



Etat de mal épileptique en 2025

19/06/2025

EPU Actualités en Médecine d'Urgence 2025 - SAMU 78

Pr Stéphane LEGRIEL

Médecine Intensive Réanimation – CH de Versailles

slegriel@ght78sud.fr / [@stlegriel.bsky.social](https://bsky.app/profile/stlegriel.bsky.social) / [@IctalGroup.bsky.social](https://bsky.app/profile/IctalGroup.bsky.social)



Centre de recherche
en Epidémiologie
et Santé des Populations



La science pour la santé
From science to health

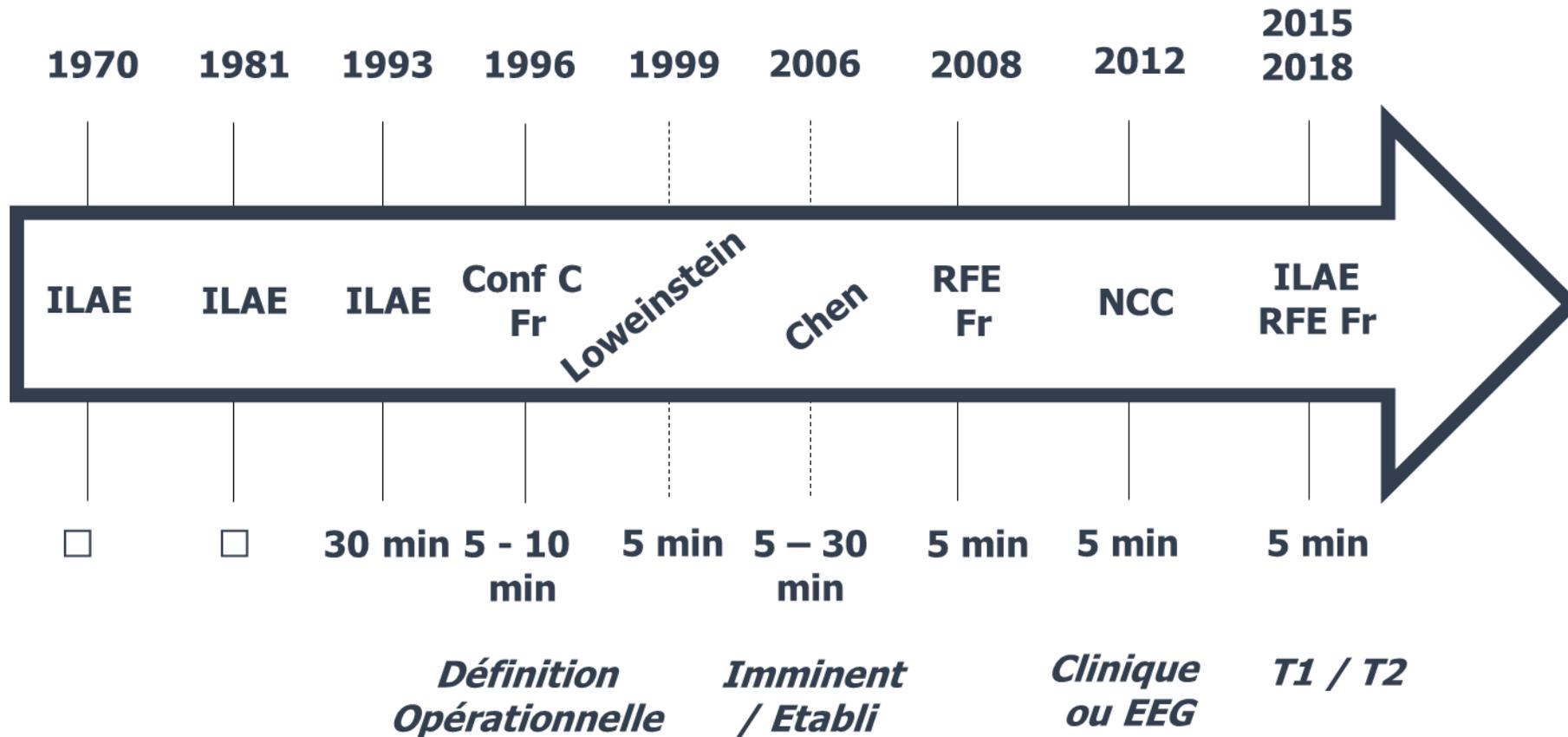


Qu'est-ce qu'un état de mal épileptique?

« Une crise qui dure suffisamment longtemps ou se répète assez fréquemment pour qu'un retour à l'état antérieur ne soit pas possible entre les crises »

Commission on Classification and Terminology of the
International League Against Epilepsy (ILAE) – Epilepsia 1970 et 1981

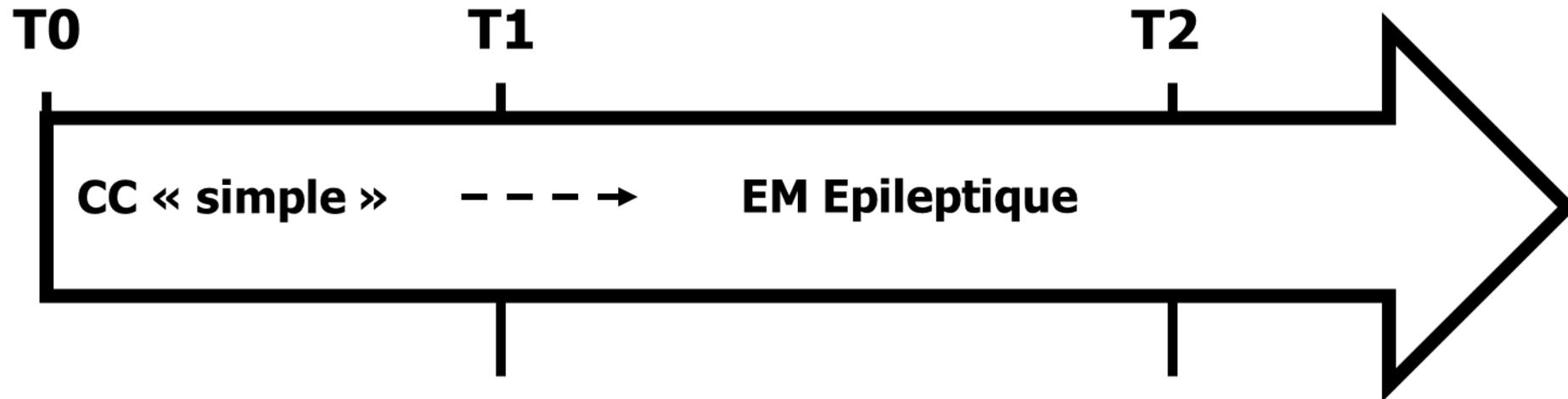
Révision définition des EM épileptiques



Gastaut Epilepsia 1970, 1981, Epilepsia et JAMA 1993, Tenailon et al. Rea Urg 1995, Loweinstein Epilepsia 1999, Outin et al. Reanimation 2009, Brophy et al. Neurocritical care 2012 Brophy et al. Neurocrit Care 2012, Trinkka et al. Epilepsia 2015, RFE SRLF SFMU 2018

Révision définition des EM épileptiques

Différenciation temps T1 (traitement) et T2 (complications)



T1 = durée d'activité épileptique à partir de laquelle on reconnaît l'état de mal épileptique et pour laquelle il est requis d'initier un traitement anticonvulsivant

T2 = durée d'activité épileptique à partir de laquelle des séquelles/complications à long terme peuvent être redoutées

Révision définition des EM épileptiques

Classification des états de mal épileptiques

EM Epileptiques

Signes moteurs prédominants

EM TC généralisé d'emblée
EM TC 2nd généralisé
EM focal moteur
EM myoclonique ± coma
EM tonique

--->

Sans signes moteurs prédominants

EM avec coma (« larvé » ou EEG)
EM absence
EM focal sans confusion
EM focal à expression confusionnelle

Révision définition des EM épileptiques

Différenciation temps T1 (traitement) et T2 (complications)

Les temps T1 et T2 varient selon le type d'état de mal épileptique

	T1	T2
EM Tonico Clonique Généralisé	5 min	30 min
EM focal avec troubles de conscience	10 min	> 60 min
EM focal sans troubles de conscience	10-15 min	Non précisé
EM myocloniques, cloniques, toniques	10-15 min	Non précisé
EM absence	10-15 min	inconnue

