre moitié des EME sont inauguraux et dits « *de novo* » [15]. Il est tout d'abord important de savoir si le patient a déjà souffert de crises d'épilepsie ou non. L'anamnèse doit être précise du fait de la très grande diversité des étiologies (Cf. infra et Tableau 2). Un examen neurologique complet est essentiel. Des anomalies focales peuvent par exemple orienter vers une lésion structurelle cérébrale. Les signes vitaux et un examen général et notamment cutané peuvent être informatifs en révélant des signes indirects d'intoxication médicamenteuse, des points de ponction veineuse (toxiques) ou un purpura.

R2.3 En cas d'EME survenant chez un patient souffrant d'épilepsie, et en dehors d'une suspicion de pathologie cérébrale aiguë surajoutée, les étiologies principales à évoquer systématiquement sont :

1. l'arrêt ou l'inadaptation du traitement de fond
2. un trouble métabolique aigu
3. une infection hors système nerveux central (SNC)
4. un sevrage ou une intoxication émolique ou par psychotropes
5. une intoxication aiguë par des médicaments ou substances épileptogènes
6. une évolution de l'éventuelle pathologie sous-jacente (Tableau 2)

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : Chez un patient souffrant d'épilepsie, et en dehors d'une suspicion de pathologie cérébrale aiguë évidente (accident vasculaire cérébral ou AVC, tumeur cérébrale, traumatisme crânien, infection du SNC), il est tout d'abord indispensable de se renseigner auprès d'un proche sur la compliance médicamenteuse, car la non-adhérence thérapeutique reste une des causes les plus fréquentes d'EME [1,15,18,19 (Tableau 2)]. L'arrêt ou le début d'autres médicaments ou la prise de toxiques peuvent également faciliter des crises et déclencher un EME [20]. De même, les autres facteurs pouvant précipiter des crises d'épilepsie dans le cadre d'une épilepsie connue devraient être recherchés: privation de sommeil, stress intense, alcool, sevrage en benzodiazépine, fièvre, infection hors du SNC, autres médicaments, prise de toxiques (involontaire ou volontaire), troubles métaboliques aigus (hypoglycémie, hyponatrémie) [21,22]. Chez les patients suivis pour pathologie cérébrale chronique (tumeur du SNC par exemple), une évolution de la pathologie sous-jacente doit aussi être recherchée. Environ 5% des EME restent sans cause identifiée malgré un bilan approfondi.

Tableau 2 : Etiologies les plus fréquentes des états de mal épileptique (EME) de l'adulte [1,15,19,23,24]

EME chez patient connu pour épilepsie	%	EME de novo	%
Lien avec médication (non-adhérence, iatrogénie, etc.)	16-35%	Maladie cérébrovasculaire (séquelle ou aiguë)	32%
Epilepsie connue sans facteur provoquant	15%	Tumeur cérébrale (incluant changement aigu, saignement par exemple)	3-18% (5%)
Sevrage alcool / Benzodiazépine (BZD)	5-20%	Intoxication (volontaire/accident)	5-20%
Tumeur cérébrale	14%	Origine inconnue	5-10%
Maladie cérébrovasculaire (séquelle ou aiguë)	8-14%	Sevrage alcool/BZD	6-10%
Toxique ou métabolique	4-15%	Toxique ou métabolique	6-10%
Infection hors du SNC	5-7%	Infection du SNC	5-9%
Séquelle de traumatisme crânien	5%	Traumatisme crânien aigu	7%
Infection du SNC	3%	Maladie inflammatoire (y compris auto-immunes)	6%
		Origine indéterminée	5%
		Infection hors du SNC	2%
		Maladies neurodégénératives	2%

R2.4 Chez l'enfant et l'adolescent, un sevrage ou une intoxication alcoolique ou aux psychotropes sont exceptionnels. Un épisode infectieux, en particulier fébrile, peut entraîner chez ces patients souffrant d'épilepsie des crises plus longues qu'habituellement et dans de rares cas un véritable EME.

(Avis d'experts) Accord FORT

R2.5 En cas d'EME inaugural ou de novo, avec ou sans atteinte cérébrale préexistante connue, il faut éliminer une atteinte cérébrale structurelle aiguë évolutive curable vasculaire, infectieuse, traumatique, tumorale, inflammatoire, sans omettre de rechercher et traiter une cause métabolique, toxique ou médicamenteuse (Tableau 2).

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : Environ la moitié des EME sont inauguraux ou *de novo* [25]. Dans ce cas, il convient d'éliminer en urgence une pathologie cérébrale aiguë, à plus forte raison s'il existe d'autres arguments tels la présence de signes neurologiques focaux, d'anomalies pupillaires ou d'un **syndrome méningé**. Les pathologies les plus fréquemment en cause sont (Tableau 2) les accidents vasculaires cérébraux (accident ischémique ou hémorragique, hémorragie sous-arachnoïdienne, thrombophlébite cérébrale), les traumatismes crâniens, les infections du SNC (méningites bactérienne, encéphalite, abcès cérébraux) et les tumeurs cérébrales avec ou sans évolution récente (Tableau 2). En l'absence de pathologie cérébrale structurelle après réalisation d'une **imagerie cérébrale** et d'une **ponction lombaire**, les causes métaboliques, toxiques doivent être systématiquement évoquées.

Certaines étiologies requièrent un traitement spécifique. Au cours des infections du SNC, un EME est noté dans 10-20% des cas à la phase aiguë : dans les encéphalites aiguës, la prévalence d'un EME à la phase aiguë est estimée à 20% des cas, et semble particulièrement élevée au cours des **encéphalites virales** et dysimmunitaires [26]. La présence d'un EME réfractaire est un facteur pronostique indépendant de mortalité. Un EME est présent dans 15% des **méningites bactériennes** à la phase aiguë [27], associé à une surmortalité hospitalière. La prévalence des EME au cours des **thromboses veineuses cérébrales** est d'environ 10% [28]. Au cours du syndrome d'**encéphalopathie postérieure réversible (PRES)**, un EME est noté dans 5-15% des cas [29]. La prévalence des EME au cours des traumatismes crâniens et des pathologies cérébrovasculaires ischémiques et hémorragiques semble beaucoup plus rare, estimée à moins de 1%, mais est associée à une morbi-mortalité significative. Toutefois, les traumatismes crâniens et les maladies cérébrovasculaires sont très fréquents. Les EME secondaires à ces pathologies sont donc régulièrement rencontrées en neuroréanimation [30–32]. Environ 5% des EME restent sans cause identifiée.

R2.6 Chez l'enfant, un EME inaugural peut être observé dans le cas de convulsions fébriles se prolongeant suffisamment pour évoluer vers un EME.

(Avis d'experts) Accord FORT

R2.7 Les examens biologiques suivants, dans le strict cadre du bilan étiologique, doivent être obtenus dès que possible : glycémie, natrémie, calcémie ionisée ou totale, magnésémie, dosage des antiépileptiques. Selon le contexte, d'autres dosages et une PL peuvent être indiqués.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : Plusieurs paramètres biologiques peuvent être responsables de manifestations épileptiques notamment des perturbations de la glycémie et des désordres électrolytiques [33]. Certaines de ces perturbations nécessitant une prise en charge spécifique [34] ; un dosage du glucose, du sodium, du calcium et du magnésium est utile. La non-adhérence au traitement antiépileptique éventuel étant une cause fréquente d'EME, un taux sérique du médicament pris par le patient est informatif. Une formule sanguine, la mesure des marqueurs inflammatoires (CRP, procalcitonine) permettent d'évaluer la présence ou l'absence d'un état infectieux associé.

R2.8 En cas d'EME inaugural la réalisation en urgence d'une imagerie cérébrale (imagerie par résonance magnétique ou IRM, à défaut scanner sans et avec injection et comportant des séquences veineuses), dès que l'état du patient est stabilisé, est presque toujours nécessaire, et indispensable si une PL est indiquée.

(Avis d'experts) Accord FORT

R2.9 Chez le patient souffrant d'épilepsie les indications d'une imagerie en urgence sont larges : traumatisme crânien, premier épisode d'EMETCG, pathologie cérébrale connue susceptible de s'être modifiée, troubles de vigilance, confusion ou céphalées, syndrome méningé, modifications de l'examen neurologique (déficit récent, etc.), état fébrile inexpliqué, antécédents néoplasiques, terrain immunodéprimé, etc.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : La responsabilité d'une pathologie cérébrale aiguë dans l'EME inaugural est suffisamment fréquente pour justifier le recours systématique à l'imagerie cérébrale dans le bilan étiologique initial. Un début partiel, des signes cliniques ou EEG focalisés, une confusion ou des céphalées persistantes, un syndrome méningé, une fièvre, un traumatisme crânien, des antécédents tumoraux ou néoplasiques, un terrain immunodéprimé l'imposent.

Il en est de même chez un patient connu pour une épilepsie, dans certaines circonstances (état fébrile inexpliqué, traumatisme crânien, nouvelle anomalie de l'examen clinique, pathologie cérébrale connue susceptible de s'être modifiée).

L'IRM doit être privilégiée chaque fois que possible car elle est plus sensible pour établir le diagnostic de certaines étiologies citées ci-dessus [35]. Par ailleurs, dans certains cas, elle peut apporter des éléments physiopathologiques tels que la mise en évidence d'une souffrance neuronale per- ou postcritique [36]. Il s'agit alors le plus souvent d'hyper-signaux corticaux unilatéraux (notamment de l'hippocampe), de la substance blanche adjacente, des ganglions de la base, du thalamus (pulvinar), du corps calleux et du cervelet, visibles en pondération T2 ou Flair, témoignant d'un œdème vasogénique et parfois cytotoxique [37].

Ces anomalies ne sont pas toujours réversibles. Bien qu'elles soient classiques, leur prévalence n'est pas connue dans des études prospectives ; il en est de même de leur valeur pronostique. Si un scanner est réalisé, il doit être, s'il n'y a pas de contre-indication, injecté afin de visualiser les artères ou les sinus et veines cérébrales si le contexte l'impose.

R2.10 L'imagerie peut cependant être différée voire jugée non nécessaire si l'état clinique est strictement revenu à l'état antérieur, si le diagnostic étiologique ne fait aucun doute (ie. cause métabolique indiscutable et EME d'emblée généralisé), si la cause déclenchante de l'EME est claire chez un patient souffrant d'épilepsie, si les données de l'imagerie n'ont aucune incidence thérapeutique.

(Avis d'experts) Accord FORT

R2.11 En cas de forte présomption de méningo-encéphalite ou de méningite infectieuse un traitement anti-infectieux probabiliste est immédiatement mis en route. Une PL sera réalisée en urgence, après l'imagerie et en l'absence d'autre contre-indication, chez tous les patients suspects d'infection du SNC ou immunodéprimés.

(Avis d'experts) Accord FORT

R2.12 Une PL doit être effectuée si aucune étiologie de l'EME n'est clairement identifiée après une première évaluation (clinique, biologie et imagerie). La PL doit être répétée en cas de :

- 1. Encéphalite suspectée, le LCR pouvant être normal à la phase très précoce**
- 2. Pléiocytose isolée modérée (< 25 éléments.µL⁻¹) constatée sur la première PL**
- 3. Recherche étiologique : auto-immune, néoplasique, etc.**

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : Les infections du SNC expliquent 3 à 6% des EME *de novo* [25]. Leur prise en charge thérapeutique est une urgence justifiant la réalisation d'une PL dans la prise en charge initiale au moindre doute diagnostique. Les pathologies dysimmunitaires ou paranéoplasiques représentent un pourcentage plus confidentiel de causes d'EME [23], mais doivent néanmoins être rapidement évoquées lorsque le bilan initial reste non contributif [38].

L'interprétation des résultats cytologiques et biologiques de l'analyse du LCR peut être sujette à débat, notamment en présence d'une pléiocytose modérée. En effet, des modifications cytologiques (pléiocytose) et biologiques (augmentation de la concentration du lactate et du quotient albumine LCR/sérum) du LCR sont parfois décrites en phase post critique en l'absence de toute pathologie infectieuse ou vasculaire. Néanmoins, cette pléiocytose reste alors modérée (< 25 éléments.µL⁻¹), peu fréquente (6% des patients), précoce (< 24 heures), elle n'est influencée ni par la durée ni par le type de crise. Son interprétation doit de toute façon rester prudente pour ne pas méconnaître une infection débutante [39].

A contrario, l'absence d'anomalies du LCR, *a fortiori* lorsque la PL a été réalisée précocement, n'exclut pas formellement une encéphalite infectieuse (HSV-1 par exemple) [40], notamment chez l'immunodéprimé, ou d'autres causes (néoplasique, paranéoplasique, dysimmunitaire) [41,42].

R2.13 Devant un EME réfractaire et *a fortiori* super-réfractaire inaugural « de novo » qui reste inexpliqué un bilan approfondi sera réalisé très rapidement, à la recherche notamment d'une cause dysimmunitaire, paranéoplasique ou non, ou infectieuse (Tableau 3).

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : Dans le cas d'un état de mal réfractaire inaugural ou *de novo* sans étiologie clairement identifiée d'emblée, un bilan approfondi (Tableau 3) est nécessaire. Plus de 180 étiologies différentes ont été décrites [43]. L'entité « NORSE » pour *New Onset Refractory Status Epilepticus* définit un EME *de novo* réfractaire et sans diagnostic étiologique 48 heures après l'admission [38]. Sur 130 cas collectés rétrospectivement, une étiologie est finalement retrouvée dans 48% des cas, une bonne moitié restant cryptogénique [38]. Les étiologies les plus fréquemment rencontrées sont les pathologies auto-immunes non paranéoplasiques (19%) (encéphalites auto-immunes à anticorps anti-NMDA-R, anti-VGKC complex, anti-GAD65), des cas de SREAT (steroid responsive encephalopathy associated with autoimmun thyroiditis) et un cas de neuro lupus.

Le deuxième groupe (18%) représente les pathologies auto-immunes paranéoplasiques associées à différents auto-anticorps synaptiques ou intra-neuronaux. Il est important de noter que certaines analyses effectuées habituellement dans le sang doivent impérativement être réalisées dans le LCR également. En effet, en cas d'encéphalites auto-immunes notamment, les anticorps peuvent ne se trouver qu'exclusivement dans le LCR. Cette proportion va jusqu'à 13% dans l'encéphalite à anticorps anti-NMDAR [44] par exemple. Dans une minorité de cas (8%) une cause infectieuse est découverte : EBV, VZV, CMV, West Nile Virus, *Mycoplasma pneumoniae*, Syphilis, Toxoplasmose. A noter que cette étude collige des patients provenant de centres nord américains. Le West Nile virus a donc peu de pertinence en France/Suisse/Belgique. Par contre le virus de l'encéphalite à tique verno-estivale peut être responsable d'EME en Europe [45,46].

Certaines mitochondriopathies, notamment MELAS, MERRF ou POLG1 peuvent se manifester initialement par un état de mal « *de novo* », surtout chez l'enfant [47,48], mais également chez l'adulte [49]. La maladie cœliaque, la porphyrie, les métaux lourds, divers désordres métaboliques sont également à rechercher systématiquement pour certains auteurs (acides gras à très longue chaîne, screening des maladies lysosomiales, acides aminés sanguins et urinaires) [50].

R2.14 Devant la diversité des étiologies des EME, dont un certain nombre doivent être identifiées et traitées le plus tôt possible, le recours à l'utilisation d'un algorithme diagnostique peut être préconisé.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : Les algorithmes diagnostiques ou les outils de décisions cliniques peuvent aider le clinicien à rassembler et trier les informations [51]. Ces derniers existent et sont utilisés dans d'autres domaines pour lesquels un diagnostic étiologique est indispensable comme les douleurs thoraciques [52] ou les céphalées non traumatiques par exemple. A notre connaissance, un seul outil similaire existe pour l'EME. Il s'agit d'un questionnaire élaboré pour être utilisé en urgence au lit du malade et s'appelle SEEIT (*Status Epilepticus Etiology Identification Tool*) [15]. Ce dernier a été testé sur une cohorte de 212 EME de tout type (adulte uniquement). En se basant uniquement sur les informations disponibles dans le service des urgences, il permettait d'identifier correctement l'étiologie sous-jacente dans 88,7% (coefficient kappa 0,88). De plus, les réponses obtenues étaient reproductibles à 83,3% (coefficient kappa 0,81) entre médecins de différents niveaux de formation et de différentes spécialités.

Tableau 3 : Analyses à réaliser dans le sang et le liquide céphalo-rachidien (LCR) en cas d'état de mal épileptique (EME) réfractaire sans étiologie identifiée après 48 heures de prise en charge chez l'adulte (se veut le plus exhaustif possible. L'ensemble ne doit pas être systématiquement réalisé).