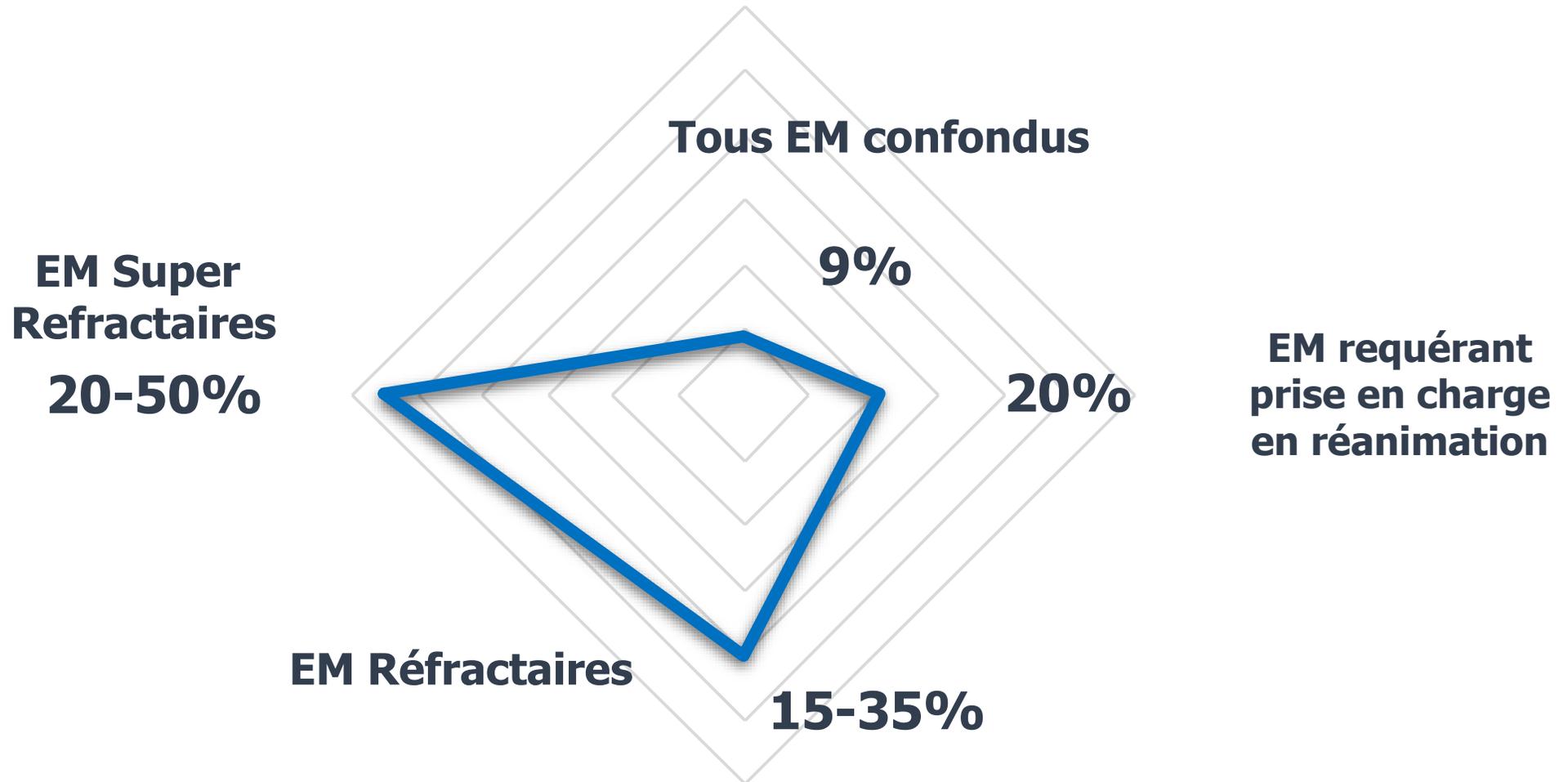
Définition des EM épileptiques

Selon la réponse au traitement



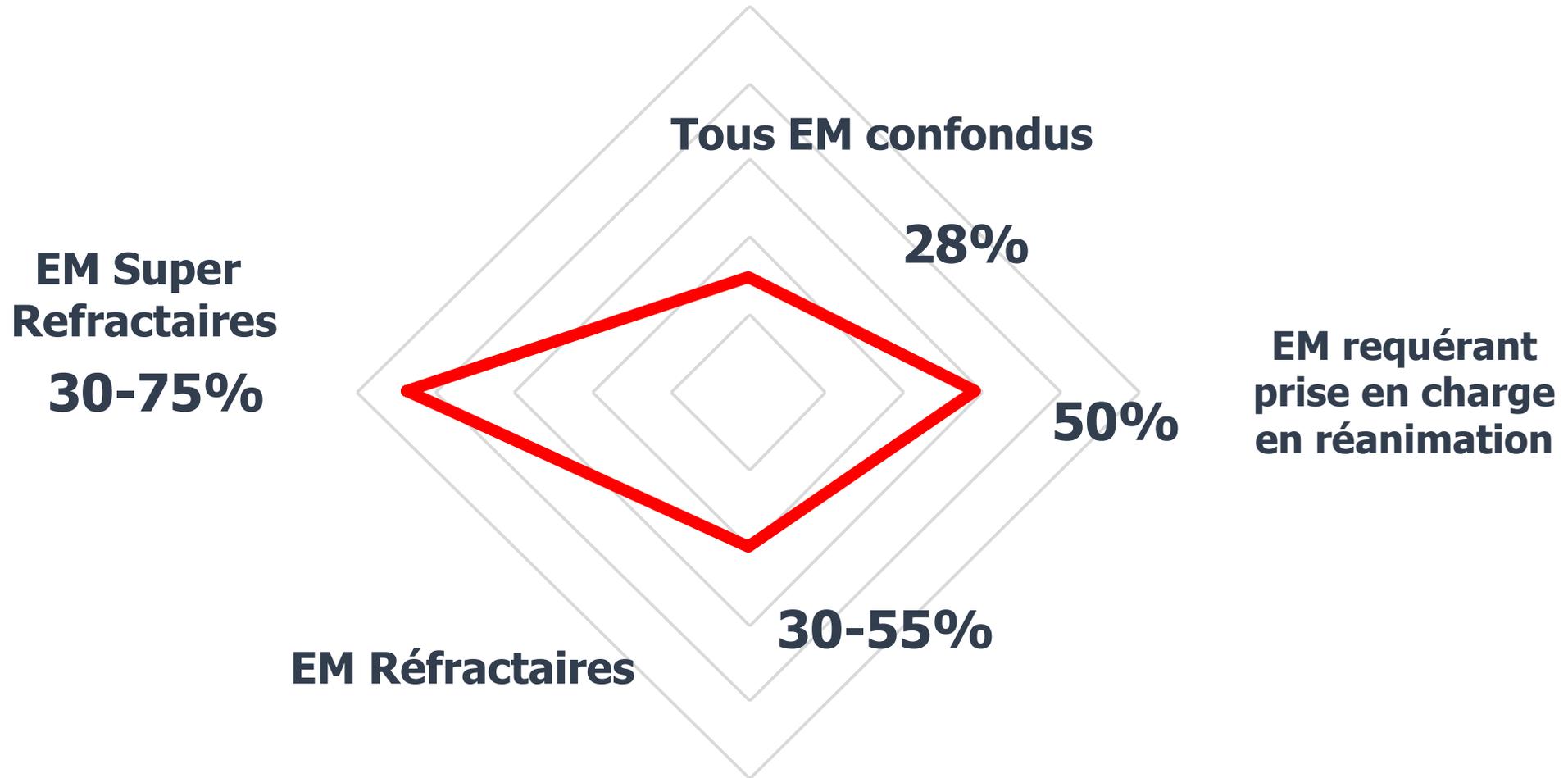
Mortalité des EM Epileptiques

Les EM Epileptiques sont associés à une mortalité élevée



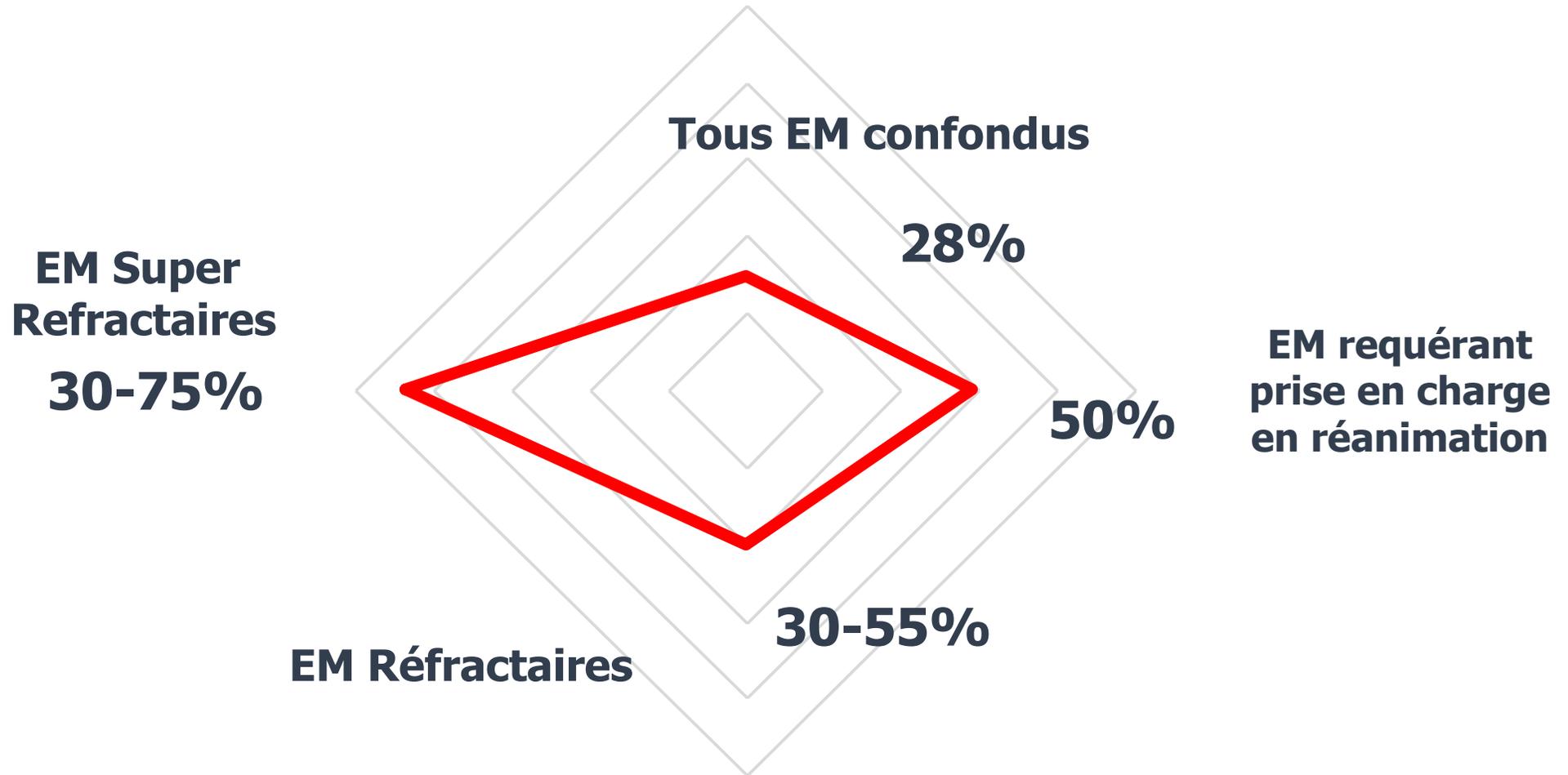
Morbidité des EM Epileptiques

Evaluations hétérogènes mais toutes associées à morbidité élevée



Morbidité des EM Epileptiques

Evaluations hétérogènes mais toutes associées à morbidité élevée



Morbidité des EM Epileptiques

Patient-Reported Outcomes

Revue Systématique

- **3 articles inclus** | 141 patients (74% épileptiques connus)
- 5 domaines explorés : **qualité de vie, santé mentale** (anxiété et dépression), santé physique (dont fatigue), **retour au travail**, et **effets secondaires des traitements**

	% ou moyenne \pm sd	
Qualité de vie	42,5 \pm 13,6 à 54,3 \pm 22,7 (range 0 - 100)	
Santé mentale	Anxiété	22,4 à 61,2 %
	Dépression	30,3 à 36,0 %
Santé physique	Fatigue	10,2 à 88,0 %
Non retour au travail	15,9 à 38,7 %	
Effets secondaires des traitements	41,5 \pm 10,3 à 42,3 \pm 10,8 (range 19 - 76)	

Morbidité des EM Epileptiques

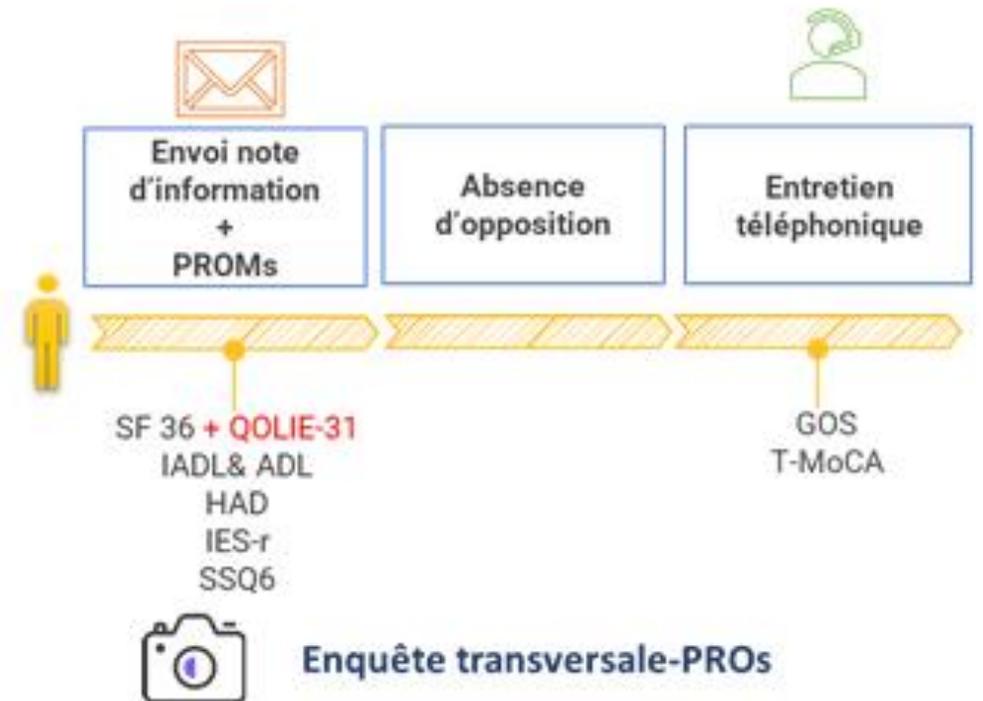
POSEIDON 1 – Etude transversale

Etude transversale, prospective multicentrique

16 réanimations françaises

Association des données issues de la base ICTAL (registre sur les EME) et de la passation d'échelles en santé mentale, cognitives, de dépendance, de soutien social et de qualité de vie.

Décrire la prévalence des altérations de la qualité de vie et des éléments composant le syndrome de post réanimation chez les patients adultes hospitalisés en réanimation pour un état de mal épileptique.



Morbidité des EM Epileptiques

POSEIDON 2 – Etude longitudinale

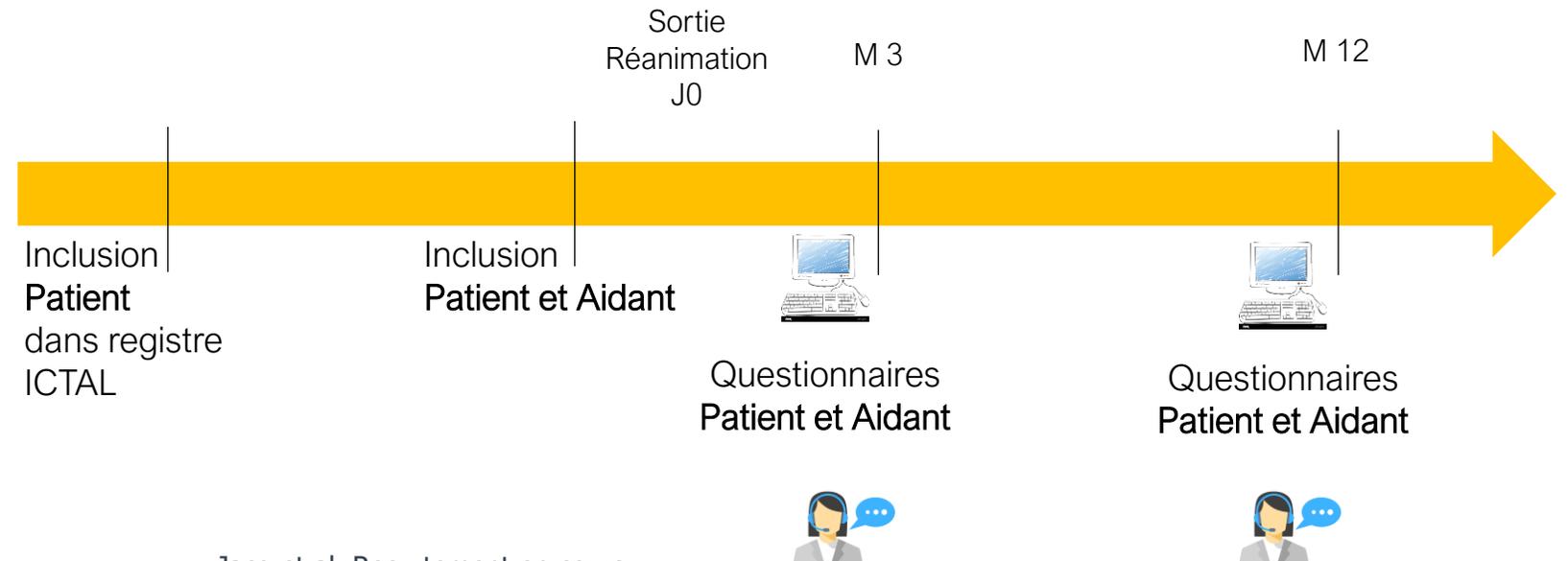
Etude longitudinale, prospective multicentrique avec un suivi à M3 et à M12