Groupe	Analyse sanguine	LCR
Général	<ul style="list-style-type: none"> Formule sanguine, Glycémie, Bilan hépato-rénal, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺ ionisé et total, Mg⁺⁺ Taux médicamenteux si indiqué 	<ul style="list-style-type: none"> Répartition cellulaire, protéines, recherche de bandes oligoclonales Coloration de Gram Cytologie Encre de chine
Auto-immunité	<ul style="list-style-type: none"> <i>Auto-anticorps anti-neuronaux (intracellulaires)</i> : anti-Hu, Yo, Ri, CV2 (CRMP5), Ma2, amphiphysin, GAD65, PCA-2, Tr, SOX1, titin, recoverin → Liste à adapter avec le laboratoire de référence <i>Panel d'auto-anticorps neuronaux synaptique ou de surface</i> : Anti-NMDAR, AMPAR, GABA_BR, LGI-1, CASPR2, DPPX → Liste à adapter avec le laboratoire de référence <i>Maladies systémiques</i> : Facteurs anti-nucléaires (ANA/cytoplasmiques), ANCA, facteur rhumatoïde, anticorps anti-SSA, anti-SSB, anti-phospholipides (anticoagulant lupique, anti-β2-microglobuline et anti-cardiolipine), anti-thyroperoxydase (TPO) et thyroglobuline, anti-transglutaminase, enzyme de conversion de l'angiotensine 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Panel d'auto-anticorps neuronaux synaptique ou de surface</i> (cf. sérum)
Infectieux	<ul style="list-style-type: none"> <i>Virale</i> : HSV1 et 2, VZV, CMV, EBV, HHV6, entérovirus, rougeole, rubéole, <i>Influenza</i> A et B, VIH, JCV, flavivirus (méningoencéphalite verno-estivale ou à tique), VHC <i>Bactérienne</i> : Lyme, Syphilis, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (± PCR), <i>Chlamydia</i> (± PCR) Parasitaire ; toxoplasmose (± PCR), frottis sanguin/goutte épaisse (paludisme) Fongique : antigène <i>Cryptococcus neoformans</i> → Sérologies à adapter en fonction des voyages du patient : considérer West Nile virus (V), Japanese encephalitis V, St-Louis encephalitis V, eastern equine encephalomyelitis V, western equine encephalomyelitis V, paludisme, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> PCR : HSV 1 et 2, VZV, CMV, EBV, HHV6, entérovirus, rougeole, rubéole, <i>Influenza</i> A et B, VIH, JCV PCR : BK, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> Anticorps maladie de Lyme Antigène <i>Cryptococcus neoformans</i>
Autres	<ul style="list-style-type: none"> Porphyrie Lactate, pyruvate ± mutation mitochondriale notamment MELAS, MERRF et POLG1 Métaux lourds 	Rapport lactate/pyruvate (suspicion de mitochondriopathie)

3. Conduite à tenir devant un état de mal épileptique tonico-clonique convulsif généralisé

Les experts proposent, en annexe 1, un algorithme de prise en charge des adultes ayant un EMETCG (Avis d'experts, Accord FORT).

3.1 Diagnostic différentiel

R3.1.1 Les crises tonico-cloniques généralisées en série n'entrent pas dans le cadre des EME mais peuvent évoluer vers un EMETCG. La prise en charge de cette menace d'EMETCG revêt le même degré d'urgence, recourant aux benzodiazépines et si besoin à un ou plusieurs antiépileptiques de deuxième ligne.

(Avis d'experts) Accord FORT

R3.1.2 Un coma post EMETCG avéré sans manifestations motrices peut être consécutif à la cause de l'EME, à l'expression d'un EME que l'on ne peut authentifier que sur l'EEG, au caractère sédatif des médicaments administrés. Cette situation justifie un EEG en urgence.

(Avis d'experts) Accord FORT

R3.1.3 Un coma post EMETCG avéré accompagné de manifestations motrices discrètes évoquant un EME larvé impose un EEG en urgence.

(Avis d'experts) Accord FORT

R3.1.4 La possibilité de manifestations psychogènes non épileptiques doit être systématiquement évoquée devant tout EMETCG tout au long de sa prise en charge.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : Les crises psychogènes non épileptiques sont définies comme des manifestations paroxystiques du comportement moteur et de la conscience faisant évoquer en premier lieu une crise épileptique. Elles comportent des atypies incompatibles avec l'anatomie et la physiologie, sans modification concomitante de l'électrogonèse. Elles sont présumées de cause psychologique [53,54]. Survenant en général chez l'adolescent ou l'adulte jeune, ces crises comportent des manifestations motrices spectaculaires, pouvant concerner les quatre membres et se prolonger plusieurs minutes, désordonnées, rythmées ou reptatoires avec parfois opisthotonos. Ces mouvements peuvent être facilités ou déclenchés par la suggestion. Il existe une polypnée sans cyanose. Les yeux restent fermés avec parfois résistance lors des tentatives pour soulever les paupières et fuite des globes oculaires vers le haut [55]. Il n'est pas rare de constater des pleurs post critiques. Ces crises ne sont pas stéréotypées. L'EEG normal ou surchargé d'artéfacts myographiques et dépourvu d'anomalies paroxystiques permet d'affirmer le diagnostic. On retrouve souvent la notion d'hospitalisations multiples avec EEG normal. Ces états de mal non épileptiques ne répondent pas aux traitements épileptiques et risquent d'être étiquetés EME réfractaires entraînant une escalade thérapeutique délétère [56–60]. Ces états de mal non épileptiques peuvent survenir chez l'enfant [61–63]. Des intrications avec d'authentiques crises épileptiques (10 à 20% des patients) sont possibles [64].

R3.1.5 Dans le cadre de l'encéphalopathie anoxo-ischémique, les myoclonies constatées sont parfois d'origine épileptique et rarement l'expression d'un EME.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : L'encéphalopathie anoxo-ischémique correspond à une souffrance cérébrale diffuse à la fois corticale et sous corticale [65]. Il existe une absence de réveil à l'arrêt de la sédation avec un coma peu ou non réactif. Des myoclonies, de pronostic ordinairement péjoratif, peuvent être d'origine corticale ou sous corticale [66,67], souvent déclenchées par la moindre stimulation, en particulier auditive [68,69]. Elles intéressent volontiers l'extrémité céphalique mais peuvent être diffuses et d'assez grande amplitude. Elles subsistent parfois après le réveil du patient : il s'agit du syndrome de Lance et Adams.

L'atténuation ou la suppression des myoclonies par des BZD, du valproate ou du lévétiracétam ne prouve pas leur nature épileptique. Leur persistance malgré ces traitements ne doit pas donner lieu à une escalade thérapeutique. L'EEG ainsi qu'un électromyogramme (EMG) sont indispensables au diagnostic [66]. L'EEG montre souvent des activités périodiques ou pseudopériodiques sur un tracé de fond pauvre [70,71] qui, même si elles s'espacent ou disparaissent après injection d'antiépileptiques, ne sont pas d'origine épileptique. Dans ce contexte des crises sur l'EEG voire un authentique EME peuvent être observés et seront traités comme tels. Un traitement par lévétiracétam, valproate de sodium ou BZD à doses modérées et sans escalade thérapeutique en cas d'échec peut être instauré si les myoclonies sont de grande amplitude et notamment si elles sont réellement concomitantes de paroxysmes (donc de nature épileptique).

R3.1.6 Les myoclonies avec ou sans trouble de la vigilance des encéphalopathies toxiques et métaboliques (insuffisance rénale, insuffisance hépatique, etc) ne sont pas la plupart du temps de nature épileptique. L'EEG montre souvent un tracé d'encéphalopathie, comportant typiquement des ondes triphasiques, et peut poser des problèmes diagnostiques avec un EME.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : Les encéphalopathies métaboliques ou toxiques associent de façon variable, un trouble de vigilance pouvant confiner au coma, des mouvements anormaux comme des myoclonies dans l'insuffisance rénale ou un astérisis dans l'encéphalopathie hépatique hyperammonémique [72]. L'EEG permet d'éliminer un EME en montrant des graphoéléments triphasiques diffus à prédominance antérieure et l'absence de décharge critique. Les intoxications (lithium, certaines bêtalactamines telles le céfépime, bismuth) peuvent se traduire sur l'EEG par des anomalies à front raide d'allure pseudopériodiques. Quelle que soit la cause toxique ou métabolique, certains aspects mimant des pointes lentes peuvent être trompeurs et requièrent l'interprétation des enregistrements par un neurophysiologiste expérimenté [71]. Le cas particulier de l'état stuporeux au valproate de sodium le plus souvent accompagné d'une hyperammonémie est de diagnostic particulièrement difficile, l'aspect électro-clinique pouvant en imposer à tort pour un EME ne répondant pas au valproate [73].

R3.1.7 L'analyse sémiologique attentive, le contexte et parfois l'EEG permettront d'éliminer les mouvements anormaux associés aux encéphalites à anticorps anti-récepteurs NMDA, les myoclonies de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, les mouvements observés dans certains AVC du tronc basilaire, des accès d'hypertonie, des syncopes itératives avec myoclonies, les frissons, etc.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : Les encéphalites à anticorps anti-récepteurs NMDA sont particulièrement trompeuses avec leurs troubles de conscience, leurs manifestations d'allure psychiatrique, leurs mouvements anormaux notamment bucco-faciaux et l'association à des crises épileptiques répétées voire à un EME [74]. La maladie de Creutzfeldt-Jakob avec des myoclonies et un trouble de vigilance peut évoquer à tort un EME. L'EEG en montrant les anomalies périodiques caractéristiques redressera le diagnostic [75,76].

R3.1.8 L'EEG peut montrer des aspects qui peuvent faire porter à tort le diagnostic d'EME chez un patient cérébrolésé qui se trouve dans un coma non précédé de convulsions.

(Avis d'experts) Accord FORT

3.2 Prise en charge non spécifique

En dehors de l'étiologie et du diagnostic différentiel, un certain nombre d'exams complémentaires guidés par la clinique doivent être effectués pour évaluer les **conséquences des convulsions** (rhabdomyolyse, fractures, etc.), lutter contre l'agression cérébrale, évaluer le terrain, dépister et traiter les complications liées à la prise en charge en réanimation. Seuls les facteurs d'agression cérébrale sont détaillés ici.

Les experts proposent, en Annexe 2, des repères pour tenir compte des particularités de la prise en charge des agressions cérébrales des patients pédiatriques.

R3.2.1 Dès la phase préhospitalière de prise en charge d'un patient en EMETCG, il est nécessaire de prévenir et de lutter contre les facteurs d'agression cérébrale : hypotension artérielle, hypocapnie, hypoxémie, hypoglycémie, hyponatrémie, hyperthermie, hypocalcémie, hyperoxie, hypercapnie franche, certaines hypertensions artérielles (HTA comme par exemple dans le cadre d'un PRES), troubles du rythme et de la conduction, hyperglycémie (Tableau 4).

(Avis d'experts) Accord FORT

R3.2.2 Dans ce contexte, le soluté de base conseillé chez l'adulte est le sérum salé à 0,9% et chez l'enfant un soluté sucré isotonique avec adjonction d'ions.

(Avis d'experts) Accord FORT

R3.2.3 L'administration de 100 à 500 mg de thiamine s'impose au moindre doute de carence en vitamine B1 (éthylisme, dénutrition, femme enceinte, etc.) en particulier si une perfusion de sérum glucosé hypertonique est nécessaire pour la correction d'une hypoglycémie.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : Les répercussions systémiques de l'EME évoluent en deux temps. La phase d'hyperadrénergisme (HTA, tachycardie, arythmie, hyperventilation, hyperthermie, hyperglycémie) permet de faire face à la demande métabolique cérébrale accrue. Ensuite, la phase d'hypotension voire de défaillance hémodynamique, avec hypoxémie, est susceptible d'aggraver la souffrance neuronale [2].

Réanimation respiratoire :

Libération des voies aériennes et oxygénation, ± intubation et ventilation mécanique [77], monitoring de la SpO₂ et de l'EtCO₂.

Réanimation hydro-électrolytique :

- Perfusion de sérum salé NaCl 0,9%, contrôle de la natrémie, de la calcémie, et du pH sanguin. En cas d'hyponatrémie aiguë, la survenue de crises comitiales constitue l'une des seules indications de correction en urgence [78]. Une **hyponatrémie aiguë** peut être secondaire à l'EME, par syndrome de perte de sel [79] ou après un traitement par oxcarbazépine [80]. **Penser au risque d'hyponatrémie chronique** lorsque le traitement habituel du patient comprend de la carbamazépine.
- Chez l'**éthylisme** connu ou suspecté, l'injection de thiamine (vitamine B1, 100 mg en intraveineuse (IV) lente) est recommandée.
- L'**hypocalcémie** est une cause rare d'EME, peut s'associer à une insuffisance cardiaque et doit être recherchée surtout chez l'enfant et traitée en urgence [81].
- L'acidose est habituelle à la prise en charge d'un EME. Elle peut être respiratoire (augmentation de la production de CO₂ et baisse de la clairance pulmonaire) ou métabolique (acidose lactique par déplétion des réserves de glycogène) [2]. Elle se corrige généralement avec l'arrêt des crises ou l'intubation, **sans que l'administration de bicarbonates soit nécessaire** [2]. Si l'acidose persiste, limiter les apports en sérum salé NaCl 0,9% (risque d'acidose hyperchlorémique) et rechercher un syndrome de perfusion du propofol si utilisation, ou une intoxication au propylène glycol en cas d'utilisation de barbiturique ou d'étomidate [2,82].

Bien
Bien
oui

???

Réanimation cardiovasculaire

Monitoring de la pression artérielle non invasif ou invasif, scope ECG, et réalisation d'un ECG 12 dérivation dès que possible [2,83]. L'EME peut entraîner une **ischémie myocardique** ou un trouble du rythme cardiaque, mais surtout une cardiomyopathie de stress consécutive à la libération majeure de catécholamines endogènes [2,54]. De nombreux cas de **Tako-Tsubo** ont été rapportés : par exemple chez 56% des patients ventilés pour EME dans une série française [84], avec une gravité probablement supérieure dans ce contexte d'épilepsie, et un lien avancé, bien que discuté, avec les *Sudden Unexpected Death in Epilepsy* (SUDEP) [85,86]. Cliniquement, la cardiomyopathie peut aller du caractère asymptomatique jusqu'à l'état de choc [2]. Le plus souvent le tableau est celui d'une sidération myocardique modérée et transitoire (24 à 48 heures) [84], avec des anomalies ECG [2]. En cas d'EME réfractaire, ces atteintes cardiaques sont très fréquentes, en particulier les troubles du rythme et les troubles de la repolarisation [87]. L'EME ne semble pas majorer la troponinémie en l'absence de facteur de risque cardiovasculaire [88]. En revanche, chez les patients présentant des facteurs de risque, l'élévation de la troponine est de mauvais pronostic [89]. La perfusion de (fos)phénytoïne peut également provoquer une hypotension, un allongement de l'espace QT, une bradycardie, un bloc atrio-ventriculaire, une fibrillation ventriculaire [2,90]. L'objectif optimal de pression artérielle (PA) n'a pas fait l'objet d'étude spécifique dans l'EME, mais par analogie aux autres situations de souffrance cérébrale aiguë, un objectif de PA moyenne (PAM) entre 70 et 90 mmHg peut être retenu, afin de maintenir une perfusion cérébrale « suffisante » dans ce contexte de métabolisme accru. En cas d'hypertension intra-crânienne (HTIC), on retiendra plutôt un objectif de PAM ≥ 90 mmHg [91]. En cas d'absence de réponse à un remplissage modéré, recourir rapidement aux amines pressives (noradrénaline en priorité) [2].

Glycémie :

Une hypoglycémie peut être la cause des crises, ou être secondaire à un EME vu tardivement (effondrement de la réserve hépatique, hyperinsulinémie) [92]. Lorsqu'elle se prolonge, elle peut aggraver ou induire des lésions neuronales sévères et irréversibles. L'hypoglycémie ($< 0,6$ g.L⁻¹) est une cause rare d'EME et la mesure de la glycémie ne doit pas retarder l'administration de BZD [93,94]. L'hyperglycémie est fréquente dans les situations d'EME par libération de catécholamines et entraînerait sur les modèles expérimentaux une aggravation de l'acidose cérébrale et des lésions cérébrales consécutives à l'EME [95]. L'hyperglycémie pourrait être associée à l'absence de contrôle de l'EME, avec un plus mauvais pronostic, chaque augmentation de 1 g.L⁻¹ de glycémie minorant les chances de contrôle de l'épilepsie de 1% [96] et majorant le risque de mauvais pronostic de 1,2% [97]. Une glycémie initiale > 7 mmol.L⁻¹ (1,26 g.L⁻¹) pourrait aggraver le pronostic [98]. Aussi, en l'absence d'étude recherchant un objectif glycémique spécifique à l'EME, un objectif de 1,4 à 1,8 g.L⁻¹ est recommandé par analogie aux situations d'agressions cérébrales aiguës [82,99,100]. Tous les travaux évaluant l'intérêt d'un contrôle glycémique strict montrent un risque accru d'hypoglycémies lié à l'insulinothérapie intensive [99,101].

Température :

Expérimentalement, l'hyperthermie aggrave les lésions neuronales secondaires à l'EME [102], voire favorise le processus épileptogène [2,102,103]. L'hyperthermie est susceptible de majorer une HTIC, pouvant être liée à la cause de l'EME, via une hypercapnie par hyperproduction de CO₂. Inversement, l'hypothermie est proposée pour contrôler l'activité épileptique dans l'EME réfractaire [104]. La détection et le traitement d'une hyperthermie font partie intégrante de la prise en charge de l'EME [2,82], même s'il n'existe pas d'étude chez l'homme adulte démontrant l'intérêt d'un contrôle ciblé de la température à visée neuroprotectrice. Sachant que les convulsions fébriles sont définies à partir de 38°C [105], et par analogie au traumatisme crânien et aux AVC, on peut recommander un objectif de contrôle de la température entre 36,5 et 38°C [106].

Tableau 4 : Paramètres systémiques à monitorer et à corriger lors d'un état de mal épileptique tonico-clonique généralisé (EMETCG) de l'adulte.

Paramètre à monitorer et à corriger	Valeurs cibles	Moyens à disposition
Oxygénation sanguine	SpO ₂ 95-99 % PaO ₂ 80-95 mmHg	- Libération des voies aériennes supérieures : guédel, aspiration positionnement de la tête - O ₂ au masque facial - Intubation et ventilation mécanique - Monitoring continu de la SpO ₂
Capnie	PaCO ₂ 35-45 mmHg si HTIC avec intubation	- Intubation ventilation mécanique - Mode volume contrôlé - Monitoring continu du CO ₂ expiré
Pression artérielle moyenne (PAM)	PAM 70-90 mmHg PAM ≥ 90 mmHg si HTIC*	- Remplissage vasculaire modéré - Catécholamines - Monitoring non invasif ou invasif de la pression artérielle - Monitoring du débit cardiaque si Tako-Tsubo (échocardiographie)
Rythme cardiaque	Risque de troubles du rythme et de la conduction	- Electrocardiogramme continu - Perfusion lente de phénytoïne (< 50 mg.min ⁻¹) ou de fosphénytoïne (< 100 mg.min ⁻¹)
Glycémie	1,4 – 1,8 g.L ⁻¹	- Mesure de la glycémie dès la prise en charge initiale - Monitoring de la glycémie pendant toute la prise en charge - Sérum glucosé 30 % (50 mL) si hypoglycémie < 0,6 - Insulinothérapie intraveineuse ou sous-cutanée si hyperglycémie, selon un protocole préétabli d'adaptation des doses
Natrémie	135-145 mEq.L ⁻¹	- En cas d'EMETCG par hyponatrémie : correction de 1 à 2 mEq/l/heure par du sérum salé hypertonique 20 %, jusqu'au contrôle de l'EME, sans dépasser 8 mEq.L ⁻¹ .jour ⁻¹
Calcémie	2,2-2,6 mEq.L ⁻¹	- En cas d'EMETCG par hypocalcémie < 1,6 mEq.L ⁻¹ (surout chez l'enfant) : correction par gluconate de calcium 10 %
pH	7,35 – 7,45	- Gazométrie artérielle - Correction spontanée de l'acidose avec le contrôle des crises le plus souvent - Bicarbonate de sodium 1,4 % si acidose métabolique - Intubation et ventilation si acidose respiratoire
Température	Normothermie (36,5 – 38 °C)	- Découvrir le patient - Paracétamol - Si besoin (fièvre élevée), refroidissement externe (couverture refroidissante, packs de glace sur les axes vasculaires), voire interne, avec curarisation (éviter le frisson)

EME
SFNU 2018

* contexte de traumatisme crânien grave, hémorragie sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, et toute cause d'hypertension intra-crânienne (HTIC) ou de bas débit cérébral aigu.

R3.2.4 L'intubation d'un patient en EMETCG n'est indiquée qu'en cas de détresse respiratoire soutenue (au-delà des quelques minutes de respiration stertoreuse postcritique) ^{ou} et en cas d'échec (persistance des convulsions) des traitements de première et de deuxième ligne bien conduits. L'étiologie de l'EME peut imposer en elle-même une intubation : traumatisme crânien grave, hémorragie sous arachnoïdienne, HTIC sévère (Tableau 5).

(Avis d'experts) Accord FORT

R3.2.5 Il ne semble pas justifié d'intuber un patient présentant un coma persistant après l'arrêt des crises tant que la tolérance respiratoire est bonne et qu'il n'y a pas d'argument pour une agression cérébrale aiguë (traumatisme crânien grave, etc.).

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : Il n'existe pas d'étude comparant la prise en charge d'un patient en EMETCG sans ou avec anesthésie, intubation et ventilation mécanique, quel que soit le niveau de traitement. Une détresse respiratoire avec hypoxémie est fréquente et peut résulter d'une hypotonie du voile du palais, d'un encombrement bronchique, d'une inhalation, d'un trismus, d'une apnée, d'un épuisement musculaire, ou encore d'un œdème aigu du poumon « neurogénique » par atteintes cardiaque et alvéolaire [2]. La détresse respiratoire peut en outre être majorée par les antiépileptiques et en particulier les BZD [2].

En dehors des situations de détresse respiratoire ou d'agression cérébrale aiguë, l'anesthésie avec intubation est réservée à l'échec des traitements de première et de deuxième lignes (chapitre 3.3), au coma persistant malgré l'arrêt des convulsions avec mauvaise tolérance respiratoire ou pour faciliter le transport. Dans une série prospective multicentrique française, 85 % des patients présentant un EME convulsif avaient été intubés [107], alors que dans un travail ancillaire de l'étude RAMPART [108], seulement 21 % des patients étaient intubés (le caractère réfractaire de l'EME étant un facteur de risque d'intubation).

En cas d'intubation, la technique d'anesthésie générale recommandée est celle de la procédure d'induction en séquence rapide, à l'instar des autres urgences neurologiques [77]. L'utilisation de la succinylcholine est préférée, idéalement après vérification de la kaliémie qui peut être élevée par la lyse musculaire [77]. L'alternative est l'utilisation du rocuronium, mais les curares de longue durée d'action doivent être évités le plus possible afin de ne pas masquer les convulsions. L'agent d'induction pourra être choisi en fonction de ses propriétés anti-épileptiques (thiopental, propofol) [109]. L'étomidate peut être utilisé en cas de précarité hémodynamique, mais il n'est pas recommandé en entretien du fait de la dépression de la fonction cortico-surrénalienne et de la majoration du risque de PAVM qu'il induit, y compris après une injection unique [110]. Le midazolam n'est pas un bon agent d'induction, mais il est adapté à l'entretien de la sédation et constitue l'un des traitements de référence de troisième ligne de l'EME généralisé.

En dehors des situations d'EME réfractaire et d'HTIC, l'interruption de la sédation est conseillée à l'arrivée du patient en réanimation. Ceci facilite l'évaluation de l'état neurologique et de l'activité épileptique. Lorsque la sédation et la ventilation restent nécessaires, l'objectif est de maintenir une normoxie, (PaO₂ de 80 à 95 mmHg, SpO₂ de 95 à 99 %, Tableau 4). L'hyperoxie est sans doute à éviter, comme dans les autres situations de déséquilibre énergétique cérébral [111]. L'objectif de capnie est encore moins bien défini. En cas d'HTIC liée à une agression cérébrale autre que l'EME, une normocapnie doit être maintenue (35 mmHg ≤ PaCO₂ ≤ 40 mmHg), par un mode ventilatoire en volume contrôlé, avec monitoring continu de l'EtCO₂. En cas d'EME isolé, il est généralement considéré qu'il n'y a pas d'HTIC. Expérimentalement l'hypercapnie pourrait avoir un rôle anticonvulsivant [112] ; un certain degré d'hypercapnie pourrait donc être toléré. Dans tous les cas, la ventilation en hypocapnie est contre-indiquée, y compris en présence d'œdème cérébral, car elle entraîne une vasoconstriction cérébrale qui diminue le débit sanguin cérébral, alors que l'EME entraîne un hypermétabolisme cérébral.

Tableau 5 : Indications et non d'indication de l'intubation trachéale lors d'un état de mal épileptique tonico-clonique généralisé (EMETCG) [SFMU 2018]

Indications d'intubation et de ventilation mécanique	Quand ne pas recourir à l'intubation et à la ventilation mécanique
Insuffisance respiratoire aiguë Contexte d'agression cérébrale aiguë sévère * EMETCG réfractaire au traitement antiépileptique de deuxième ligne bien conduit Altération de la vigilance malgré l'arrêt des convulsions, avec mauvaise tolérance respiratoire Sécurisation du transport	Crise d'épilepsie TCG avec respiration stertoreuse Traitements antiépileptiques de première ou de deuxième ligne incomplets avec bonne tolérance respiratoire Altération profonde et prolongée de la vigilance malgré l'arrêt des convulsions, avec bonne tolérance respiratoire

* contexte de traumatisme crânien grave, hémorragie sous-arachnoïdienne, AVC, et toute cause d'HTIC ou de bas débit cérébral aigu.

3.3 Prise en charge spécifique

R3.3.1 Il faut utiliser des BZD comme traitement de première ligne.	Grade 1+ (Accord fort)
R3.3.2 Il faut probablement utiliser en IV direct 0,015 mg.kg⁻¹ de clonazépam (soit 1 mg pour 70 kg ; maximum 1,5 mg) ou en intra-musculaire (IM) 0,15 mg.kg⁻¹ de midazolam (soit 10 mg pour 70 kg).	Grade 2+ (Accord fort)
R3.3.3 Chez l'adulte, en l'absence de voie d'abord veineuse rapidement disponible, il faut recourir au midazolam IM (0,15 mg.kg⁻¹ soit 10 mg IM pour un adulte de 70 kg).	Grade 1+ (Accord fort)
R3.3.4 Chez l'enfant en l'absence de voie IV rapidement disponible, il est conseillé d'administrer par voie rectale (IR) 0,5 mg.kg⁻¹ de diazépam (maximum 10 mg) ou par voie buccale (VB) 0,3 mg.kg⁻¹ de midazolam (maximum 10 mg).	(Avis d'experts) Accord FORT
<p>Argumentaire : L'étude préhospitalière de San Francisco est la seule à avoir montré l'efficacité des benzodiazépines (lorazépam et diazépam), par rapport au placebo, de façon randomisée, en double aveugle [113]. Les complications respiratoires et cardiovasculaires étaient deux fois plus fréquentes dans le groupe placebo. L'étude des Vétérans a montré une supériorité du lorazépam sur la phénytoïne [114] , et, surtout, que la précocité du traitement était plus importante que la drogue choisie. Une métaanalyse Cochrane a considéré le lorazépam comme plus efficace que le diazépam (RR de persistance des crises de 0,64) [115]. Toutefois, en France, en l'absence d'une part d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication et, d'autre part, de forme IV disponible, on utilise plutôt le clonazépam (durée d'action six à huit heures). Ces deux molécules ont fait l'objet d'un travail rétrospectif multicentrique sur 177 patients [116], qui a retrouvé un risque d'EMER six fois plus élevé en cas d'utilisation de lorazépam que de clonazépam, toutefois en partie lié à un sousdosage du lorazépam.</p> <p>Le midazolam est également intéressant par son faible délai d'action (< 1 min), et par la possibilité de l'administrer par voie intra-nasale ou buccale (0,3 - 0,5 mg.kg⁻¹), avec une efficacité au moins équivalente à celle du diazépam IR ou IV [117]. Une méta-analyse, regroupant six études (774 patients) a conclu à la supériorité du midazolam sur le diazépam quant à la proportion et à la rapidité de cessation des crises, quelle que soit la voie (IV ou IR) [118]. Enfin, l'étude RAMPART a montré de façon randomisée en double aveugle une non infériorité du midazolam IM par rapport au lorazépam IV, avec une utilisation aussi rapide en pratique [119]. Dans toutes ces études, les complications respiratoires étaient aussi fréquentes avec les différentes BZD.</p> <p>Enfin, deux études récentes montrent qu'il n'y a probablement pas de bénéfice à ajouter d'emblée une deuxième molécule systématique pour contrôler l'EME. Une étude française randomisée en double aveugle contre placebo a montré qu'il n'y a pas de bénéfice à ajouter du lévétiracétam au clonazépam en préhospitalier [120] ; une étude indienne n'a pas non plus retrouvé de différence significative lorsque l'on associe le lorazépam à la phénytoïne, au valproate ou au lévétiracétam [121]. Les BZD constituent la référence pour le traitement de première ligne de l'EME en IV, à défaut en IM, IR ou intra-nasale). En l'absence de lorazépam en France, les BZD de première ligne à retenir sont le clonazépam IV et le midazolam IV, IM ou IB. Il est également possible d'utiliser le diazépam en injection IV de deux à trois minutes (0,15 mg.kg⁻¹ soit 10 mg IV direct pour 70 kg en faisant attention chez les patients âgés ou dont l'état respiratoire serait altéré).</p> <p>Il est important de mentionner qu'il n'y aucune évidence soutenant une induction précoce d'un coma médicamenteux à ce stade.</p>	
R3.3.5 Il faut probablement répéter l'injection de la BZD, à l'exception du midazolam, en cas de persistance clinique de l'EMETCG cinq minutes après la première injection. Si l'état respiratoire s'est dégradé, il est prudent de n'administrer qu'une demi-dose.	Grade 2+ (Accord fort)
<p>Argumentaire : Comme les BZD ont le plus haut niveau de preuve, il est important de respecter les doses recommandées et il convient de réinjecter une pleine dose, dès lors que la précédente injection n'a pas été faite selon la bonne dose ou la bonne voie d'abord. Des études observationnelles [116,122]</p>	

Rivotril

Grade 1+ (Accord fort)

(Rivotril)

Grade 2+ (Accord fort)

Grade 1+ (Accord fort)

(Avis d'experts) Accord FORT

pp?
CV (M?)

ont pu noter que des doses initiales insuffisantes de BZD ou un morcellement de la dose en plusieurs injections pouvaient être à l'origine d'un arrêt retardé de l'état de mal, d'un plus grand recours à des traitements antiépileptiques de deuxième ligne, d'une évolution plus fréquente vers un état de mal réfractaire ainsi que d'un séjour plus long en réanimation.

Une injection de BZD peut également être répétée, même si la première a été faite selon les recommandations. Cette nouvelle injection peut se faire sans l'environnement de réanimation, et peut être mise en œuvre précocement par rapport au début de l'état de mal. En l'absence d'équipe médicale présente, les BZD peuvent être la seule solution thérapeutique. Il est alors indispensable d'avoir une solution thérapeutique à proposer en cas de persistance de l'EME, avant l'arrivée du patient à l'hôpital, ou avant l'arrivée d'une équipe médicalisée sur site. Dans une étude nord-américaine de prise en charge initiale préhospitalière d'EME convulsifs [113], une deuxième injection de faibles doses de diazépam et de lorazépam a été faite chez 40 à 48 % des patients, en cas de persistance de l'EME quatre minutes après la fin de la précédente injection ; les complications respiratoires étaient plus importantes dans le groupe placebo.

Dans l'étude préhospitalière de Navarro et al. sur la place du lévétiracétam [120], le bras contrôle comportait une injection de 1 mg de clonazépam associé à un placebo, éventuellement suivie d'une seconde injection de clonazépam à la même dose, en cas de persistance de l'EME cinq minutes plus tard. Dans ce bras, l'EME était contrôlé dans 57% des cas après injection d'une dose de clonazépam et dans 84 % des cas après une deuxième dose. Même si cette étude n'a pas été élaborée pour tester l'efficacité de plusieurs doses de clonazépam, elle suggère une efficacité dose-dépendante. La posologie du clonazépam recommandée en France est $0,015 \text{ mg.kg}^{-1}$. Le seul risque potentiel d'une réinjection d'une BZD est la dépression respiratoire. En l'absence d'une assistance respiratoire, une réinjection de BZD devrait donc être très prudente chez un sujet âgé (> 80 ans), ou présentant des signes de défaillance respiratoire après la première dose.

R3.3.6 En cas de persistance clinique de l'EMETCG cinq minutes après la deuxième injection de BZD il faut administrer en IV un autre médicament antiépileptique en deuxième ligne.

Grade 1+ (Accord fort)

R3.3.7. On peut utiliser chez l'adulte (selon le terrain, les éventuels traitements antiépileptiques antérieurs, l'étiologie, les habitudes des prescripteurs) soit :

1. Valproate de sodium : 40 mg.kg^{-1} en 15 minutes, sans dépasser 3 g (préférer un autre traitement de deuxième ligne chez les femmes en âge de procréer)
2. Fosphénytoïne à la dose de 20 mg.kg^{-1} en dose équivalent phénytoïne, à un débit maximum de 100 à 150 mg.min^{-1} , ou phénytoïne à la dose de 20 mg.kg^{-1} à un débit maximum de 50 mg.min^{-1} (si âge > 65 ans : 15 mg.kg^{-1} et débit réduit), sous scope, contre-indiqué en cas de troubles du rythme et de la conduction et à manier prudemment en cas d'antécédents cardiaques ;
3. Phénobarbital : 15 mg.kg^{-1} , débit de 50 à 100 mg.min^{-1} , plus sédatif
4. Lévétiracétam : 30 à 60 mg.kg^{-1} en 10 minutes, sans dépasser 4 g

Toute la dose prescrite de ces antiépileptiques doit être administrée, même si les convulsions s'arrêtent pendant l'injection.

Grade 2+ (Accord fort)

Argumentaire : La méta-analyse de Yasiry et al. [119] a compilé les études d'efficacité des antiépileptiques dans les EME convulsifs résistants aux BZD.

- 1 - Le valproate de sodium est le traitement de deuxième ligne qui semble avoir le meilleur rapport efficacité/tolérance, avec une efficacité évaluée à de $75,7\%$ [123]. Son profil de tolérance est très favorable, avec l'absence d'effets cardiovasculaires, de dépression respiratoire, et peu de somnolence. La principale complication est la survenue d'une encéphalopathie, parfois associée à une hyperammoniémie, réversible à la réduction ou l'arrêt du traitement [124]. Le valproate doit être utilisé avec précaution chez des patients aux antécédents hépatiques et est contre-indiqué en cas de pathologie mitochondriale. Chez les femmes en âge de procréer, il est à utiliser qu'à titre exceptionnel, si absence d'un autre traitement de deuxième ligne. Les doses recommandées sont de 30 à 40 mg.kg^{-1} en bolus à un débit de 3 à $6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{mn}^{-1}$, suivi d'une perfusion de 1 à $3 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$
- 2 - La (fos)phénytoïne a une efficacité équivalente au valproate dans une étude randomisée [125], mais inférieure ($50,2\%$ versus $75,7\%$) dans la méta analyse [123]. Son profil de tolérance est moins

favorable sur le plan cardio-vasculaire, avec des effets hémodynamiques fréquents (hypotension artérielle = 28 à 50%) et des arythmies (2%), imposant une surveillance tensionnelle et cardiaque [124]. La phénytoïne est contre indiquée en cas de bloc auriculoventriculaire ou de tachyarythmie, et nécessite des précautions chez les sujets ayant une cardiopathie et les sujets âgés. Elle est aussi contre-indiquée chez les patients avec une épilepsie génétique (idiopathique) généralisée. La fosphénytoïne sera préférée à la phénytoïne pour éviter le risque cutané en cas d'extravasation du produit.