17 réanimations françaises

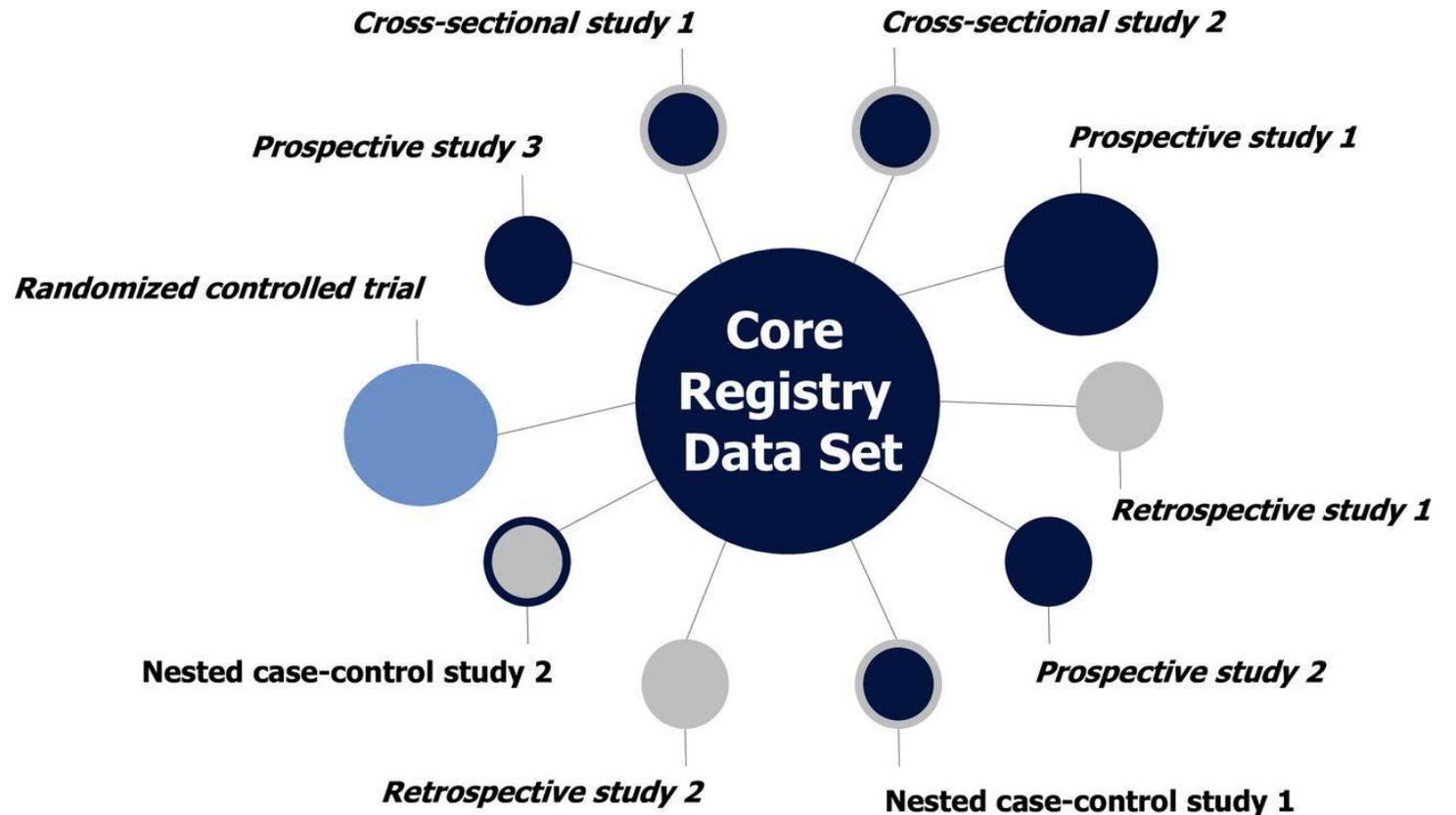
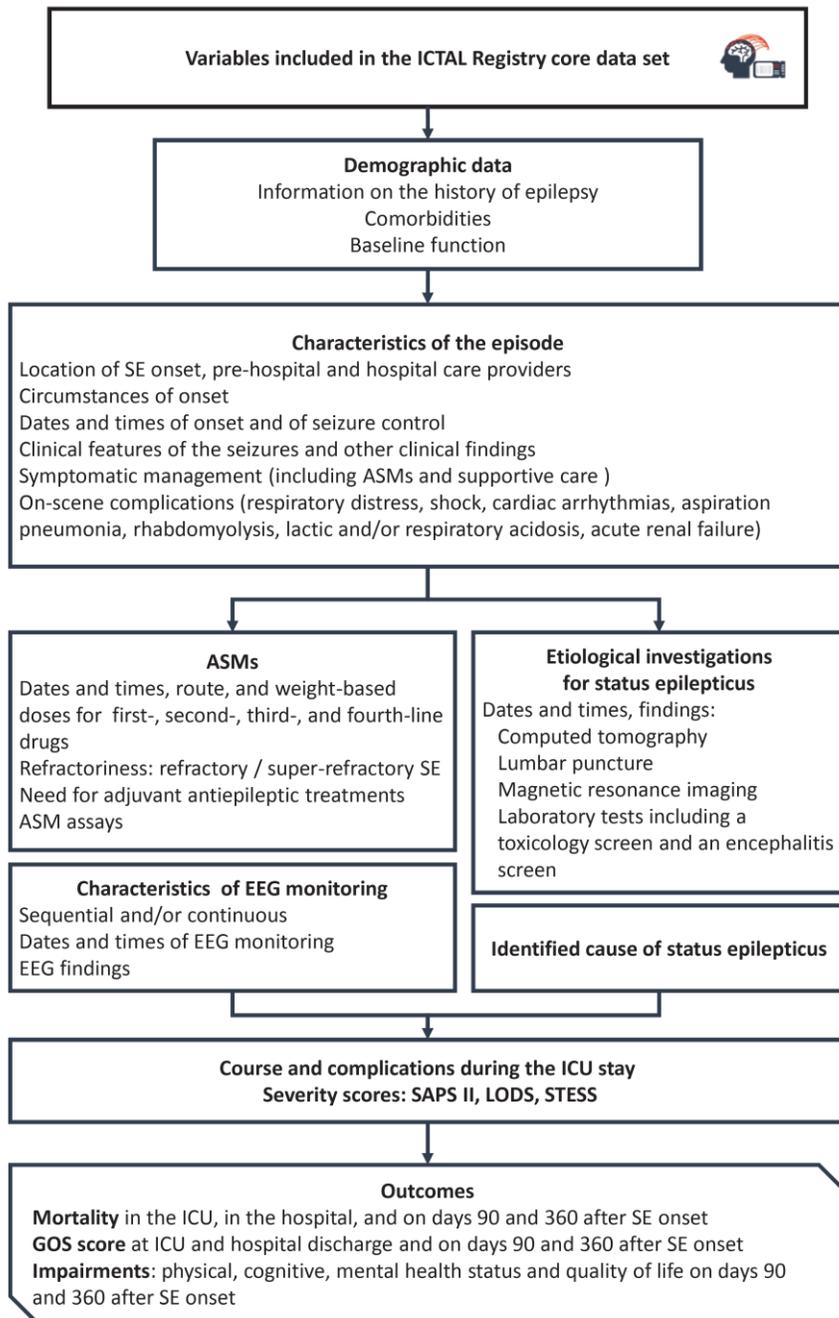
Association de données issues de la base ICTAL (registre sur les EME) et de la passation d'échelles en santé mentale, cognitives, de dépendance, de soutien social et de qualité de vie

Le vécu des aidants des patients hospitalisés pour un état de mal épileptique sera également recueilli.

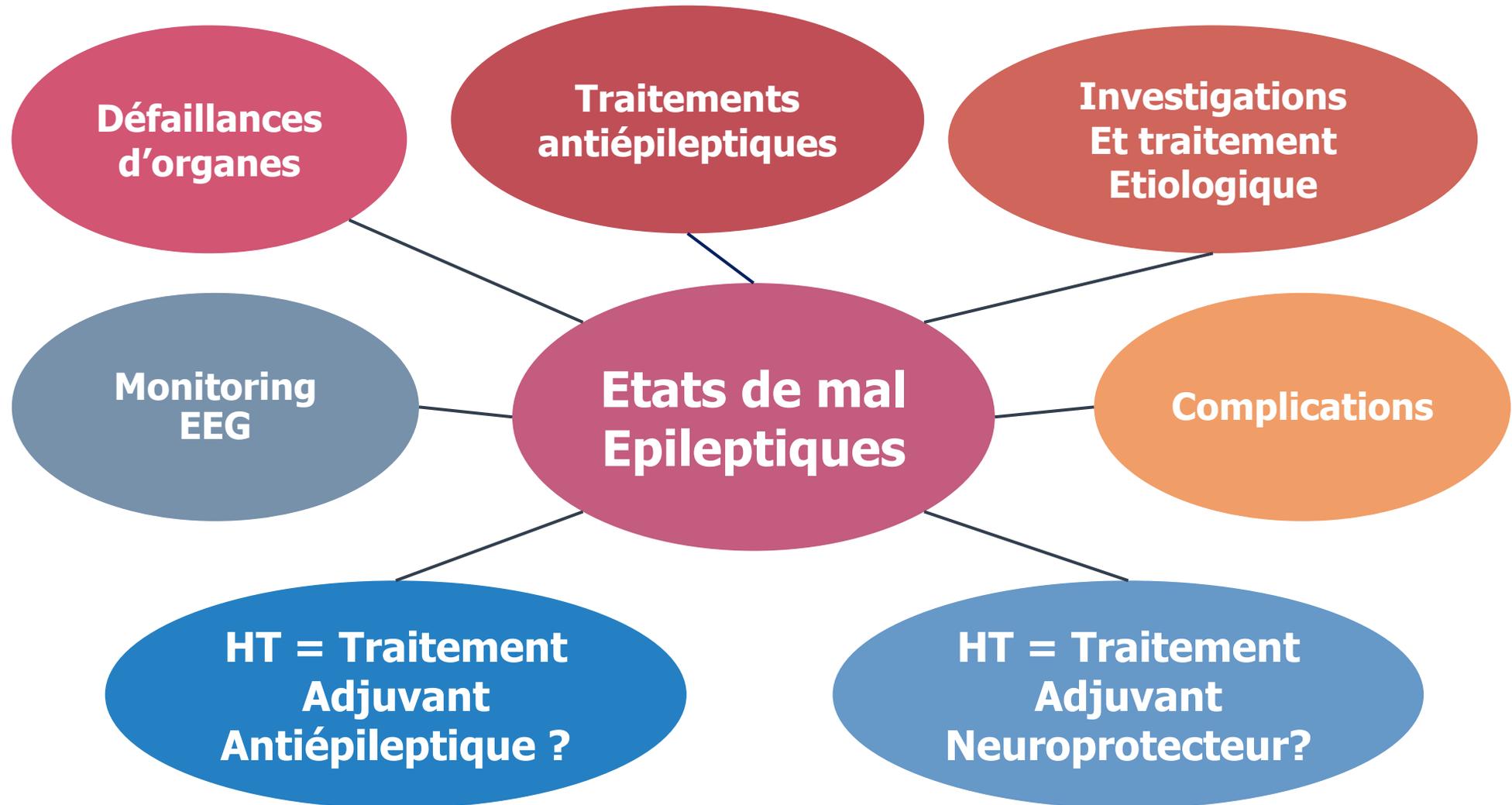
Décrire la prévalence des altérations de la qualité de vie (PROMs) des patients hospitalisés en réanimation pour un état de mal épileptique de l'adulte, et de l'expérience patient (PREMs).