- **Le phénobarbital** a une efficacité estimée à 73,6% dans la méta analyse [123]. La seule étude randomisée comparant le phénobarbital au valproate en première ligne, qui a été menée chez l'enfant, ne retrouve pas de différence d'efficacité, mais des effets secondaires plus fréquents à type d'hypotension et de dépression ventilatoire, imposant un monitoring tensionnel et respiratoire [126]. Les troubles de la conscience induits par le traitement imposent une surveillance rapprochée. Compte tenu de ces effets secondaires, et malgré son efficacité, le phénobarbital est pour certains plutôt à éviter. **KEPPRA**
- **Le lévétiracétam** a une efficacité évaluée dans la méta analyse à 68,5% [123]. Une étude rétrospective [127] retrouve une efficacité de 51,7%, inférieure à celle du valproate (74,6%) et de la phénytoïne (58,6%) ; la dose utilisée, de 20 mg.kg⁻¹, pourrait être insuffisante. Le niveau de preuve de l'efficacité du lévétiracétam est encore insuffisant pour le recommander en priorité, malgré un excellent profil de tolérance, et une absence d'effet indésirable grave.
- **Le lacosamide** a fait l'objet de cas rapportés ou séries dans les états de mal. Son bon profil de tolérance le place comme une option thérapeutique éventuelle. Pour le moment, il existe trop peu de données pour le proposer comme alternative dans le traitement de seconde ligne des EME généralisés [128], même s'il est utilisé depuis quelques années [129].

R3.3.8 Chez l'enfant il existe deux particularités :

1. Le valproate de sodium est peu utilisé et doit même être évité lorsque la cause de l'EME n'est pas connue, pouvant aggraver une maladie innée du métabolisme sous-jacent ;
2. Avant cinq ans la pharmacocinétique de la fosphénytoïne n'est pas connue, on utilise donc de préférence la phénytoïne.

DILANTIN

(Avis d'experts) Accord FORT

R3.3.9 Si l'EMETCG est contrôlé, le patient étant réveillé, et si la cause n'est pas immédiatement réversible, un traitement antiépileptique de relais doit être débuté dès que possible, initialement associé à une BZD (clonazépam, clobazam).

(Avis d'experts) Accord FORT

R3.3.10 Si les convulsions persistent trente minutes après le début de l'administration du traitement de deuxième ligne, on se trouve devant un EMETCG réfractaire. Il faut alors probablement chez l'adulte, après intubation trachéale sous anesthésie en séquence rapide, recourir en troisième ligne à un coma thérapeutique au moyen d'un agent anesthésique IV.

Grade 2+ (Accord fort)

Argumentaire : Si la sémiologie dominante est convulsive généralisée, un recours à un coma induit pharmacologique est fortement recommandé, non seulement pour protéger les voies aériennes, mais également pour prévenir des retentissements métaboliques potentiellement néfastes au niveau systémique, sans validation scientifique solide [130–132].

Concernant la médication, seulement une étude randomisée contrôlée a été conduite chez les adultes présentant tout type d'EME réfractaire et a été interrompue au vu d'un recrutement insuffisant : sous réserve du faible nombre de participants (n=23), le propofol n'était pas plus efficace que les barbituriques, mais était corrélé à une longueur d'hospitalisation significativement plus courte. L'adjonction de petites doses de BZD permettrait de réduire la dose de propofol et donc probablement le risque d'un syndrome de perfusion du propofol (PRIS) [133]. La dose maximale de propofol est de 5 mg.kg⁻¹.h⁻¹ pour une durée de moins de 48 heures et des contrôles pluriquotidiens du lactate et des créatine kinases sont conseillés [134].

- Le midazolam seul à plus haut dosage est également fréquemment utilisé [130–132]. Le midazolam

Si l'appel + Regule = 20mn
Délai du Smur = 20mn
Délai ligne 1+2 = 45mn

// alors on est
TJRS \geq 60... d'ENE \geq 12h de la 2^e ligne... (surf
ENE débutant à l'Hôpital)

a été décrit comme sûr à hautes doses [135] ; de plus, dans une étude non contrôlée il présente moins d'effets indésirables (infections, hypotension) et une plus courte durée d'hospitalisation que le thiopental [136] .

- Les posologies recommandées sont, pour le propofol, 1 à 2 mg.k⁻¹.g en bolus IV, répété jusqu'à disparition des crises, suivi d'une perfusion de 3 à 4 mg.kg⁻¹.h⁻¹ (éventuellement couplé à du midazolam 0.2 mg.kg⁻¹.h⁻¹), et, pour le midazolam, 5 mg en bolus IV, répété jusqu'à disparition des crises, suivi d'une perfusion de 0,2 à 0,5 mg.kg⁻¹.h⁻¹.
- L'alternative à une anesthésie par propofol ou midazolam (qui par ailleurs peuvent être combinés) est représentée par le thiopental [130–132], qui présente plus d'effets indésirables avec une très longue demi-vie biologique lorsqu'il est administré en perfusion continue. L'administration de thiopental induit une sédation prolongée. Le schéma suivant est proposé : thiopental : 1,5 à 2,5 mg.kg⁻¹ en bolus IV sur 20 secondes puis bolus de 50 mg toutes les 2 à 3 minutes jusqu'à disparition des crises, suivis par une perfusion de 2 à 5 mg.kg⁻¹.h⁻¹

Les cibles EEG sont les mêmes que celles indiquées au point 3.3.14. Il convient en tout cas d'essayer de limiter autant que possible la durée du coma profond, afin de minimiser les risques inhérents à un séjour prolongé en milieu de réanimation [137,138].

R3.3.11 Chez l'adulte il est possible, à ce stade d'EMETCG réfractaire, de différer le recours à l'anesthésie générale, (aux risques indéniables et à la supériorité non démontrée), en administrant un autre antiépileptique de deuxième ligne, si l'EME évolue depuis moins de 60 minutes et s'il s'agit d'un patient avec épilepsie connue ne présentant pas de facteur d'agression cérébrale manifeste. Cette attitude est recommandée lorsque le recours à la ventilation mécanique est déraisonnable (limitation des thérapeutiques autres que de confort).

(Avis d'experts) Accord FORT

R3.3.12 Chez l'enfant, en cas d'EMETCG réfractaire, le recours à un autre antiépileptique de deuxième ligne avant les anesthésiques généraux est la pratique la plus habituelle.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : En pédiatrie, il faut être particulièrement vigilant à la tolérance et aux effets secondaires des divers agents anesthésiques en particulier sur le plan de la pression artérielle. Le propofol est utilisé avec prudence étant donné le risque d'un syndrome de perfusion du propofol. L'incidence de cette complication, initialement décrite chez les enfants, serait plus fréquente que chez l'adulte [139].

R3.3.13 Lors d'un traitement par agents anesthésiques, il faut probablement chercher à obtenir sur l'EEG une suppression des crises voire un tracé de « burst-suppression » pendant au moins 24 heures, puis réduire progressivement les anesthésiques généraux sur environ 6 heures sous contrôle EEG.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : La cible EEG, la durée du traitement et la vitesse de sevrage optimale sont essentiellement inconnues.

En pratique, on recommande de viser une suppression des crises ou un « burst-suppression » à l'EEG [131] pendant au moins 24 heures, suivis par une réduction progressive des anesthésiques généraux sur six heures, toujours sous contrôle EEG [134].

R3.3.14 Lors d'un EMETCG super-réfractaire, les agents anesthésiques utilisés en première intention (midazolam ou propofol) sont repris. En cas de contrôle de l'EME vérifié par l'EEG, au mieux continu, il est conseillé de poursuivre le traitement plus de 24 heures, puis d'arrêter progressivement l'anesthésie générale. En cas d'échec d'emblée ou secondairement, il faut probablement recourir à la kétamine (bolus de 1 à 3 mg.kg⁻¹ puis 0,5 à 5 mg.kg⁻¹.h⁻¹) couplée à une BZD ou au thiopental. En cas d'échec il faut poursuivre l'anesthésie et discuter le recours à d'autres thérapeutiques : adjonction d'antiépileptiques, régime cétogène, corticothérapie \pm immunothérapie.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : La persistance ou récurrence d'un EME au-delà de 24 heures après l'instauration d'une première anesthésie générale le définit comme « **super-réfractaire** » [13]. Pour orienter la prise en charge antiépileptique on ne dispose à ce stade que de données publiées limitées, cas isolés ou courtes séries rétrospectives, si bien que les recommandations s'appuient essentiellement sur des avis d'experts [130–132] .

Pour tenter d'écourter la durée de l'EME, il paraît raisonnable d'essayer d'autres traitements lorsque deux tentatives d'arrêt de l'anesthésie générale ont échoué. Le thiopental, moins utilisé en première intention pour les EME réfractaires en raison de ses effets secondaires, trouve là sa place [140]. Un mode d'action différent des autres anesthésiques (antagoniste NMDA) et une tolérance correcte (à la condition du maintien d'une sédation avec BZD bas-dosées) font de la kétamine une alternative de plus en plus employée [141]. L'usage de l'isoflurane est limité par la nécessité d'un équipement adapté à son mode d'administration en inhalation.

Dès le stade d'EME réfractaire un traitement antiépileptique de fond est à adjoindre, au mieux après avis neurologique. Il est habituellement conseillé d'associer au moins deux molécules. Les polythérapies excessives exposent à des interactions médicamenteuses. Les posologies peuvent être guidées par des dosages plasmatiques. Parmi les antiépileptiques utilisés, certains (topiramate, lacosamide) ont eu des résultats intéressants [142,143]. On peut mentionner l'intérêt d'un relais par phénobarbital haut-dosé chez les patients sous thiopental pour éviter la survenue de crises épileptiques à l'arrêt de l'anesthésie générale.

En dehors des antiépileptiques, les EME super-réfractaires ont fait l'objet de nombreuses autres tentatives thérapeutiques : régime cétogène actif en quelques jours sans difficulté d'administration ni complications majeures [144], hypothermie modérée (31-33°C) qui reste controversée en raison de ses risques (surcroît d'infections, rechute de l'EME au réchauffement), électroconvulsivothérapie, chirurgie de lésions cérébrales focales.

Un traitement immunomodulateur doit être considéré rapidement en cas d'encéphalite autoimmune avérée mais aussi dans les EME super-réfractaires « *de novo* » sans cause apparente (corticothérapie ou immunoglobulines intraveineuses) [13].

Dans tous les cas, le contrôle de l'EME ne pouvant pas être déterminé sur la seule clinique, le monitoring EEG est essentiel, en principe continu, sinon au moins biquotidien. Les EME super-réfractaires d'évolution prolongée doivent bénéficier de l'avis d'un épileptologue, y compris lorsqu'un arrêt des soins actifs est envisagé du fait du caractère apparemment irréductible de l'EME. En effet, il est important de ne pas suspendre les mesures de réanimation en l'absence d'arguments robustes (IRM entre autres) montrant une atteinte irréversible du cerveau.

R3.3.15 Lors d'un EMETCG réfractaire et *a fortiori* super-réfractaire, le maintien ou l'instauration d'un traitement antiépileptique de fond est dans tous les cas nécessaire.

(Avis d'experts) Accord FORT

R3.3.16 Si les manifestations motrices étiquetées EMETCG se sont spontanément arrêtées, il n'y a pas lieu d'injecter un traitement à visée antiépileptique d'emblée, que le patient soit ou non dans le coma.

(Avis d'experts) Accord FORT

R3.3.17 Au décours d'un EMETCG traité, la persistance du coma sans convulsions ne doit pas conduire à l'intensification du traitement antiépileptique sans avoir étayé une éventuelle poursuite de l'EME par l'EEG.

(Avis d'experts) Accord FORT

R3.3.18 Chez un patient d'emblée dans le coma, la présence de signes cliniques évocateurs d'un EME larvé (à filmer) (R1.12.), peut conduire à l'administration de BZD, voire d'un traitement de deuxième ligne en attendant l'EEG.

(Avis d'experts) Accord FORT

R3.3.19 À l'arrivée en réanimation d'un patient ventilé et sédaté, s'il n'existe aucune manifestation convulsive et si l'on ne dispose pas rapidement d'un EEG, il est licite sous certaines conditions d'interrompre la sédation pour évaluer le niveau de vigilance, l'état neurologique, et éventuellement extuber le patient.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : À l'arrivée en réanimation, les patients intubés pour d'autres raisons que la persistance clinique de l'EME (défaillance respiratoire, coma, manifestations motrices mal caractérisées) ont reçu des agents anesthésiques pour faciliter l'intubation et le transport, parfois associés à des curares.

Si l'EEG n'est pas rapidement disponible, les conditions requises pour interrompre la sédation sont les suivantes :

- absence de manifestations convulsives
- intubation pour défaillance respiratoire, coma, manifestations motrices mal caractérisées
- agents anesthésiques prescrits pour faciliter le transport
- étiologie autorisant cette interruption
- absence de complications graves (pneumopathie, HTIC sévère), justifiant sa poursuite

Les troubles de vigilance peuvent, outre la persistance de l'EME, être en rapport avec :

- les médicaments antiépileptiques et anesthésiques administrés
- un trouble métabolique
- une intoxication ou de nombreuses affections cérébrales aiguës causant l'EME (comme une encéphalite herpétique)
- il faut toujours se méfier de manifestations psychogènes non épileptiques.

Si de véritables crises épileptiques sans reprise de conscience surviennent attestant du caractère réfractaire de l'EMETCG, ou si l'EEG obtenu ultérieurement -dans les meilleurs délais possibles- montre chez un patient qui reste comateux un EME, le traitement antiépileptique sera bien entendu intensifié.

R3.3.20 L'attitude thérapeutique à tenir devant la découverte d'un tracé EEG d'EME associé au coma n'est pas codifiée. On recourra au mieux à un contrôle EEG continu et successivement aux traitements de première et seconde ligne. Le recours éventuel à des agents anesthésiques devra s'appuyer sur les conseils de spécialistes. La recherche de la cause associée à ce tracé d'EME est primordiale.

(Avis d'experts) Accord FORT

3.4 Place de l'électroencéphalogramme

R3.4.1 Tout établissement de santé susceptible de prendre en charge des patients en EME devrait disposer d'un accès rapide à un EEG dans les plus brefs délais.

(Avis d'experts) Accord FORT

R3.4.2 L'EEG doit être effectué chaque fois que possible en urgence s'il n'y a pas d'amélioration de la vigilance lorsque les convulsions cessent, en cas de doute diagnostique avec une encéphalopathie ou des manifestations psychogènes non épileptiques, en cas de suspicion d'EME larvé ou d'EME réfractaire.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : L'EEG n'est pas nécessaire à la phase convulsive d'un EME généralisé convulsif. En revanche, il doit être réalisé rapidement après la phase convulsive dans le but de s'assurer de l'absence de crises résiduelles ou d'EME non convulsif. Dans ce but, il doit être effectué en urgence s'il n'y a pas d'amélioration progressive de la vigilance. En effet, la persistance d'un EME non convulsif après l'arrêt des convulsions a été rapporté dans l'étude des Vétérans comme doublant la mortalité [114] et cet état justifie donc l'intensification du traitement. Le retard de diagnostic des EME non convulsifs augmente la mortalité [145].

La possible évolution d'un EME clinique vers un EME larvé justifie à elle seule le recours à l'EEG systématique en urgence chez tout EMETCG dont l'état de vigilance ne s'améliore pas

progressivement dans l'heure qui suit l'arrêt des convulsions [146]. Un trouble de vigilance après un EME peut s'associer à d'autres types de tracés pathologiques non épileptiques, comme une activité périodique, qui ne nécessitent pas de majoration du traitement antiépileptique [147]. Dans certains cas, l'EEG peut montrer des aspects évocateurs d'encéphalopathie (métabolique, toxique, post-anoxique, etc.) orientant le diagnostic étiologique. En cas d'EME réfractaire, l'EEG permet d'adapter les doses des drogues utilisées pour avoir recours à la dose minimale efficace de produits anesthésiques et donc diminuer le temps de réveil après arrêt de l'anesthésie générale. L'EEG peut apporter de premiers éléments pronostiques [147].

Dans l'EME généralisé non convulsif (EME absence), l'EEG devra être effectué au plus tôt pour affirmer le diagnostic. En cas d'impossibilité de réalisation rapide, une injection de BZD peut être effectuée avant l'obtention de l'EEG à la recherche d'une amélioration clinique.

R3.4.3 Chez un patient dans le coma et en EME, l'activité épileptique est définie par la présence d'activités rythmiques, non réactives aux stimulations, avec souvent une organisation spatio-temporelle, de façon continue ou se répétant sans retour à l'activité de fond. Des critères précis récents (dits de Salzburg) peuvent aider à qualifier ces tracés.

(Avis d'experts) Accord FORT

R3.4.4 L'EEG peut apporter des arguments en faveur de certaines causes d'EME (encéphalite herpétique, encéphalite à anticorps anti-récepteurs NMDA) et reflète le niveau de sédation.

(Avis d'experts) Accord FORT

R3.4.5 L'EEG avec enregistrement vidéo et EMG permet de confirmer le caractère psychogène non épileptique des symptômes notamment s'il est normal en dehors des manifestations motrices. Pendant celles-ci, les artefacts rendent l'interprétation du tracé délicate.

(Avis d'experts) Accord FORT

R3.4.6 La collaboration entre réanimateurs et neurophysiologistes doit être fortement encouragée, au mieux 24 heures sur 24 heures, compte tenu de la difficulté d'interprétation correcte de l'EEG en réanimation. Il faut notamment éviter de diagnostiquer à tort comme EME des tracés EEG d'encéphalopathie.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : L'interprétation de l'EEG est souvent difficile dans le contexte d'une réanimation ou de situation d'urgence et doit être rigoureuse. Des critères EEG très variés ont été utilisés, rarement validés. Classiquement, l'activité épileptique est définie par la présence d'anomalies paroxystiques épileptiques (pointes, pointes-ondes, polypointes, polypointes-ondes, ondes aigues), rythmiques, avec une évolution spatio-temporelle, de façon continue ou se répétant sans retour au tracé de fond entre ces figures. Récemment, les critères de Salzburg [148] ont été proposés puis validés [149,150] et sont en passe d'une utilisation plus large. Nous reprenons ces critères, tout en rappelant, qu'un souci d'uniformisation induit obligatoirement une absence d'adéquation à toutes les situations rencontrées et que l'avis d'expert dans une situation particulière prévaut souvent :

Patient sans encéphalopathie épileptique connue :

- Aspects EEG avec une évolution spatio-temporelle ou anomalies épileptiformes (pointes, pointes ondes, polypointes, polypointes-ondes, ondes aigues), de fréquence supérieure à 2.5 Hz,
- Des anomalies épileptiformes périodiques (latéralisées ou généralisées) de fréquence inférieure à 2.5 Hz ou activités rythmiques de fréquence supérieure à 0.5 Hz peuvent être considérées comme un EME si elles sont associées à un des critères suivants :
 - Amélioration EEG et clinique après administration de molécules antiépileptiques,
 - Manifestations cliniques larvées possiblement critiques,
 - Dynamique d'évolution spatio-temporelle.