Registre Ictal

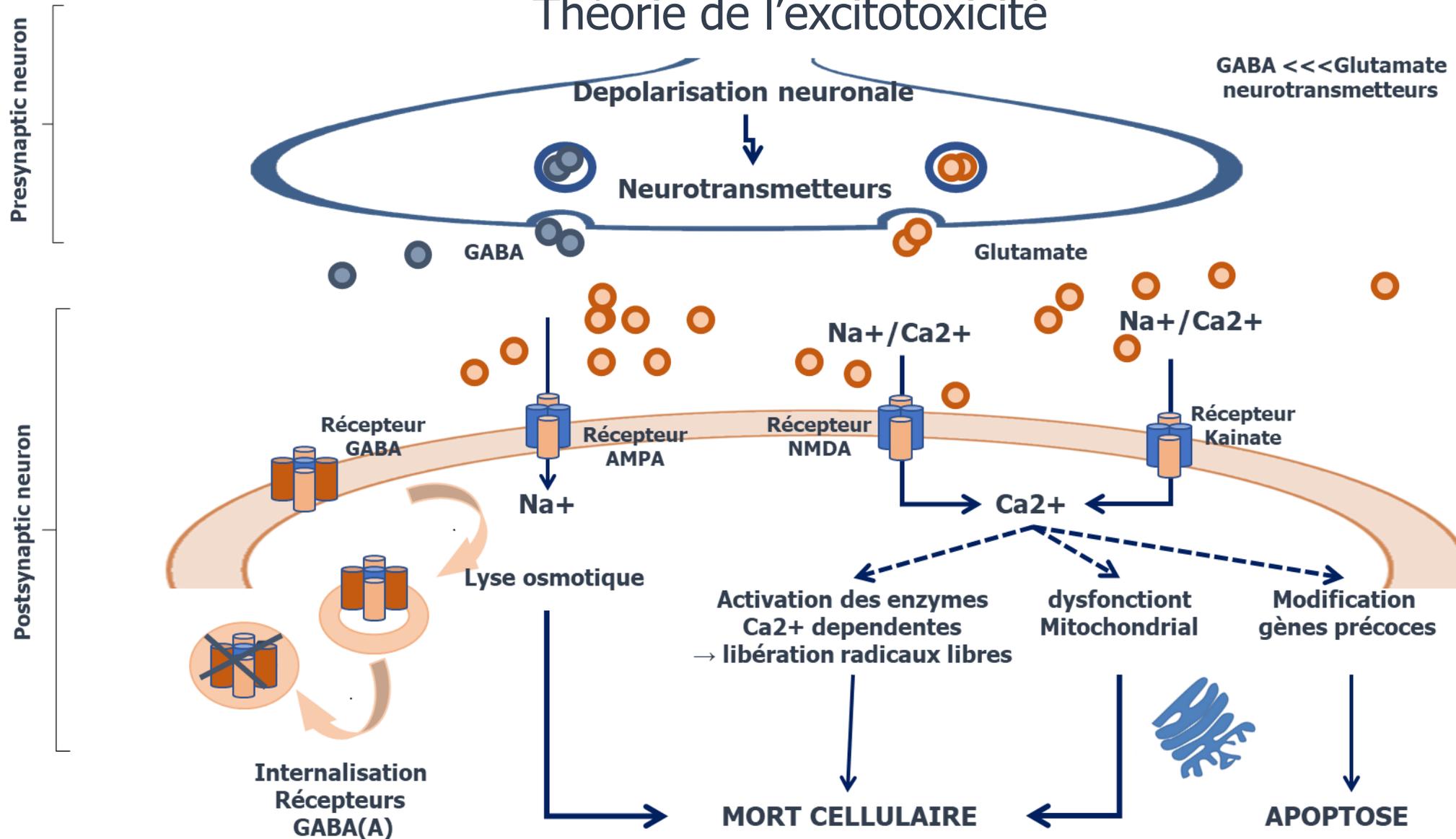


Modalités de prise en charge des EMC



Complications Centrales

Théorie de l'excitotoxicité

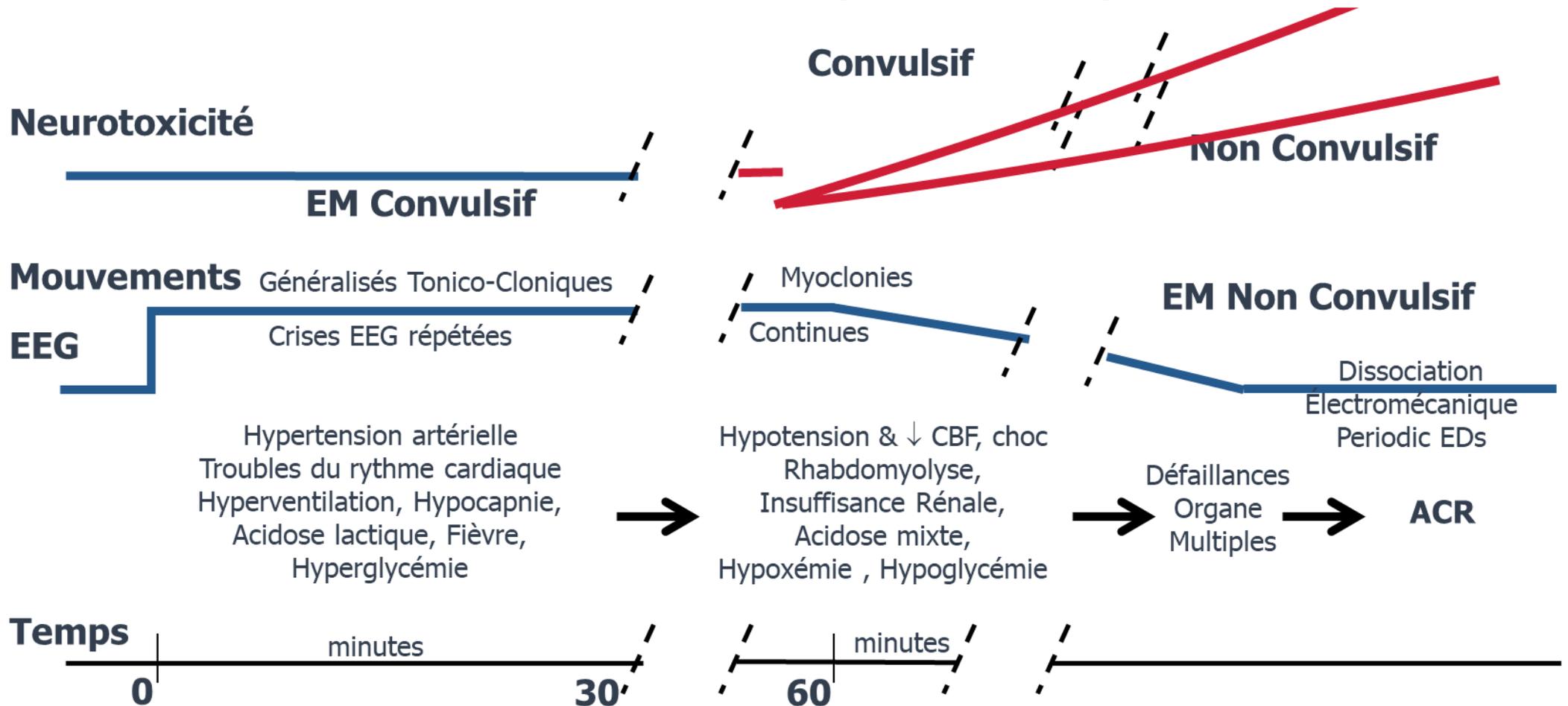


Complications Systémiques

1st phase. Adaptation Hyper adrénergique

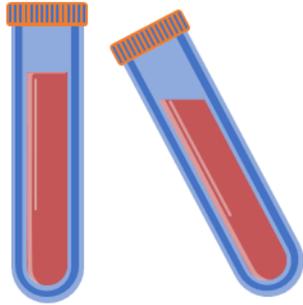
2nd phase. Désadaptation / Dissociation EM