En cas d'encéphalopathie épileptique connue :

- Augmentation d'amplitude ou de fréquence de l'activité paroxystique en comparaison avec l'activité de fond avec modification significative de l'état clinique ;
- Amélioration EEG et clinique après administration IV de molécules antiépileptiques.

En revanche, la présence d'anomalies périodiques isolées, ne répondant pas aux critères de Salzburg, ne doit le plus souvent pas être considérée comme un EME, mais peut orienter le diagnostic étiologique vers une encéphalopathie métabolique, toxique, post-anoxique, infectieuse (herpétique notamment), dysimmunitaire (encéphalite à anti-NMDA), etc. La normalité de l'EEG réalisé immédiatement après un EME convulsif, au cours des manifestations cliniques suspectes de crises, doit faire évoquer d'autres diagnostics, notamment des crises non épileptiques psychogènes.

Etant donné les difficultés d'interprétation de ces tracés et les nombreux aspects trompeurs, et dans le but d'éviter des erreurs par excès, exposant à la mise en œuvre et/ou au maintien de traitements potentiellement délétères, l'interprétation de l'EEG doit être idéalement effectuée par un neurophysiologiste, sur place ou à distance (télémédecine). En l'absence de neurophysiologistes disponibles, une formation solide des réanimateurs amenés à prendre en charge ces patients devrait être assurée.

R3.4.7 Après un EMETCG avec récupération de la vigilance, un EEG standard de 20 minutes au minimum doit être réalisé rapidement.

(Avis d'experts) Accord FORT

R3.4.8 Un EEG prolongé, dans l'idéal continu d'au moins 24 heures, doit être ensuite entrepris dans la mesure du possible :

1. Pour le suivi thérapeutique de l'EMETCG réfractaire
2. Si les troubles de vigilance persistent plus d'une heure après l'arrêt des convulsions (hors sédation)
3. En cas de constatation d'un tracé EEG d'EME
4. En cas de survenue de nouvelles crises

(Avis d'experts) Accord FORT

R3.4.9 Un monitoring EEG continu sur scope comportant peu de dérivations (quatre minimum, au mieux neuf électrodes - quatre de chaque côté et une électrode centrale médiane), peut être utilisé dans la surveillance d'un EME généralisé si un enregistrement par EEG continu n'est pas disponible. Il ne dispense en aucun cas de la réalisation d'un enregistrement EEG standard car il ne fournit que des informations parcellaires.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : Les électrodes cupules ou les bonnets, voire les électrodes aiguilles, peuvent être indifféremment utilisés pour l'EEG standard. En cas d'EEG continu, les électrodes collées sont préférées [151]. L'enregistrement simultané de la vidéo peut être intéressant pour rechercher une expression clinique des éventuelles décharges électriques épileptiques.

Les pratiques apparaissent variables dans les études, certaines utilisant des EEG de 20 à 30 minutes, d'autres 24 h ou plusieurs jours. La sensibilité de détection des crises augmente avec la durée de l'EEG. En cas d'EME non réfractaire, un EEG standard de 20 minutes au minimum, ou mieux 30 minutes, paraît raisonnable. En cas d'EME réfractaire ou d'absence de réveil une heure après un EME a priori non réfractaire, un EEG continu d'au moins 24 heures doit être effectué [152]. Si un enregistrement EEG continu « standard » ne peut être réalisé, un enregistrement EEG continu sur scope (avec quatre à neuf électrodes) peut être effectué pour la surveillance de l'EME.

Les études ayant comparé différents nombres d'électrodes (quatre, huit ou 21 électrodes disposées selon le système 10-20) ont montré la supériorité du montage standard, même si les montages à huit électrodes avaient une sensibilité correcte [152-154]. Les montages standards à 19-21 électrodes seront donc privilégiés pour un premier EEG ; les contrôles pourront éventuellement se faire avec un montage réduit [155].

R3.4.10 L'index bispectral (BIS) ne doit pas être utilisé pour guider le traitement d'un EME.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : L'index bispectral (BIS) ne permet pas de détecter ni de surveiller une activité épileptique. Son seul intérêt est de quantifier le taux de suppression [156,157]. L'analyse de la densité spectrale (DSA) peut-être une aide à la lecture de l'EEG continu pour la détection des crises non convulsives [155].

RaD ou H?

3.5 Orientation – filière

R3.5.1 L'hospitalisation en réanimation ou en unité de soins continus (USC) est indiquée en cas de persistance clinique de l'EMETCG, d'altération de la vigilance, pour la prise en charge de certaines étiologies, ou en cas de défaillance d'organe associée (notamment si le patient est ventilé).

(Avis d'experts) Accord FORT

R3.5.2 Il est possible d'adresser le patient aux urgences en cas d'amélioration rapide de l'état de conscience et en l'absence de défaillance d'organe associée.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : Aucune étude ne permet de déterminer la filière de soins optimale pour un patient dont l'EME a répondu aux BZD.

Les essais cliniques pré-hospitaliers montrent que parmi les patients ayant un EMETCG :

- 11% présentent une récurrence de crises dans les douze premières heures dans l'étude RAMPART [119] ; 10 à 19% présentent une récurrence de crises pendant leur hospitalisation dans l'étude SAMU KEPRA [120].

- de 11% à 42% des patients rentrent à domicile après leur passage aux urgences et 24 % à 46% sont transférés en hospitalisation hors réanimation dans deux études nord-américaines [113,119].

En cas de récupération de l'état de conscience, un transfert aux urgences pour la suite de la prise en charge est probablement possible.

En cas d'évolution favorable dans les premières heures de prise en charge, et en l'absence d'étiologie nécessitant la poursuite de l'hospitalisation, une sortie à domicile peut être probablement envisagée après mise en route ou équilibration du traitement anti épileptique. Voir aussi 3.5.6: H en neuro

R3.5.3 En cas de crises tonico-cloniques généralisées en série, l'hospitalisation en réanimation/USC est indiquée si les crises persistent malgré l'administration de benzodiazépines et d'un ou plusieurs traitements de deuxième ligne, si une autre défaillance d'organe apparaît ou si l'état de conscience inter-critique se dégrade.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : Des crises sérielles justifient un traitement de première et si besoin de deuxième ligne du fait de leur risque d'évolution vers un état de mal [158]. Une étude finlandaise rétrospective a retrouvé des crises sporadiques dans les 48 heures précédant l'état de mal dans 18.3% des cas [159]. Il n'y a pas d'indication à un transfert en réanimation en cas de contrôle des crises et d'absence de trouble persistant de la conscience.

R3.5.4 L'imagerie cérébrale si elle est indiquée en urgence (Recommandations 2.8 et 2.9) doit être effectuée dès que possible, éventuellement par le SAMU avant le transfert en réanimation/USC. La réalisation d'une imagerie cérébrale ne justifie pas en soi la mise sous assistance ventilatoire.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : En dehors des hémorragies cérébrales post traumatiques, la réalisation de l'imagerie ne modifiera pas la prise en charge initiale de l'état de mal épileptique dans la grande majorité des cas [160]. L'apparition d'un déficit neurologique post critique justifie cependant la réalisation d'une imagerie (TDM ou IRM) afin d'éliminer les étiologies vasculaires aiguës, retrouvées dans certaines études chez plus de 10% des patients [25].

R3.5.5 Le recours à des avis spécialisés (ou à défaut la relecture à distance des tracés EEG) se justifie :

- En cas d'EMETCG super-réfractaire
- En cas de tracé EEG d'EME associé à un coma non précédé de manifestations épileptiques.

Le transfert dans une autre réanimation équipée d'un monitoring EEG continu sera discuté au cas par cas.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : Les états de mal super-réfractaires nécessitent une collaboration étroite entre réanimateurs, épileptologues et électrophysiologistes pour l'interprétation des tracés EEG, le choix des

Séries

!

traitements antiépileptiques, les modalités de sevrage de l'anesthésie générale et le traitement étiologique [161,162]. La mise en route de traitements immunomodulateurs, urgente et indispensable en cas d'état de mal lié à une encéphalite auto-immune[38], doit être discutée par des équipes spécialisées.

La surveillance par monitoring EEG continu est probablement un outil essentiel pour la gestion d'un état de mal super-réfractaire ; il permet la détection précoce des crises et limite la sédation en permettant une titration continue adaptée à l'EEG. Son utilisation devrait permettre en théorie à la fois une optimisation du contrôle des crises et une diminution de la durée et la profondeur de l'anesthésie générale [161–163].

R3.5.6 Le transfert en neurologie est à privilégier dans tous les cas, au décours de la prise en charge. Quand cela est impossible, le patient devra être transféré en médecine. Une consultation neurologique de suivi sera systématiquement programmée.

(Avis d'experts) Accord FORT

4. Stratégies diagnostiques et thérapeutiques dans les autres états de mal épileptiques (non TCG)

4.1 Diagnostic différentiel

R4.1.1 Devant un EME partiel moteur, myoclonique, tonique, il convient d'éliminer :

- des tremblements, myoclonies, chorées, dystonies, dyskinésies, spasmes musculaires ou pyramidaux ; les myoclonies non-épileptiques peuvent notamment survenir dans le cadre d'encéphalopathies (métaboliques, post-anoxiques, médicamenteuses, toxiques) ou d'encéphalites (anticorps anti-récepteurs NMDA) ;
- des mouvements psychogènes et même de simples frissons.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : Le diagnostic de différents mouvements anormaux non épileptiques repose sur des critères cliniques. Il est le plus souvent facile d'affirmer cliniquement le diagnostic de tremblement, de chorée, de dystonie, de tic, d'hémiballisme. D'autres mouvements posent parfois des problèmes diagnostiques difficiles. Les mouvements anormaux psychogènes ne sont pas cohérents avec les données anatomo-physiologiques, ils sont sensibles à la suggestion. Les spasmes pyramidaux comme dans le syndrome de l'homme raide ou les souffrances sévères du tronc cérébral sont associés à des modifications neurovégétatives (bradycardie, hypotension). L'astérisis proche d'une myoclonie négative sera évoqué en cas d'encéphalopathie métabolique surtout hyperammonémique s'il est bilatéral. Les mouvements anormaux rythmiques et unilatéraux (spasme pyramidal, spasme hémifacial, astérisis, mouvement psychogène) peuvent poser de réelles difficultés diagnostiques avec des crises épileptiques partielles motrices. L'enregistrement EEG couplé à la vidéo et à l'enregistrement EMG permettra d'éliminer un phénomène épileptique. Il faudra parfois s'entourer de l'avis clinique d'un neurologue pour préciser le diagnostic.

La maladie de Creutzfeldt-Jakob avec des myoclonies et un trouble de conscience peuvent évoquer à tort un EME. L'EEG en montrant les anomalies périodiques caractéristiques redressera le diagnostic. Les encéphalopathies métaboliques ou toxiques associent de façon variable, un trouble de conscience pouvant confiner au coma, des mouvements anormaux comme des myoclonies dans l'insuffisance rénale ou un astérisis dans l'encéphalopathie hépatique hyperammonémique [72]. L'EEG permet d'éliminer un EME en montrant des graphoéléments triphasiques diffus à prédominance antérieure et l'absence de décharge critique. Les intoxications (lithium, certaines bétalactamines telles le céfépime, bismuth) peuvent se traduire sur l'EEG par des anomalies à front raide d'allure pseudopériodiques. Quelle que soit la cause toxique ou métabolique, certains aspects mimant des pointes lentes peuvent

être trompeurs et requièrent l'interprétation des enregistrements par un neurophysiologiste expérimenté [71]. Le cas particulier de l'état stuporeux au valproate de sodium le plus souvent associé à une hyperammoniémie est de diagnostic particulièrement difficile, l'aspect électro-clinique pouvant en imposer à tort pour un EME ne répondant pas au valproate [73]. Les encéphalites à anticorps anti-récepteurs NMDA sont trompeuses avec leurs troubles de conscience, leurs manifestations d'allure psychiatrique, leurs mouvements anormaux notamment bucco-faciaux et l'association à des crises épileptiques répétées voire à un EME [74].

R4.1.2 De nombreux mouvements non épileptiques peuvent être supprimés ou atténués par des BZD ou d'autres antiépileptiques.

(Avis d'experts) Accord FORT

R4.1.3 Devant un EME sans manifestation motrice prédominante, à expression confusionnelle ou non, la symptomatologie variée (auditive, visuelle, dysesthésique, aphasique, olfactive, gustative, psychique, végétative, comportementale avec ou sans automatismes, etc.) peut amener à discuter de nombreux diagnostics, notamment migraines, accident ischémique transitoire, troubles psychiatriques.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : Un trouble phasique isolé prolongé plus de cinq minutes devra faire évoquer en premier lieu un accident vasculaire cérébral en territoire sylvien de l'hémisphère dominant et le bilan devra être orienté dans cette direction avec une imagerie type IRM en urgence. Un EME aphasique pur est exceptionnel et reste un diagnostic d'élimination. Il sera affirmé dans un deuxième temps par l'EEG et la réponse au traitement antiépileptique.

Un trouble mnésique isolé avec questions itératives fera évoquer en premier lieu une amnésie globale transitoire ou ictus amnésique. Si la durée est inférieure à une heure, s'il ne s'agit pas d'un premier épisode, il convient de rechercher des symptômes associés de type automatismes, confusion, pouvant évoquer un EME non convulsif. L'EEG permet de confirmer le diagnostic [164–166].

R4.1.4 L'analyse sémiologique, la vidéo-EEG et l'IRM cérébrale apporteront des arguments en faveur d'une origine épileptique.

(Avis d'experts) Accord FORT

4.2 Place de l'électroencéphalogramme

R4.2.1 Un EEG sera effectué le plus tôt possible devant un syndrome confusionnel d'étiologie non évidente ou qui persiste après une crise d'épilepsie afin d'éliminer un EME généralisé ou focal non convulsif à expression confusionnelle.

(Avis d'experts) Accord FORT

R4.2.2 Un EEG est indiqué devant des manifestations neurologiques centrales très diverses de début brusque dont l'origine n'apparaît pas clairement ou dont l'étiologie est susceptible de se compliquer d'un EME.

(Avis d'experts) Accord FORT

R4.2.3 L'EEG, indispensable au diagnostic d'EME non convulsif, montre des activités paroxystiques rythmiques non réactives aux différentes stimulations. Dans les EME généralisés, ces activités sont bilatérales et prédominent souvent en antérieur. Dans les EME focaux, ces activités sont focales, ou asymétriques, ou plus ou moins diffuses. Il existe des critères (Salzbourg) qui aident au diagnostic EEG.

(Avis d'experts) Accord FORT

Par ailleurs, dans certains syndromes génétiques ou épileptiques pédiatriques, certains EEG anormaux peuvent faire penser à un EME. Les circonstances de demande de l'examen neurophysiologique (fièvre, fatigue, etc.) peuvent parfois conduire à une interprétation erronée d'EME mais la confrontation avec l'état clinique habituel du patient, basé sur l'interrogatoire des parents,

permet d'exclure le diagnostic d'EME non convulsif.
R4.2.4 Pour les EME absence ou focaux à expression confusionnelle, la normalisation du tracé quelques secondes ou minutes après l'injection IV d'une BZD affirme le diagnostic d'EME non convulsif si elle s'accompagne d'une nette amélioration de la symptomatologie confusionnelle. La négativité de ce test n'élimine pas le diagnostic.
(Avis d'experts) Accord FORT
R4.2.5 Le recours à un monitoring vidéo-EEG continu est à considérer dans les EME réfractaires notamment à expression confusionnelle.
(Avis d'experts) Accord FORT
R4.2.6 Le recours à un monitoring vidéo-EEG continu est à considérer dans la surveillance de certaines encéphalopathies et encéphalites, pour y rechercher d'authentiques crises voire un EME.
(Avis d'experts) Accord FORT
<p>Argumentaire : Le diagnostic d'état de mal à expression confusionnelle est difficile sur la base des seuls éléments cliniques. Un EEG doit être réalisé le plus tôt possible devant un syndrome confusionnel d'étiologie non évidente, en particulier chez un patient épileptique connu, dans un contexte de sevrage brutal en médicaments antiépileptiques, chez le sujet âgé dans le cadre d'un sevrage en médicaments psychotropes lorsque la confusion est de trop longue durée après une ou plusieurs crises convulsives, et lorsque la correction d'un facteur inducteur de confusion (trouble métabolique, médicamenteux, etc.) n'entraîne pas la correction de la celle-ci. Il faut aussi faire le distinguo entre confusion mentale et trouble de la vigilance. Ainsi, un trouble prononcé de la vigilance évoque en premier lieu une encéphalopathie ou une lésion structurelle aiguë du SNC et non un état de mal épileptique non convulsif.</p> <p>Un certain nombre de particularités cliniques des états de mal à expression confusionnelle doivent être rappelées [149,167]. La distinction entre états de mal-absence et états de mal focaux est importante compte tenu de la stratégie thérapeutique et du pronostic. La distinction entre états de mal temporaires et extra-temporaires est de moindre importance, la prise en charge thérapeutique étant similaire.</p> <p>Dans les états de mal absence, la confusion mentale est d'intensité variable allant du simple ralentissement subjectif de l'efficacité intellectuelle jusqu'à la stupeur catatonique. Cet état peut être très prolongé, s'associe fréquemment à des myoclonies palpébrales et se termine volontiers par une crise tonico-clonique généralisée. Les états de mal frontaux se manifestent par une obnubilation souvent discrète, associée à des troubles de la programmation des ordres complexes et à des persévérations. Des modifications thymiques (désinhibition ou indifférence affective) sont assez fréquentes, pouvant évoquer un épisode psychiatrique. Les états de mal temporaires se présentent soit sous la forme d'une confusion fluctuante s'organisant cycliquement en crises avec rupture de contact et automatismes soit, le plus souvent, selon un état confusionnel continu. Des manifestations dysthymiques sont également fréquentes dans les formes temporales et peuvent évoquer un tableau psychiatrique avec une thématique de type paranoïde interprétative. Des hallucinations visuelles ou auditives, des perturbations du champ visuel, des modifications végétatives, un trouble du langage, peuvent compléter le tableau clinique.</p> <p>L'interprétation des tracés EEG peut être délicate. Il existe des critères EEG (Salzbourg) qui aident au diagnostic [149]. Dans tous les cas la confrontation avec les données cliniques est cruciale. Par exemple, lors de certaines encéphalopathies et encéphalites on trouve sur l'EEG des anomalies faites de complexes lents qui se répètent régulièrement, appelés autrefois PLEDs [168] et qui ont été renommés LPDs pour Lateralized Periodic Discharges [169]. Ces éléments périodiques traduisent une souffrance cérébrale due à l'étiologie plus ou moins lésionnelle, par exemple infectieuse comme dans l'encéphalite herpétique s'accompagnant de nécrose, ou vasculaire comme dans les AVC hémorragiques ou ischémiques, ou dans les néoplasies. Dans la plupart des cas, les LPDs correspondent à une activité épileptique intercritique ou témoignent d'une atteinte cérébrale aiguë (encéphalite, ischémie, hémorragie, lésions focales). On distingue schématiquement les « LPDs proper » et les « LPDs plus ». Les « LPDs proper » sont monomorphes tandis que les « LPDs plus » sont caractérisés par l'association au sein du complexe de rythmes rapides ou de polypointes peu voltées. Ces « LPDs plus » sont fréquemment associées à des crises d'épilepsie. D'une façon générale, la constatation de « LPDs plus » de haut voltage avec une périodicité courte qui se modulent dans le temps et dans l'espace (c'est-à-dire qu'ils ne sont pas monomorphes) doit inciter à prolonger ou à répéter les EEG afin de dépister des crises d'épilepsie associées. Dans certains cas, les « LPDs plus » reflètent un authentique EME focal. Il s'agit par exemple d'un mode de présentation habituel des EME aphasiques sur lésion aiguë. La périodicité est courte, inférieure à 1 Hz, et les complexes sont de haut voltage. L'examen neurologique est bien sûr, comme cela a été souligné plus haut, primordial.</p>

4.3 Prise en charge spécifique des EME non TCG

R4.3.1 Il faut probablement utiliser une BZD comme traitement de première ligne. On peut proposer :

1. Le clonazépam selon les mêmes modalités que pour l'EMETCG.
2. Le midazolam subjugal (Buccolam®: 10 mg pour un adulte facile et rapide à mettre en œuvre par l'entourage.
3. Le diazépam (Valium® intra rectal à la dose de 0,3 à 0,5 mg.kg⁻¹ sans dépasser 10 mg) est chez l'enfant une autre possibilité.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : Aucune étude contrôlée randomisée ne s'est intéressée à la prise en charge thérapeutique des EME autres que les EMETCG. Néanmoins, les BZD doivent rester dans cette indication les molécules à privilégier en première ligne [170]. Le lorazépam à la dose de 4 mg IV serait une option, mais en France il n'est pas disponible en dehors d'autorisation temporaire d'utilisation.

R4.3.2 La prise en charge médicamenteuse en seconde ligne est différente de celle de l'EMETCG. Divers traitements antiépileptiques pourront être utilisés, dès que possible, avec le conseil d'un neurologue, sans que ces instaurations thérapeutiques revêtent le caractère d'extrême urgence propre au traitement de l'EMETCG.

(Avis d'experts) Accord FORT

R4.3.3 Le délai entre chaque nouvelle ligne de traitement va dépendre du type d'EME, de son retentissement clinique et son profil évolutif, de l'étiologie sous-jacente, du terrain, des traitements antérieurs, de la pharmacocinétique des divers médicaments et du pronostic associé.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : Contrairement à la prise en charge de l'EME généralisé convulsif qui est une urgence thérapeutique et impose de minimiser le délai entre chaque ligne de traitement, il n'y a pas de données de la littérature dans les autres EME permettant de préconiser l'administration séquentielle codifiée de nouvelles lignes de traitement. Le délai entre chaque nouvelle ligne de traitement va dépendre du type d'EME, de son retentissement clinique, du pronostic associé, et de son profil évolutif. Une attitude moins agressive est donc conseillée dans ces états de mal [171]. Par exemple, dans un état de mal non convulsif, avec une sémiologie partielle simple (hallucination sensorielle isolée), après échec des BZD et d'un médicament antiépileptique administré par voie intraveineuse, il est licite de proposer un autre médicament antiépileptique, éventuellement par voie orale, dont l'effet ne pourra être évalué qu'après 6-8 heures. En cas d'efficacité partielle de cette troisième ligne et de bonne tolérance du patient, il peut être proposé une réévaluation, après une nouvelle prise orale, plutôt que d'envisager le recours immédiat à une quatrième ligne de traitement.

R4.3.4 Les médicaments antiépileptiques utilisables chez l'adulte en seconde ligne sont très nombreux, sous réserve de leurs précautions d'emploi (3.3.7) :

1. Par voie intraveineuse on dispose de : (fos)phénytoïne, valproate de sodium, lévétiracétam, lacosamide, phénobarbital. À la différence des EMETCG, qui nécessitent une perfusion rapide, le débit d'administration des médicaments peut être ralenti et la posologie modulée en fonction du terrain et de la sémiologie des crises.
2. Par voie orale ou par sonde gastrique (si le patient présente des troubles de vigilance ou des troubles de la déglutition), en cas de contre-indication des molécules antiépileptiques précédentes, d'absence de voie intraveineuse disponible, ou d'impossibilité de surveillance dans une USC, on peut recourir à une dose de charge en carbamazépine (sauf si le patient est d'origine asiatique, du fait d'un risque accru d'allergie cutanée), de phénytoïne, perampnel, zonisamide, topiramate, prégabaline, phénobarbital.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : Aucune étude n'a spécifiquement étudié ces stratégies. Elles reposent sur une pratique clinique, notamment des neurologues qui doivent gérer des patients ne justifiant pas d'une prise en charge dans une réanimation ou d'une USC. Bien que n'étant pas encore de pratique courante dans les USC et réanimations, il est important que ces stratégies y soient à l'avenir aussi appliquées : un patient admis dans une réanimation ne doit donc certainement pas recevoir d'emblée des traitements anesthésiques, mais, en fonction de critères détaillés plus loin, divers traitements antiépileptiques, éventuellement par voie orale. Le recours à un coma thérapeutique est exceptionnel et doit faire l'objet d'une concertation avec le neurologue.

Les attitudes thérapeutiques doivent clairement être adaptées à plusieurs facteurs :

- 1) La gravité de l'état de mal non convulsif : un état de mal à expression confusionnelle devra clairement être traité de façon plus énergique qu'un état de mal non confusionnel, à expression élémentaire ;
- 2) L'âge du patient : les posologies et les vitesses devront être réduites chez le sujet âgé ;
- 3) Les comorbidités.

Les propositions d'utilisation de doses de charge de traitements antiépileptiques ne reposent sur aucune étude contrôlée. Pour certains traitements, il n'y a aucune publication. Pour d'autres, il s'agit d'études le plus souvent rétrospectives, rapportant une expérience d'un centre, avec souvent une population hétérogène d'état de mal convulsif et non convulsif, souvent après de nombreuses lignes de traitement. C'est le cas notamment du lévétiracétam [172,173], du lacosamide, de la fosphénytoïne [174,175], du perampanel [176,177], et du topiramate [178].

A titre indicatif, des posologies sont proposées :

- 1) Traitements intraveineux
 - Fosphénytoïne : 20 mg.kg⁻¹ d'équivalent phénytoïne. A la différence des EME généralisés convulsifs, qui nécessitent une perfusion rapide, le débit peut être ralenti, pour minimiser d'éventuels effets secondaires cardio-vasculaires : 50 -100 mg/min. En l'absence de fosphénytoïne disponible, de la phénytoïne peut être utilisée (débit maximum de 50 mg.min⁻¹). Une surveillance dans une USC est nécessaire, compte tenu du risque d'hypotension et de bradycardie.
 - Valproate de sodium 25 à 40 mg.kg⁻¹. La vitesse de perfusion peut être réduite à 3 mg.kg⁻¹.min⁻¹. La perfusion ne nécessite pas une surveillance dans une USC.
 - Lévétiracétam : 40 à 60 mg.kg⁻¹ en 10-15 min (maximum 4 g). La perfusion ne nécessite pas une surveillance dans une USC.
 - Lacosamide : 200 à 400 mg en 15 à 30 minutes. La perfusion ne nécessite pas une surveillance dans une USC mais impose un ECG préalable pour éliminer un BAV du 2^{ème} ou du 3^{ème} degré.
- 2) Traitements par voie orale :
 - Dose de charge en carbamazépine : 600 mg, sauf si le patient est d'origine asiatique, du fait d'un risque accru d'allergie cutanée.
 - Dose de charge en phénytoïne : 300 à 400 mg (la phénytoïne peut également être administrée par voie intramusculaire, chez un patient présentant un trouble de la vigilance pour qui une admission dans une USC est impossible, du fait par exemple d'un grand âge ou de comorbidités graves).
 - Dose de charge en perampanel : 10 à 12 mg ; zonisamide : 100 à 200 mg ; topiramate : 100 à 200 mg ; prégabaline : 300 mg.

R4.3.5 En pédiatrie, les traitements par voie intraveineuse sont la phénytoïne, le phénobarbital et le lévétiracétam ; la fosphénytoïne étant réservée aux enfants de plus de 5 ans. Le valproate est évité par crainte de décompensation d'une maladie métabolique chez les patients dont la cause de l'EME n'est pas identifiée. Par voie orale ou par sonde gastrique, on dispose de la phénytoïne, du zonisamide, du perampanel, du topiramate et du phénobarbital.

(Avis d'experts) Accord FORT

R4.3.6 Le recours aux agents anesthésiques qui impose une intubation et une ventilation mécanique n'est envisagé que très rarement car les risques d'une telle approche sont en règle supérieurs au bénéfice escompté.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : Bien que ne reposant sur aucune étude, ce point de vue fait partie des recommandations européennes sur l'état de mal non-convulsif [179]. Il n'y a habituellement dans les états de mal autres que l'EMETCG aucune urgence vitale et en particulier pas de défaillance cardio-respiratoire. Si l'état de mal est réfractaire aux traitements de deuxième ligne, il y a un risque élevé qu'après la levée de la sédation/anesthésie, l'état de mal réapparaisse. Il faudra toujours rechercher un facteur étiologique. Plusieurs travaux ont relaté que la morbidité et la mortalité d'un état de mal sont supérieures en cas de mise en œuvre d'une intubation avec anesthésie générale [180,181].

R4.3.7 La très grande diversité des types d'EME impose de connaître certaines spécificités de leur prise en charge :

1. dans les EME partiels moteurs, l'escalade thérapeutique doit être progressive : des médicaments antiépileptiques peuvent être administrés par voie intraveineuse, ou orale dès la 2^{ème} ligne de traitement. En cas de généralisation secondaire la prise en charge rejoint celle de l'EMETCG. «L'épilepsie partielle continue» est une forme très particulière d'EME focal, qui ne se généralise pas et est particulièrement pharmacorésistante ; les délais entre les lignes de traitement peuvent donc être prolongés et le recours à une anesthésie générale n'est pas indiqué. Il n'y a pas d'indication à un transfert en réanimation.
2. l'EME absence dans le cadre d'une épilepsie généralisée idiopathique, qui s'accompagne souvent de quelques myoclonies, survient volontiers à l'arrêt du traitement ou à la prescription d'un médicament antiépileptique inapproprié (par exemple, carbamazépine, gabapentine, etc.). Il faut, après la prescription de BZD, réintroduire le traitement de fond par voie orale, et, si l'EME perdure, recourir selon les précautions sus-citées et, après avis chez l'enfant, au valproate de sodium IV.
3. dans l'EME absence *de novo*, faisant suite à un sevrage brutal d'une BZD chez un sujet âgé, la réintroduction d'une BZD est souvent suffisante.
4. dans les EME non convulsifs à expression confusionnelle, d'origine frontale ou temporale, dont il faut tenter de contrôler la cause, il convient de proposer comme traitement de 2^{ème} ligne un traitement antiépileptique IV comme la (fos)phénytoïne, le lacosamide ou le lévétiracétam, voire le phénobarbital. Si une origine mitochondriale est suspectée, il faudra absolument éviter le valproate de sodium.
5. dans les EME myocloniques sans troubles de conscience perceptibles qui surviennent dans le cadre d'une épilepsie généralisée idiopathique les BZD sont très efficaces.
6. dans les EME toniques (rencontrés dans les encéphalopathies type Lennox Gastaut), la prescription de BZD doit être prudente car leur effet sédatif peut induire une majoration des crises toniques. Il conviendra de rechercher attentivement un foyer infectieux, souvent associé à ces EME.

(Avis d'experts) Accord FORT

4.4 Orientation – filière

R4.4.1 L'hospitalisation en réanimation/USC d'un patient présentant un EME avec manifestations motrices (EME partiel moteur, myoclonique, tonique) n'est indiquée qu'en présence de troubles de la vigilance (généralisation de l'EME ou troubles de vigilance liée à l'étiologie ou au traitement) ou si une autre défaillance d'organe apparaît.

(Avis d'experts) Accord FORT

R4.4.2 L'hospitalisation en réanimation/USC d'un patient présentant un EME sans manifestation motrice prédominante, à expression confusionnelle ou non est indiquée, en fonction du terrain :

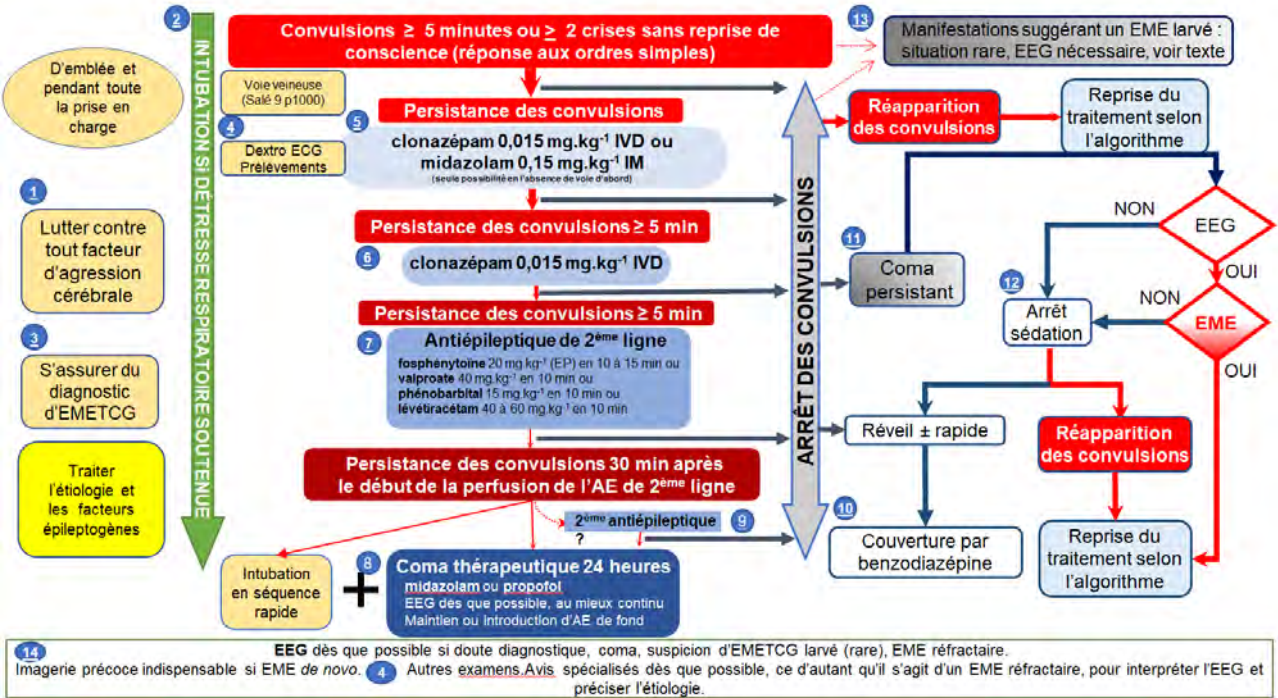
- si l'option thérapeutique choisie le nécessite (l'administration de (fos)phénytoïne nécessite une surveillance par scope),
- en raison de troubles de la vigilance,
- si l'étiologie sous-jacente laisse entrevoir une possibilité d'aggravation,
- si des crises tonico-cloniques généralisées viennent émailler le tableau clinique,
- si une autre défaillance d'organe apparaît.

(Avis d'experts) Accord FORT

R4.4.3 Le transfert en neurologie est à privilégier dans tous les cas. Quand cela est impossible, le patient devra être transféré en médecine. La sortie à domicile ou dans une autre structure, après avis neurologique, est fonction de la cause de l'épilepsie, de son degré de contrôle, du terrain, de l'organisation de l'établissement, des éventuelles affections associées. Une consultation neurologique de suivi sera systématiquement programmée.