Physiopathologie



Complications Systémiques

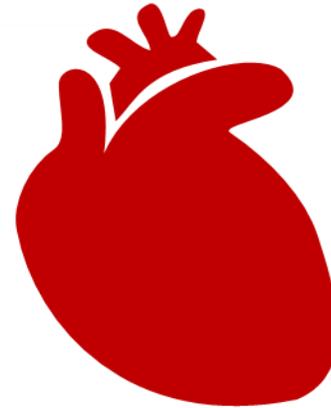
13 - 63%



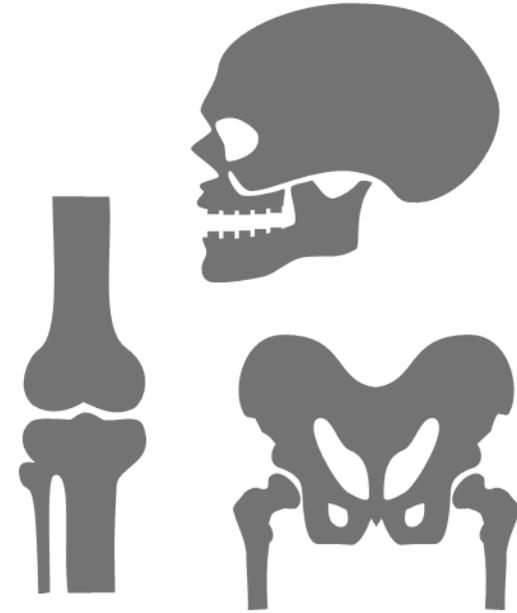
6 - 21%



6 - 47%



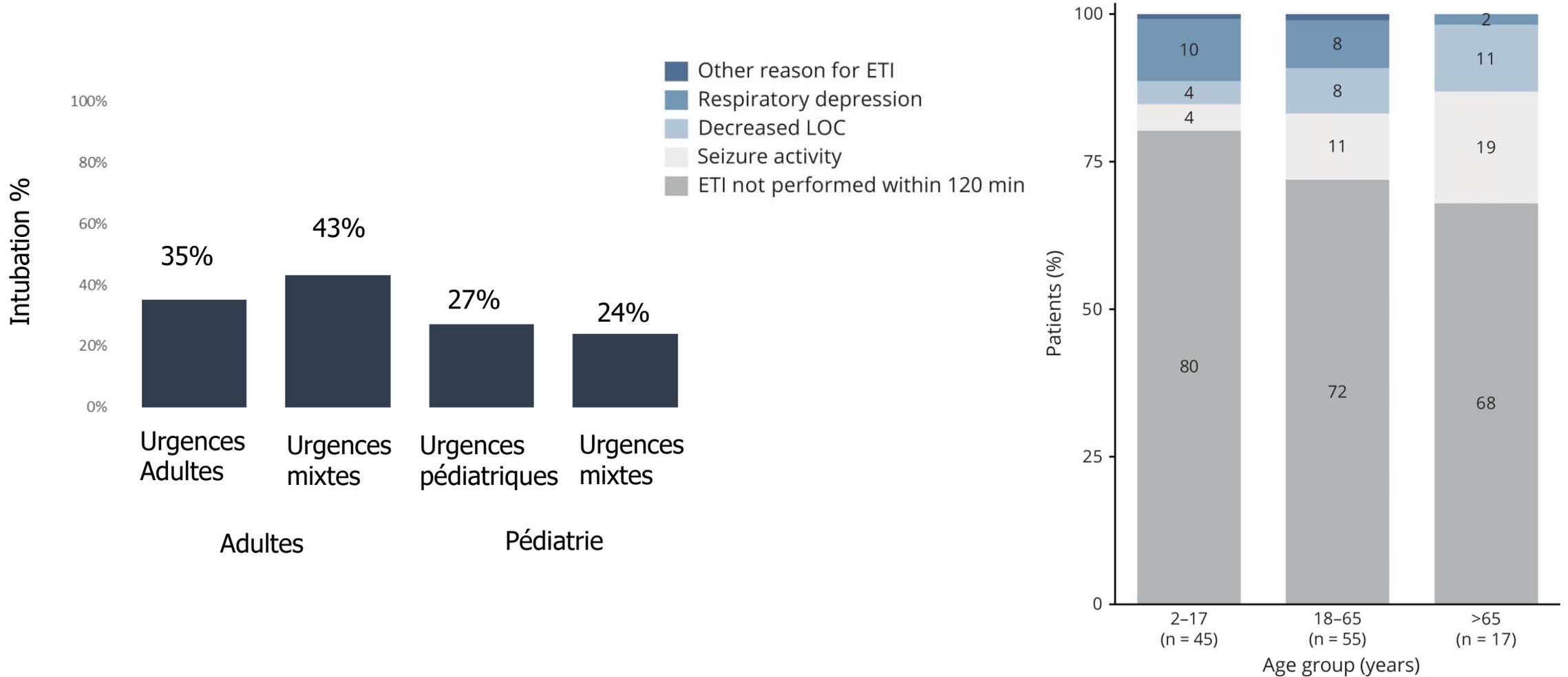
4 - 47%



7%

Intubation des EM

Prévalence et motifs d'intubation (ESSET study)



Explorations étiologiques

Tous les Patients

Dextro glucose test

TDM cérébrale inj+

**Routine bilan
biologique**

Monitoring cEEG

Selon la présentation clinique

IRM cérébrale

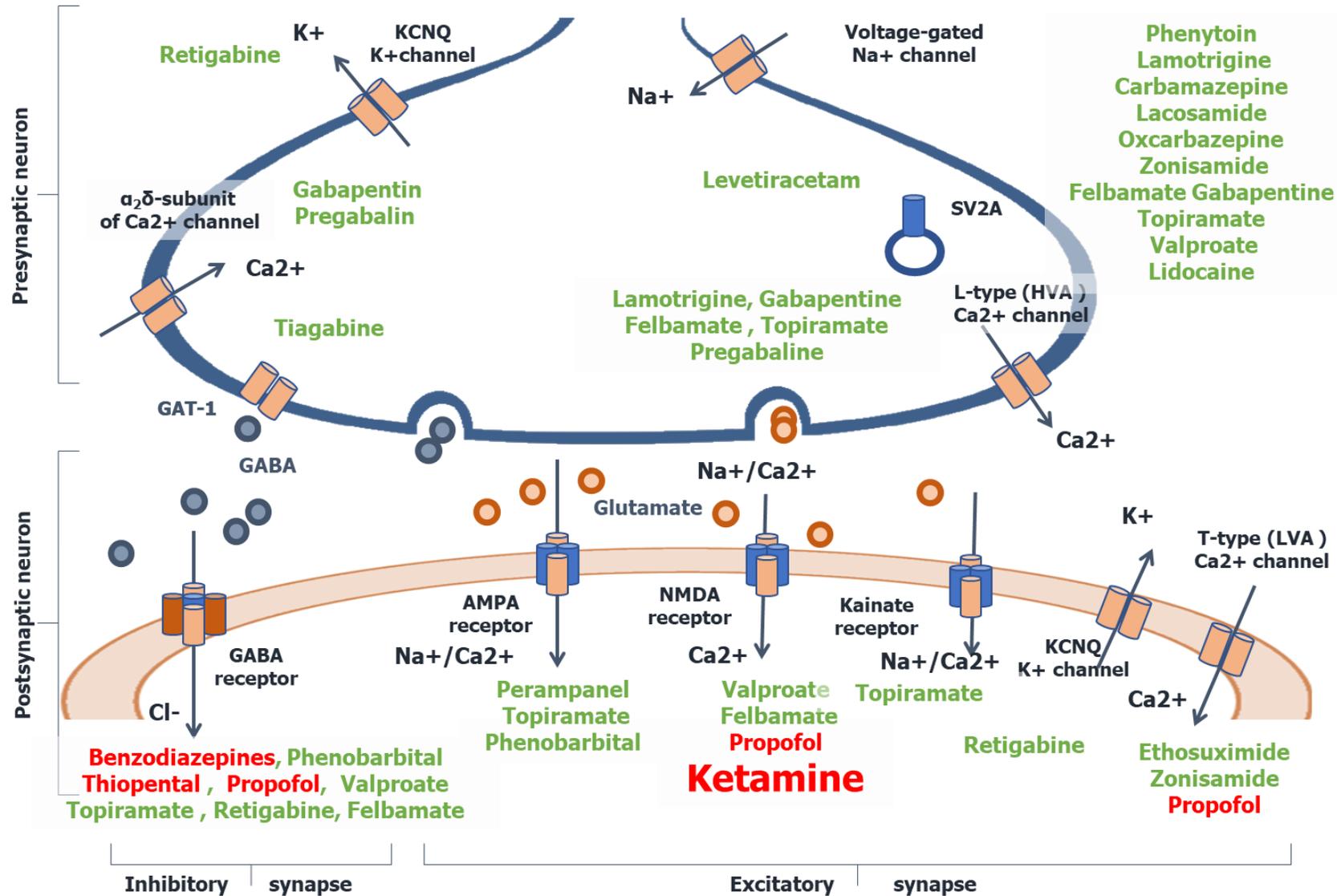
Ponction lombaire

**Screening
Toxicologique
raisonné**

Autres investigations

**Bilan autoimmun
Bilan encéphalite
infectieuse ou
paranéoplasique
Troubles métaboliques
rares
Pathologies
mitochondriales, ou
génétiques**