(Avis d'experts) Accord FORT

Annexe 1 : Algorithme de prise en charge d'un patient ayant un EME tonico-clonique généralisé (Avis d'experts, Accord FORT) de l'adulte non obèse (70 kg) [SFMU 2018]



Les numéros renvoient aux recommandations suivantes :

Numéro	Sujet	Recommandations
1	Lutte contre l'agression cérébrale	R3.2.1
2	Intubation éventuelle	R3.2.4 ; R3.2.5
3	Vérification du diagnostic	Champ 3.1
4	Examens complémentaires	R2.7
5	BZD	R3.3.1 ; R3.3.2 ; R3.3.3
6	Deuxième injection BZD	R3.3.5
7	Antiépileptique de deuxième ligne	R3.3.7
8	Coma thérapeutique	R3.3.10
9	Différer l'anesthésie générale ?	R3.3.11
10	EMETCG contrôlé : relais par un antiépileptique, associé à une BZD	R3.3.9
11	Persistance d'un coma	R3.3.16 ; R3.3.17
12	Arrêt de la sédation en l'absence de convulsions et d'EEG	R3.3.19
13	Etat de mal larvé	R1.12 ; R3.3.18
14	Imagerie	R2.8 ; R2.9 ; R2.10 ; R3.5.4

Annexe 2 : Particularités pédiatriques

Hypotension

Chez l'enfant, le cumul d'antiépileptiques et en particulier des anesthésiques entraînent fréquemment une hypotension artérielle particulièrement délétère. Il faut essayer de l'éviter en respectant les doses et le timing d'administration des antiépileptiques.

Valeurs normales des pressions artérielles en pédiatrie, selon l'âge de l'enfant :

	1 mois - 2 ans	2 - 4 ans	4 - 10 ans	> 10 ans
PAS mmHg	85-105	90-110	95-115	110-130
PAM mmHg	65-80	65-80	70-85	80-95
PAD mmHg	50-65	50-65	55-70	65-80

CORRECTION Glycémie, Calcémie, Natrémie.

Hypoglycémie : Gly < 2,8 mmol.L⁻¹ (< 0,50 g.L⁻¹) sur sérum

Resuscitage urgent :

- 0,25 g.kg⁻¹ (2,5 mL.kg⁻¹) de glucosé à 10% en IV (pas de G30%), suivi d'une perfusion de glucose au débit de 5-6 mg.kg⁻¹.min⁻¹ (pour éviter une hypoglycémie rebond)

OU

- 0,5 g.kg⁻¹ de glucosé à 30% PO (~2 mL.kg⁻¹), suivi d'un biberon de céréales (ou bouillie) chez le nourrisson, et chez l'enfant d'ingestion de 30 à 50 gr de pain (sucres lents) pour éviter une hypoglycémie rebond.

- Surveillance de la glycémie capillaire toutes les 15 minutes pendant 1 heure, puis toutes les heures pendant 4 heures, puis toutes les 4 heures pendant 24 heures

- Si persistance de l'hypoglycémie relais par perfusion de glucosé en débutant à 6 mg.kg⁻¹.min⁻¹ sans oublier de vérifier l'efficacité de la mesure par des dextros réguliers et d'augmenter les apports si les glycémies restent basses.

Hypernatrémie :

Perfusion intraveineuse selon la valeur de natrémie :

- 145 à 170 mmol.L⁻¹ : B26

- > 170 mmol.L⁻¹ : B26 + NaCl : 1 g.L⁻¹ (150 ml/h)

- Débit : 150 mL.kg⁻¹.j⁻¹

- Solution de réhydratation orale autorisée en plus de la perfusion si natrémie < 155 mmol.L⁻¹, réhydratation intraveineuse seule au-delà

- Monitoring de la natrémie : - toutes les 4h si Na⁺ > 160 mmol.L⁻¹;
- toutes les 6 heures si Na⁺ < 160 mmol.L⁻¹

Hyponatrémie

B26 = G5% + 1,5 g.L⁻¹ KCl + 4 g.L⁻¹ NaCl

- 125 à 130 mmol.L⁻¹ et non symptomatique : B26 150 mL.kg⁻¹.j⁻¹

- < 125 mmol.L⁻¹ et symptomatique (convulsions, troubles de la conscience) :

- remonter rapidement la natrémie de 5 à 7 mmol.L⁻¹
- Injecter : 3-4 mL.kg⁻¹ de NaCl : 5,85 % (1 mL = 1 mmol) en 5 minutes

Hypocalcémie :

Une ampoule de 10 mL de Gluconate de calcium Ca 10% en intraveineux direct avec surveillance continue puis relais par Gluconate de calcium 10% (10 mL = 1 g gluconate = 90 mg Ca = 2,2 mmol Ca) : 1000 mg Ca .m⁻².j⁻¹ soit 100 mL gluconate .m⁻².j⁻¹ (dilués à 10% dans du glucosé 5%).

Références

1. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol*. Elsevier Ltd; 2015;14:615-624.
2. Hocker S. Systemic complications of status epilepticus--An update. *Epilepsy Behav* EB. 2015;49:83-7.
3. Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. A clinical score for prognosis of status epilepticus in adults. *Neurology*. 2006;66:1736-8.
4. Outin, Hervé, Blanc, T, Vinatier, Isabelle. Prise en charge en situation d'urgence et en réanimation des états de mal épileptiques de l'adulte et de l'enfant (nouveau-né exclu). Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française. *Réanimation*. 2009;4-12.
5. Navarro V, Demeret S, Outin H. Vers de nouvelles recommandations françaises sur la prise en charge des états de mal épileptiques. *Médecine Intensive Réanimation*. 2016;450-2.
6. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981;22:489-501.
7. Tenaillon A, Ameri A, Baron D, Bernardin G, Clair B, Cohen S, et al. Prise en charge de l'état de mal épileptique (enfants -adultes). *Réanimation Urgences*. 1995;387-96.
8. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia*. 1999;40:120-2.
9. Haut SR, Shinnar S, Moshé SL, O'Dell C, Legatt AD. The association between seizure clustering and convulsive status epilepticus in patients with intractable complex partial seizures. *Epilepsia*. 1999;40:1832-4.
10. Kinney MO, Kaplan PW. An update on the recognition and treatment of non-convulsive status epilepticus in the intensive care unit. *Expert Rev Neurother*. 2017;17:987-1002.
11. Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus: effect of treatment aggressiveness on prognosis. *Arch Neurol*. 2005;62:1698-702.
12. Novy J, Logroscino G, Rossetti AO. Refractory status epilepticus: a prospective observational study. *Epilepsia*. 2010;51:251-6.
13. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain J Neurol*. 2011;134:2802-18.
14. Rossetti AO, Alvarez V, Burnand B, Januel J-M. Treatment deviating from guidelines does not influence status epilepticus prognosis. *J Neurol*. 2013;260:421-8.
15. Alvarez V, Westover MB, Drislane FW, Dworetzky B a., Curley D, Lee JW, et al. Evaluation of a clinical tool for early etiology identification in status epilepticus. *Epilepsia*. 2014;55:2059-68.
16. Hocker SE. Status Epilepticus. *Contin Minneap Minn*. 2015;21:1362-83.
17. Young GB, Jordan KG. Do Nonconvulsive Seizures Damage the Brain?— Yes. *Arch Neurol*. 1998;55:117-9.
18. Wu YW, Shek DW, Garcia PA, Zhao S, Johnston SC. Incidence and mortality of generalized convulsive status epilepticus in California. *Neurology*. 2002;58:1070-6.
19. Aminoff MJ, Simon RP. Status Epilepticus. Causes, Clinical Features and Consequences in 98 Patients. *Am J Med*. 1980;69:657-66.
20. Tan RYL, Neligan A, Shorvon SD. The uncommon causes of status epilepticus : A Systematic Review. *Epilepsy Res*. Elsevier B.V.; 2010;91:111-22.
21. Ferlisi M, Shorvon S. Seizure precipitants (triggering factors) in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. Elsevier Inc.; 2014;33:101-5.
22. Frucht MM, Quigg M, Schwaner C, Fountain NB. Distribution of seizure precipitants among epilepsy syndromes. *Epilepsia*. 2000;41:1534-9.
23. Spatola M, Novy J, Pasquier R Du, Dalmau J, Rossetti AO. Status epilepticus of inflammatory etiology A cohort study. *Neurology*. 2015;85:464-70.
24. Hirsch LJ, Gaspard N. Status epilepticus. *Continuum*. 2013;19:767-94.
25. Alvarez V, Westover MB, Drislane FW, Dworetzky BA, Curley D, Lee JW, et al. Evaluation of a clinical tool for early etiology identification in status epilepticus. *Epilepsia*. 2014;55:2059-68.

26. Sonnevile R, Mariotte E, Neuville M, Minaud S, Magalhaes E, Ruckly S, et al. Early-onset status epilepticus in patients with acute encephalitis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e4092.
27. Zoons E, Weisfelt M, de Gans J, Spanjaard L, Koelman JHTM, Reitsma JB, et al. Seizures in adults with bacterial meningitis. *Neurology*. 2008;70:2109–15.
28. Kalita J, Chandra S, Misra UK. Significance of seizure in cerebral venous sinus thrombosis. *Seizure*. 2012;21:639–42.
29. Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol*. 2015;14:914–25.
30. Bateman BT, Claassen J, Willey JZ, Hirsch LJ, Mayer SA, Sacco RL, et al. Convulsive status epilepticus after ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome in a large administrative dataset. *Neurocrit Care*. 2007;7:187–93.
31. Lahiri S, Mayer SA, Fink ME, Lord AS, Rosengart A, Mangat HS, et al. Mechanical Ventilation for Acute Stroke: A Multi-state Population-Based Study. *Neurocrit Care*. 2015;23:28–32.
32. Dhakar MB, Sivakumar S, Bhattacharya P, Shah A, Basha MM. A retrospective cross-sectional study of the prevalence of generalized convulsive status epilepticus in traumatic brain injury: United States 2002-2010. *Seizure*. 2015;32:16–22.
33. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51:671–5.
34. Alvarez V, Rossetti AO. Monotherapy or Polytherapy for First-Line Treatment of SE? *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. 2016;33:14–7.
35. Goyal MK, Sinha S, Ravishankar S, Shivshankar JJ. Role of MR imaging in the evaluation of etiology of status epilepticus. *J Neurol Sci*. 2008;272:143–50.
36. Mendes A, Sampaio L. Brain magnetic resonance in status epilepticus: A focused review. *Seizure*. 2016;38:63–7.
37. Huang Y-C, Weng H-H, Tsai Y, Huang Y-C, Hsiao M-C, Wu C-Y, et al. Periictal magnetic resonance imaging in status epilepticus. *Epilepsy Res*. 2009;86:72–81.
38. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, Cabrera Kang C, Probasco JC, Jongeling AC, et al. New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology*. 2015;85:1604–13.
39. Tumani H, Jobs C, Brettschneider J, Hoppner AC, Kerling F, Fauser S. Effect of epileptic seizures on the cerebrospinal fluid--A systematic retrospective analysis. *Epilepsy Res*. 2015;114:23–31.
40. Mook-Kanamori B, van de Beek D, Wijdicks EFM. Herpes simplex encephalitis with normal initial cerebrospinal fluid examination. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:1514–5.
41. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15:391–404.
42. De Montmollin E, Demeret S, Brulé N, Conrad M, Dailler F, Lerolle N, et al. Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis in Adult Patients Requiring Intensive Care. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:491–9.
43. Tan NCK, Berkovic SF. The Epilepsy Genetic Association Database (epiGAD): analysis of 165 genetic association studies, 1996-2008. *Epilepsia*. 2010;51:686–9.
44. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2014;13:167–77.
45. Mukhin KY, Mameniškienė R, Mironov MB, Kvaskova NE, Bobylova MY, Petrukhin AS, et al. Epilepsia partialis continua in tick-borne Russian spring-summer encephalitis. *Acta Neurol Scand*. 2012;125:345–52.
46. Amicizia D, Domnich A, Panatto D, Lai PL, Cristina ML, Avio U, et al. Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in Europe and its prevention by available vaccines. *Hum Vaccines Immunother*. 2013;9:1163–71.
47. Chevallier JA, Von Allmen GK, Koenig MK. Seizure semiology and EEG findings in mitochondrial diseases. *Epilepsia*. 2014;55:707–12.
48. Wolf NI, Rahman S, Schmitt B, Taanman J-W, Duncan AJ, Harting I, et al. Status epilepticus in children with Alpers' disease caused by POLG1 mutations: EEG and MRI features. *Epilepsia*. 2009;50:1596–607.
49. Prüss H, Holtkamp M. Ketamine successfully terminates malignant status epilepticus. *Epilepsy Res*. 2008;82:219–22.

50. Costello DJ, Kilbride RD, Cole AJ. Cryptogenic New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) in adults--Infectious or not? *J Neurol Sci.* 2009;277:26–31.
51. Peleg M, Tu S. Decision support, knowledge representation and management in medicine. *Yearb Med Inform.* 2006;72–80.
52. Fesmire FM, Hughes AD, Fody EP, Jackson AP, Fesmire CE, Gilbert MA, et al. The Erlanger chest pain evaluation protocol: a one-year experience with serial 12-lead ECG monitoring, two-hour delta serum marker measurements, and selective nuclear stress testing to identify and exclude acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med.* 2002;40:584–94.
53. Bodde NMG, Brooks JL, Baker GA, Boon P a. JM, Hendriksen JGM, Mulder OG, et al. Psychogenic non-epileptic seizures--definition, etiology, treatment and prognostic issues: a critical review. *Seizure.* 2009;18:543–53.
54. Hingray C, Biberon J, El-Hage W, de Toffol B. Psychogenic non-epileptic seizures (PNES). *Rev Neurol (Paris).* 2016;172:263–9.
55. Chung SS, Gerber P, Kirilin KA. Ictal eye closure is a reliable indicator for psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology.* 2006;66:1730–1.
56. Reuber M, Baker GA, Gill R, Smith DF, Chadwick DW. Failure to recognize psychogenic nonepileptic seizures may cause death. *Neurology.* 2004;62:834–5.
57. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Meierkord H. Diagnosis of psychogenic nonepileptic status epilepticus in the emergency setting. *Neurology.* 2006;66:1727–9.
58. Dworetzky BA, Mortati KA, Rossetti AO, Vaccaro B, Nelson A, Bromfield EB. Clinical characteristics of psychogenic nonepileptic seizure status in the long-term monitoring unit. *Epilepsy Behav EB.* 2006;9:335–8.
59. Dworetzky BA, Bublick EJ, Szaflarski JP, Nonepileptic Seizure Task Force. Nonepileptic psychogenic status: markedly prolonged psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav EB.* 2010;19:65–8.
60. Dworetzky BA, Weisholtz DS, Perez DL, Baslet G. A clinically oriented perspective on psychogenic nonepileptic seizure-related emergencies. *Clin EEG Neurosci.* 2015;46:26–33.
61. Pakalnis A, Paolicchi J, Gilles E. Psychogenic status epilepticus in children: psychiatric and other risk factors. *Neurology.* 2000;54:969–70.
62. Papavasiliou A, Vassilaki N, Paraskevoulakos E, Kotsalis C, Bazigou H, Bardani I. Psychogenic status epilepticus in children. *Epilepsy Behav EB.* 2004;5:539–46.
63. Spitz M-A, Vercueil L, Dubois-Teklali F. [Pseudostatus epilepticus: a severe complication of psychogenic nonepileptic seizures (PNES) in children]. *Arch Pediatr.* 2012;19:47–50.
64. Benbadis SR, Agrawal V, Tatum WO. How many patients with psychogenic nonepileptic seizures also have epilepsy? *Neurology.* 2001;57:915–7.
65. Attia J, Cook DJ. Prognosis in anoxic and traumatic coma. *Crit Care Clin.* 1998;14:497–511.
66. Niedermeyer E, Fineyre F, Riley T, Bird B. Myoclonus and the electroencephalogram, a review. *Clin EEG Electroencephalogr.* 1979;10:75–95.
67. Yamashita S, Morinaga T, Ohgo S, Sakamoto T, Kaku N, Sugimoto S, et al. Prognostic value of electroencephalogram (EEG) in anoxic encephalopathy after cardiopulmonary resuscitation: relationship among anoxic period, EEG grading and outcome. *Intern Med.* 1995;34:71–6.
68. Van Cott AC, Blatt I, Brenner RP. Stimulus-sensitive seizures in postanoxic coma. *Epilepsia.* 1996;37:868–74.
69. Fernández-Torre JL, González-Rato J, Martínez-Martínez M. Acute stimulus-sensitive postanoxic myoclonus: description of a case. *Clin EEG Neurosci.* 2005;36:199–201.
70. Hockaday JM, Potts F, Epstein E, Bonazzi A, Schwab RS. Electroencephalographic changes in acute cerebral anoxia from cardiac or respiratory arrest. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1965;18:575–86.
71. Dunand A-C, Jallon P. [Pseudoperiodic and paroxysmal electroencephalographic activities]. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol.* 2002;32:2–37.
72. Rudler M, Marois C, Weiss N, Thabut D, Navarro V, Brain-Liver Pitié-Salpêtrière Study Group (BLIPS). Status epilepticus in patients with cirrhosis: How to avoid misdiagnosis in patients with hepatic encephalopathy. *Seizure.* 2017;45:192–7.
73. Gerstner T, Buesing D, Longin E, Bendl C, Wenzel D, Scheid B, et al. Valproic acid induced encephalopathy--19 new cases in Germany from 1994 to 2003--a side effect associated to VPA-therapy not only in young children. *Seizure.* 2006;15:443–8.

74. Chanson E, Bicilli É, Lauxerois M, Kauffmann S, Chabanne R, Ducray F, et al. Anti-NMDA-R encephalitis: Should we consider extreme delta brush as electrical status epilepticus? *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol*. 2016;46:17–25.
75. Wieser HG, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2006;117:935–51.
76. Lapergue B, Demeret S, Denys V, Laplanche JL, Galanaud D, Verny M, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease mimicking nonconvulsive status epilepticus. *Neurology*. 2010;74:1995–9.
77. Roppolo LP, Walters K. Airway management in neurological emergencies. *Neurocrit Care*. 2004;1:405–14.
78. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2000;342:1581–9.
79. Çelik T, Tolunay O, Tolunay I, Çelik Ü. Cerebral salt wasting in status epilepticus: two cases and review of the literature. *Pediatr Neurol*. 2014;50:397–9.
80. Kellinghaus C, Berning S, Stögbauer F. Use of oxcarbazepine for treatment of refractory status epilepticus. *Seizure*. 2014;23:151–4.
81. Kline CA, Esekogwu VI, Henderson SO, Newton KI. Non-convulsive status epilepticus in a patient with hypocalcemia. *J Emerg Med*. 1998;16:715–8.
82. Wijdicks EFM. The multifaceted care of status epilepticus. *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 6:61–3.
83. Boggs JG, Painter JA, DeLorenzo RJ. Analysis of electrocardiographic changes in status epilepticus. *Epilepsy Res*. 1993;14:87–94.
84. Belcour D, Jabot J, Grard B, Roussiaux A, Ferdynus C, Vandroux D, et al. Prevalence and Risk Factors of Stress Cardiomyopathy After Convulsive Status Epilepticus in ICU Patients. *Crit Care Med*. 2015;43:2164–70.
85. Stöllberger C, Wegner C, Finsterer J. Seizure-associated Takotsubo cardiomyopathy. *Epilepsia*. 2011;52:e160–7.
86. Finsterer J, Bersano A. Seizure-triggered Takotsubo syndrome rarely causes SUDEP. *Seizure*. 2015;31:84–7.
87. Hocker S, Prasad A, Rabinstein AA. Cardiac injury in refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 2013;54:518–22.
88. Mehrpour M, Hajsadeghi S, Fereshtehnejad S-M, Mehrpour M, Bassir P. Serum levels of cardiac troponin I in patients with status epilepticus and healthy cardiovascular system. *Arch Med Res*. 2013;44:449–53.
89. Soundarya N, Lawrence D, Samip J, Stacy A, Robert J, Leroy R, et al. Elevation of Cardiac Troponins in Prolonged Status Epilepticus: A Retrospective Chart Analysis. *SOJ Neurol*. 2014;1:1–4.
90. Adams BD, Buckley NH, Kim JY, Tipps LB. Fosphenytoin may cause hemodynamically unstable bradydysrhythmias. *J Emerg Med*. 2006;30:75–9.
91. Geeraerts T, Velly L, Abdennour L, Asehnoune K, Audibert G, Bouzat P, et al. Prise en charge des traumatisés crâniens graves à la phase précoce (24 premières heures). *Anesth Réanimation*. 2016;431–53.
92. Wasterlain CG, Fujikawa DG, Penix L, Sankar R. Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia*. 1993;34 Suppl 1:S37–53.
93. Beskind DL, Rhodes SM, Stolz U, Birrer B, Mayfield TR, Bourn S, et al. When should you test for and treat hypoglycemia in prehospital seizure patients? *Prehospital Emerg Care*. 2014;18:433–41.
94. Remick K, Redgate C, Ostermayer D, Kaji AH, Gausche-Hill M. Prehospital Glucose Testing for Children with Seizures: A Proposed Change in Management. *Prehospital Emerg Care*. 2017;21:216–21.
95. Tomlinson FH, Anderson RE, Meyer FB. Effect of arterial blood pressure and serum glucose on brain intracellular pH, cerebral and cortical blood flow during status epilepticus in the white New Zealand rabbit. *Epilepsy Res*. 1993;14:123–37.
96. Chiewthanakul P, Noppaklao P, Sawanyawisuth K, Tiamkao S. Hyperglycemia associated with seizure control in status epilepticus. *Epilepsy Behav EB*. 2015;49:155–7.
97. Chiewthanakul P, Noppaklao P, Sawanyawisuth K, Tiamkao S. Factors associated with poor discharge status in patients with status epilepticus at Khon Kaen Hospital. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:1097–101.
98. Rathakrishnan R, Sidik NP, Huak CY, Wilder-Smith EP. Generalised convulsive status epilepticus in Singapore: clinical outcomes and potential prognostic markers. *Seizure*. 2009;18:202–5.

99. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY-S, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:1283–97.
100. Bilotta F, Rosa G. Glucose management in the neurosurgical patient: are we yet any closer? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23:539–43.
101. Cinotti R, Ichai C, Orban J-C, Kalfon P, Feuillet F, Roquilly A, et al. Effects of tight computerized glucose control on neurological outcome in severely brain injured patients: a multicenter sub-group analysis of the randomized-controlled open-label CGAO-REA study. *Crit Care*. 2014;18:498.
102. Liu Z, Gatt A, Mikati M, Holmes GL. Effect of temperature on kainic acid-induced seizures. *Brain Res*. 1993;631:51–8.
103. Suchomelova L, Lopez-Meraz ML, Niquet J, Kubova H, Wasterlain CG. Hyperthermia aggravates status epilepticus-induced epileptogenesis and neuronal loss in immature rats. *Neuroscience*. 2015;305:209–24.
104. Zeiler FA, Zeiler KJ, Teitelbaum J, Gillman LM, West M. Therapeutic Hypothermia for Refractory Status Epilepticus. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 2015;42:221–9.
105. Subcommittee on Febrile Seizures, American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*. 2011;127:389–94.
106. Saxena M, Young P, Pilcher D, Bailey M, Harrison D, Bellomo R, et al. Early temperature and mortality in critically ill patients with acute neurological diseases: trauma and stroke differ from infection. *Intensive Care Med*. 2015;41:823–32.
107. Legriel S, Azoulay E, Resche-Rigon M, Lemiale V, Mourvillier B, Kouatchet A, et al. Functional outcome after convulsive status epilepticus. *Crit Care Med*. 2010;38:2295–303.
108. Vohra TT, Miller JB, Nicholas KS, Varelas PN, Harsh DM, Durkalski V, et al. Endotracheal Intubation in Patients Treated for Prehospital Status Epilepticus. *Neurocrit Care*. 2015;23:33–43.
109. Parviainen I, Kälviäinen R, Ruokonen E. Propofol and barbiturates for the anesthesia of refractory convulsive status epilepticus: pros and cons. *Neurol Res*. 2007;29:667–71.
110. Asehnoune K, Mahe PJ, Seguin P, Jaber S, Jung B, Guitton C, et al. Etomidate increases susceptibility to pneumonia in trauma patients. *Intensive Care Med*. 2012;38:1673–82.
111. Le Roux P, Menon DK, Citerio G, Vespa P, Bader MK, Brophy GM, et al. Consensus summary statement of the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine. *Neurocrit Care*. 2014;21 Suppl 2:S1–26.
112. Karlov V. Systemic mechanisms of antiepileptic protection. *Epilepsy Behav*. 2015;49:90–7.
113. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2001;345:631–7.
114. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339:792–8.
115. Prasad M, Krishnan PR, Sequeira R, Al-Roomi K. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;CD003723.
116. Alvarez V, Lee JW, Drislane FW, Westover MB, Novy J, Dworetzky BA, et al. Practice variability and efficacy of clonazepam, lorazepam, and midazolam in status epilepticus: A multicenter comparison. *Epilepsia*. 2015;56:1275–85.
117. McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:205–10.
118. McMullan J, Sasson C, Pancioli A, Silbergleit R. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2010;17:575–82.
119. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2012;366:591–600.
120. Navarro V, Dagrón C, Elie C, Lamhaut L, Demeret S, Urien S, et al. Prehospital treatment with levetiracetam plus clonazepam or placebo plus clonazepam in status epilepticus (SAMUKeppra): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2016;15:47–55.
121. Mundlamuri RC, Sinha S, Subbakrishna DK, Prathyusha PV, Nagappa M, Bindu PS, et al. Management of generalised convulsive status epilepticus (SE): A prospective randomised controlled study

of combined treatment with intravenous lorazepam with either phenytoin, sodium valproate or levetiracetam--Pilot study. *Epilepsy Res.* 2015;114:52–8.

122. Aranda A, Foucart G, Ducassé JL, Grolleau S, McGonigal A, Valton L. Generalized convulsive status epilepticus management in adults: a cohort study with evaluation of professional practice. *Epilepsia.* 2010;51:2159–67.

123. Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure.* 2014;23:167–74.

124. Trinkka E, Höfler J, Zerbs A, Brigo F. Efficacy and safety of intravenous valproate for status epilepticus: a systematic review. *CNS Drugs.* 2014;28:623–39.

125. Agarwal P, Kumar N, Chandra R, Gupta G, Antony AR, Garg N. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure.* 2007;16:527–32.

126. Malamiri RA, Ghaempanah M, Khosroshahi N, Nikkhah A, Bavarian B, Ashrafi MR. Efficacy and safety of intravenous sodium valproate versus phenobarbital in controlling convulsive status epilepticus and acute prolonged convulsive seizures in children: a randomised trial. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16:536–41.

127. Alvarez V, Januel J-M, Burnand B, Rossetti AO. Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam. *Epilepsia.* 2011;52:1292–6.

128. Falco-Walter JJ, Bleck T. Treatment of Established Status Epilepticus. *J Clin Med.* 2016;5.

129. Kellinghaus C, Berning S, Immisch I, Larch J, Rosenow F, Rossetti AO, et al. Intravenous lacosamide for treatment of status epilepticus. *Acta Neurol Scand.* 2011;123:137–41.

130. Meierkord H, Boon P, Engelsen B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol.* 2010;17:348–55.

131. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care.* 2012;17:3–23.

132. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr.* 2016;16:48–61.

133. Wilder-Smith OH, Ravussin PA, Decosterd LA, Despland PA, Bissonnette B. Midazolam premedication reduces propofol dose requirements for multiple anesthetic endpoints. *Can J Anaesth J Can Anesth.* 2001;48:439–45.

134. Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet Neurol.* 2011;10:922–30.

135. Fernandez A, Lantigua H, Lesch C, Shao B, Foreman B, Schmidt JM, et al. High-dose midazolam infusion for refractory status epilepticus. *Neurology.* 2014;82:359–65.

136. Bellante F, Legros B, Depondt C, Créteur J, Taccone FS, Gaspard N. Midazolam and thiopental for the treatment of refractory status epilepticus: a retrospective comparison of efficacy and safety. *J Neurol.* 2016;263:799–806.

137. Cereda C, Berger MM, Rossetti AO. Bowel ischemia: a rare complication of thiopental treatment for status epilepticus. *Neurocrit Care.* 2009;10:355–8.

138. Sutter R, Tschudin-Sutter S, Grize L, Fuhr P, Bonten MJM, Widmer AF, et al. Associations between infections and clinical outcome parameters in status epilepticus: a retrospective 5-year cohort study. *Epilepsia.* 2012;53:1489–97.

139. Bray RJ. The propofol infusion syndrome in infants and children: can we predict the risk? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2002;15:339–42.

140. Gaspard N, Foreman B, Judd LM, Brenton JN, Nathan BR, McCoy BM, et al. Intravenous ketamine for the treatment of refractory status epilepticus: a retrospective multicenter study. *Epilepsia.* 2013;54:1498–503.

141. Reznik ME, Berger K, Claassen J. Comparison of Intravenous Anesthetic Agents for the Treatment of Refractory Status Epilepticus. *J Clin Med.* 2016;5.

142. Hottinger A, Sutter R, Marsch S, Rüegg S. Topiramate as an adjunctive treatment in patients with refractory status epilepticus: an observational cohort study. *CNS Drugs.* 2012;26:761–72.

143. Höfler J, Trinkka E. Lacosamide as a new treatment option in status epilepticus. *Epilepsia.* 2013;54:393–404.

144. Thakur KT, Probasco JC, Hocker SE, Roehl K, Henry B, Kossoff EH, et al. Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. *Neurology*. 2014;82:665–70.
145. Young GB, Jordan KG, Doig GS. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology*. 1996;47:83–9.
146. Friedman D, Claassen J, Hirsch LJ. Continuous electroencephalogram monitoring in the intensive care unit. *Anesth Analg*. 2009;109:506–23.
147. Alvarez V, Drislane FW, Westover MB, Dworetzky BA, Lee JW. Characteristics and role in outcome prediction of continuous EEG after status epilepticus: A prospective observational cohort. *Epilepsia*. 2015;56:933–41.
148. Beniczky S, Hirsch LJ, Kaplan PW, Pressler R, Bauer G, Aurlien H, et al. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 6:28–9.
149. Leitinger M, Beniczky S, Rohrachner A, Gardella E, Kalss G, Qerama E, et al. Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus--approach to clinical application. *Epilepsy Behav*. 2015;49:158–63.
150. Trinka E, Leitinger M. Which EEG patterns in coma are nonconvulsive status epilepticus? *Epilepsy Behav*. 2015;49:203–22.
151. André-Obadia N, Lamblin MD, Sauleau P. French recommendations on electroencephalography. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol*. 2015;45:1–17.
152. Claassen J, Taccone FS, Horn P, Holtkamp M, Stocchetti N, Oddo M, et al. Recommendations on the use of EEG monitoring in critically ill patients: consensus statement from the neurointensive care section of the ESICM. *Intensive Care Med*. 2013;39:1337–51.
153. Vanherpe P, Schrooten M. Minimal EEG montage with high yield for the detection of status epilepticus in the setting of postanoxic brain damage. *Acta Neurol Belg*. 2017;117:145–52.
154. Young GB, Sharpe MD, Savard M, Al Thenayan E, Norton L, Davies-Schinkel C. Seizure detection with a commercially available bedside EEG monitor and the subhairline montage. *Neurocrit Care*. 2009;11:411–6.
155. André-Obadia N, Parain D, Szurhaj W. Continuous EEG monitoring in adults in the intensive care unit (ICU). *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol*. 2015;45:39–46.
156. Riker RR, Fraser GL, Wilkins ML. Comparing the bispectral index and suppression ratio with burst suppression of the electroencephalogram during pentobarbital infusions in adult intensive care patients. *Pharmacotherapy*. 2003;23:1087–93.
157. Musialowicz T, Mervaala E, Kälviäinen R, Uusaro A, Ruokonen E, Parviainen I. Can BIS monitoring be used to assess the depth of propofol anesthesia in the treatment of refractory status epilepticus? *Epilepsia*. 2010;51:1580–6.
158. Gilad R, Izkovitz N, Dabby R, Rapoport A, Sadeh M, Weller B, et al. Treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures with i.v. valproic acid vs phenytoin. *Acta Neurol Scand*. 2008;118:296–300.
159. Kämpfi L, Mustonen H, Soinila S. Factors related to delays in pre-hospital management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2015;22:93–104.
160. Nair PP, Kalita J, Misra UK. Role of cranial imaging in epileptic status. *Eur J Radiol*. 2009;70:475–80.
161. Claassen J, Riviello JJ, Silbergleit R. Emergency Neurological Life Support: Status Epilepticus. *Neurocrit Care*. 2015;23 Suppl 2:S136–42.
162. Demeret S, Weiss N, Bolgert F, Navarro V. What is specialized care in status epilepticus and in which ICU? *Neurocrit Care*. 2013;19:1–3.
163. Bleck TP. Status epilepticus and the use of continuous EEG monitoring in the intensive care unit. *Contin*. 2012;18:560–78.
164. Butler CR, Graham KS, Hodges JR, Kapur N, Wardlaw JM, Zeman AZJ. The syndrome of transient epileptic amnesia. *Ann Neurol*. 2007;61:587–98.
165. Mosbah A, Tramoni E, Guedj E, Aubert S, Daquin G, Ceccaldi M, et al. Clinical, neuropsychological, and metabolic characteristics of transient epileptic amnesia syndrome. *Epilepsia*. 2014;55:699–706.
166. Felician O, Tramoni E, Bartolomei F. Transient epileptic amnesia: Update on a slowly emerging epileptic syndrome. *Rev Neurol*. 2015;171:289–97.
167. Thomas P, Gelisse P. [Non convulsive status epilepticus]. *Rev Neurol*. 2009;165:380–9.

168. Chatrian GE, Shaw CM, Leffman H. The significance of periodic lateralized epileptiform discharges in EEG: an electrographic, clinical and pathological study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1964;17:177–93.
169. Hirsch LJ, Gaspard N. Status epilepticus. *Contin.* 2013;19:767–94.
170. Scott RC. Buccal midazolam as rescue therapy for acute seizures. *Lancet Neurol.* 2005;4:592–3.
171. Meierkord H, Holtkamp M. Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. *Lancet Neurol.* 2007;6:329–39.
172. Patel NC, Landan IR, Levin J, Szaflarski J, Wilner AN. The use of levetiracetam in refractory status epilepticus. *Seizure.* 2006;15:137–41.
173. Eue S, Grumbt M, Müller M, Schulze A. Two years of experience in the treatment of status epilepticus with intravenous levetiracetam. *Epilepsy Behav.* 2009;15:467–9.
174. Tomson T, Svanborg E, Wedlund JE. Nonconvulsive status epilepticus: high incidence of complex partial status. *Epilepsia.* 1986;27:276–85.
175. Kellinghaus C, Berning S, Stögbauer F. Intravenous lacosamide or phenytoin for treatment of refractory status epilepticus. *Acta Neurol Scand.* 2014;129:294–9.
176. Redecker J, Wittstock M, Benecke R, Rösche J. Efficacy of perampanel in refractory nonconvulsive status epilepticus and simple partial status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2015;45:176–9.
177. Rohracher A, Brigo F, Höfler J, Kalss G, Neuray C, Dobesberger J, et al. Perampanel for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17:1403–11.
178. Bensalem MK, Fakhoury TA. Topiramate and status epilepticus: report of three cases. *Epilepsy Behav.* 2003;4:757–60.
179. Meierkord H, Boon P, Engelsen B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus. *Eur J Neurol.* 2006;13:445–50.
180. Kaplan PW. Assessing the outcomes in patients with nonconvulsive status epilepticus: nonconvulsive status epilepticus is underdiagnosed, potentially overtreated, and confounded by comorbidity. *J Clin Neurophysiol.* 1999;16:341–52; discussion 353.
181. Sutter R, Marsch S, Fuhr P, Kaplan PW, Rüegg S. Anesthetic drugs in status epilepticus: risk or rescue? A 6-year cohort study. *Neurology.* 2014;82:656–64.