Stratégies d'utilisation des antiépileptiques



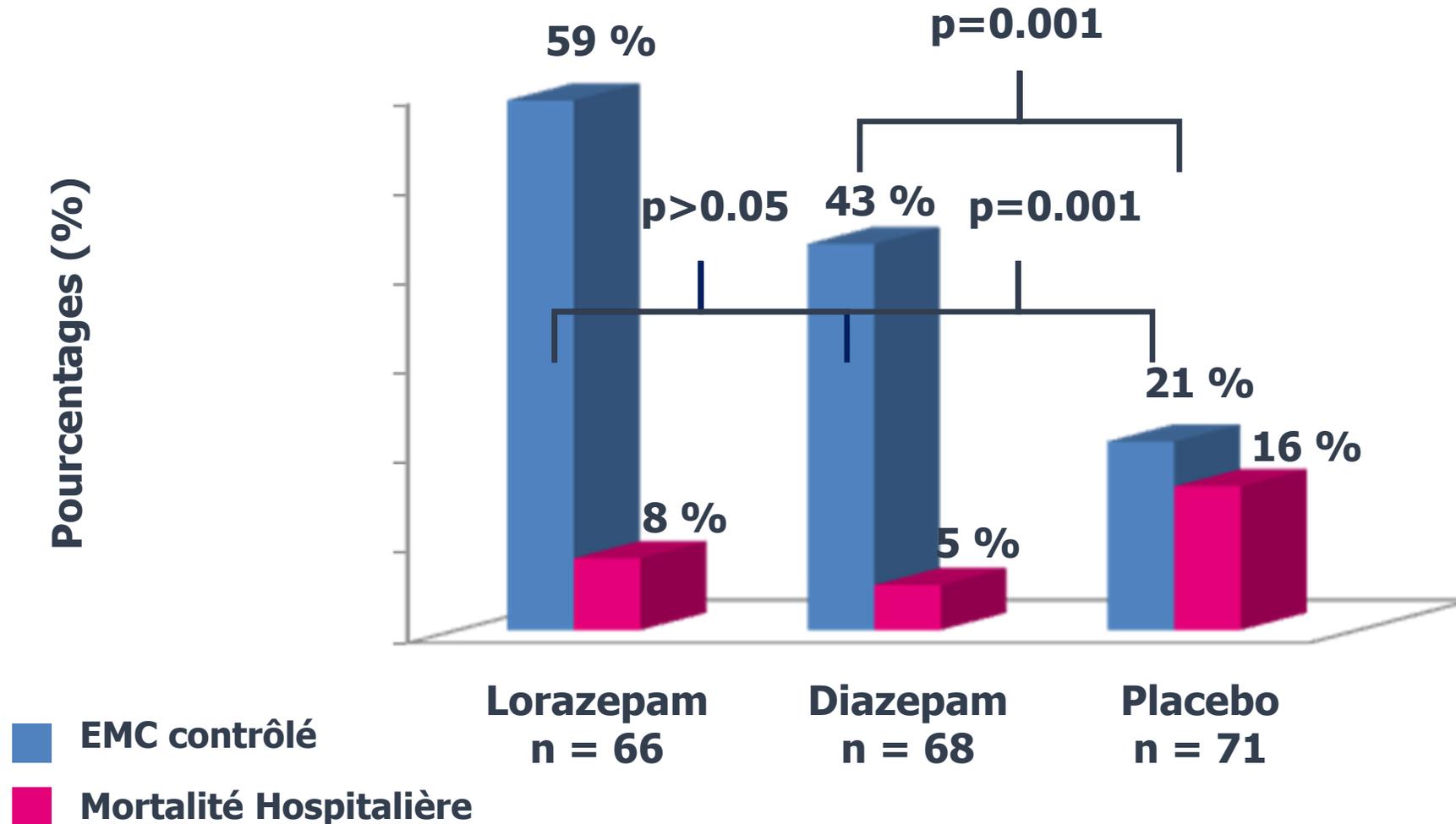
Stratégies d'utilisation des antiépileptiques

Une réponse graduée | Peu d'essais randomisés contrôlés

- 1. Traitements de 1ere ligne:** Traitement initial
→ Benzodiazépines
- 2. Traitements de 2nde ligne:** Si échec des benzodiazépines
→ Antiépileptiques d'action prolongée
- 3. Traitements de 3eme ligne:** EM Réfractaire
→ Anesthésiques
- 4. Traitements de 4eme ligne:** EM Super Réfractaire
→ Stratégie thérapeutique multimodale

Traitements de 1ère ligne: benzodiazépines

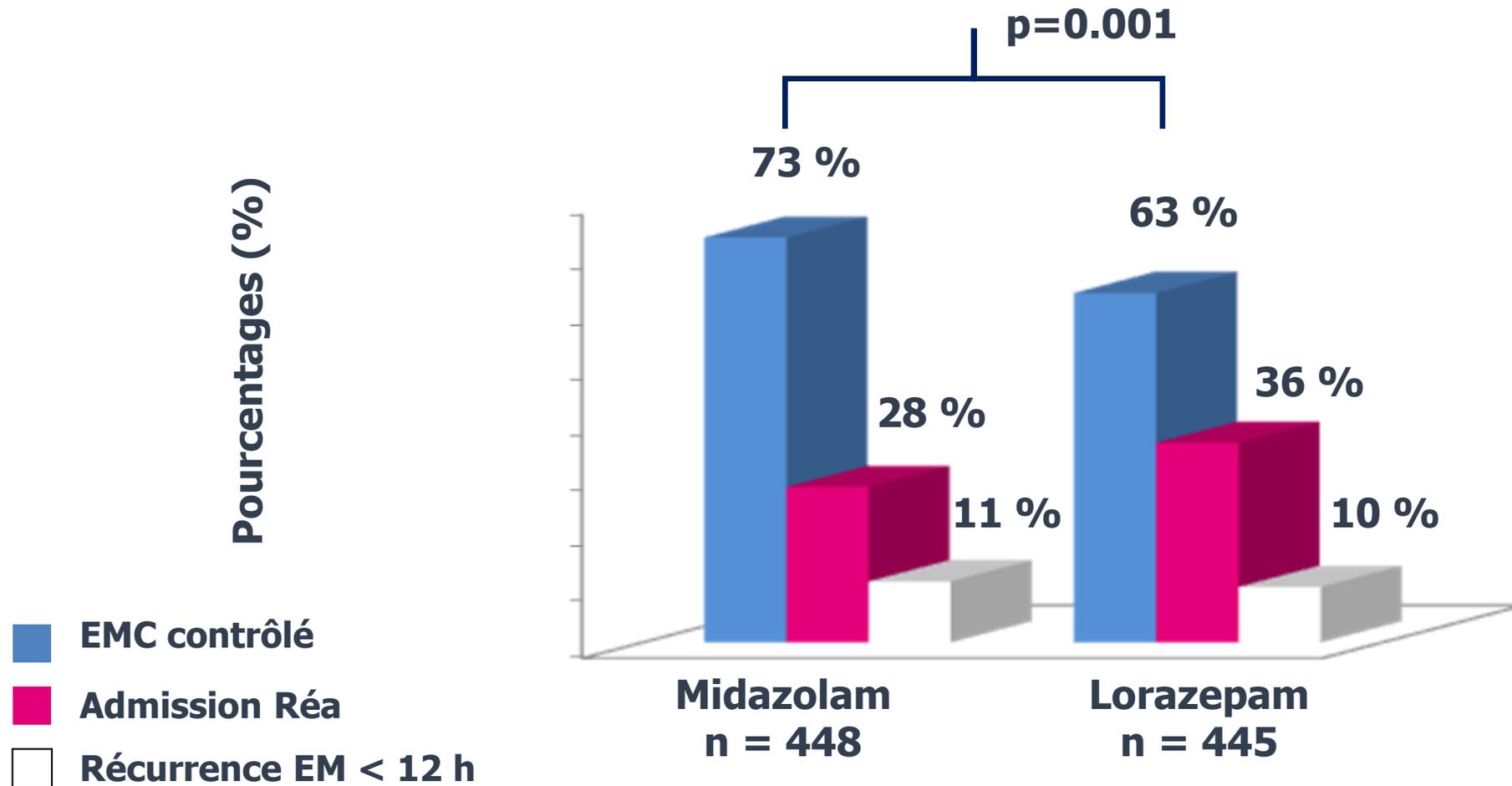
Etude randomisée: Comparaison de Lorazepam, Diazepam et Placebo



Traitements de 1ère ligne: benzodiazépines

Midazolam Intramusculaire versus Lorazepam Intraveineux

Etude randomisée, double aveugle, de non infériorité



Traitements de 1ère ligne: benzodiazépines

Quelle place pour le clonazepam?

 U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

[Find Studies](#) ▼

[About Studies](#) ▼

[Submit Studies](#) ▼

[Resources](#) ▼

[About Site](#) ▼

Help guide our efforts to [modernize ClinicalTrials.gov](#).

[Send us your comments](#) by March 14, 2020.

[Home](#) > [Search Results](#) > Study Record Detail

Save this study

Comparison Between Lorazepam, Clonazepam and Clonazepam + Fosphenytoin for the Treatment of Out-of-hospital Generalized Status Epilepticus (LORACLOFT)



The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our [disclaimer](#) for details.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01870024

[Recruitment Status](#) ⓘ : Completed

[First Posted](#) ⓘ : June 5, 2013

[Last Update Posted](#) ⓘ : October 11, 2018

Traitements de 1ère ligne: benzodiazépines

Peuvent être administrées voies IM, rectale, ou buccale quand voie IV indisponible

Midazolam

**0.2 mg/kg
jusqu'à 10 mg
par dose**

Diazepam

**0.15 mg/kg
jusqu'à 10 mg
par dose
répéter / 5 min
si nécessaire**

Clonazepam

**0.015 mg/kg
jusqu'à 1 mg
par dose
répéter / 5 min
si nécessaire**

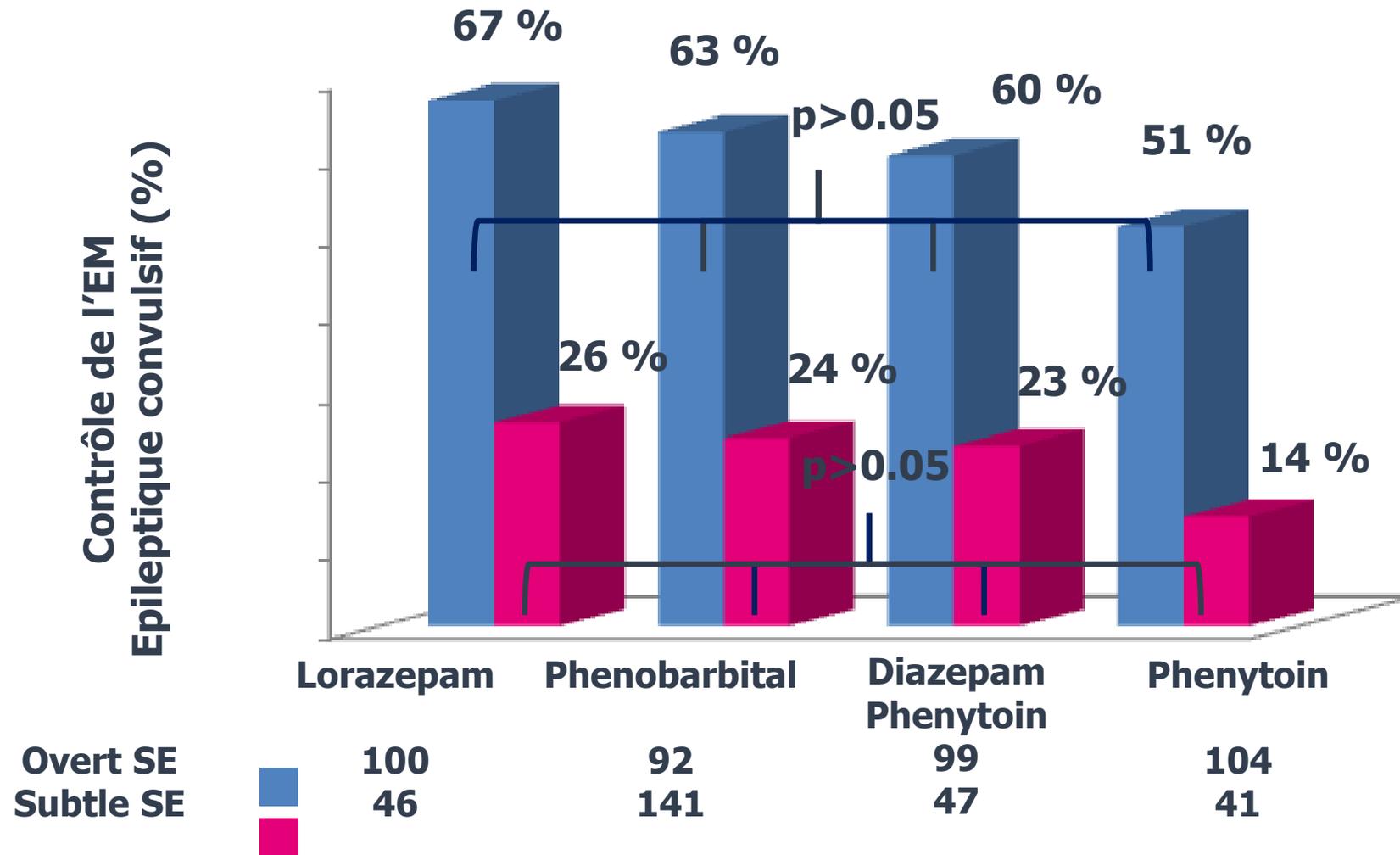
Lorazepam (ATU)

**0.1 mg/kg
jusqu'à 4 mg
par dose
répéter / 5 min
si nécessaire**

Une fois la crise contrôlée, l'objectif suivant est l'administration d'un autre antiépileptique pouvant atteindre rapidement un taux thérapeutique

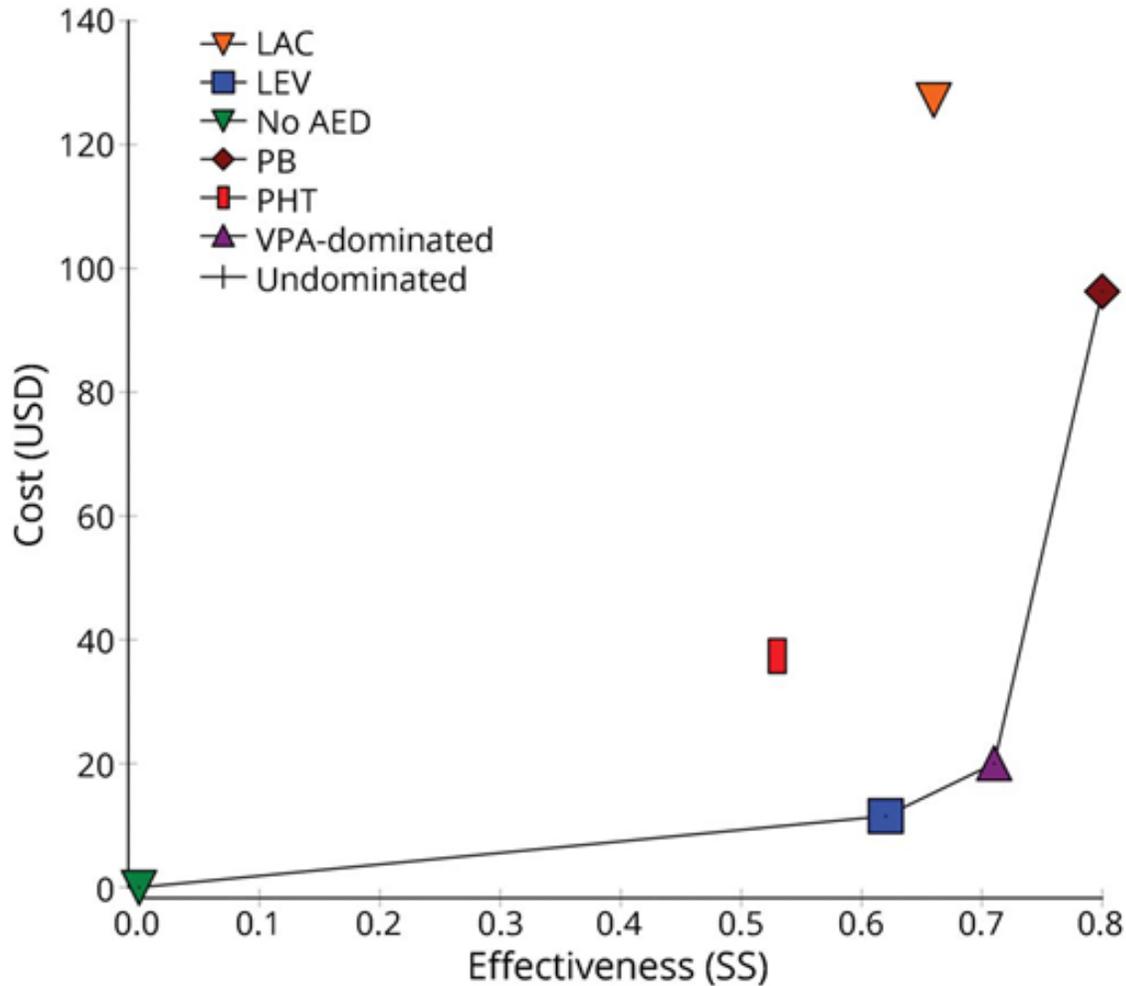
Traitements de 2nde ligne : antiépileptiques

Etude randomisée: comparaison de 4 traitements de l'EMCTCG



Valeur ajoutée des nouveaux AE ?

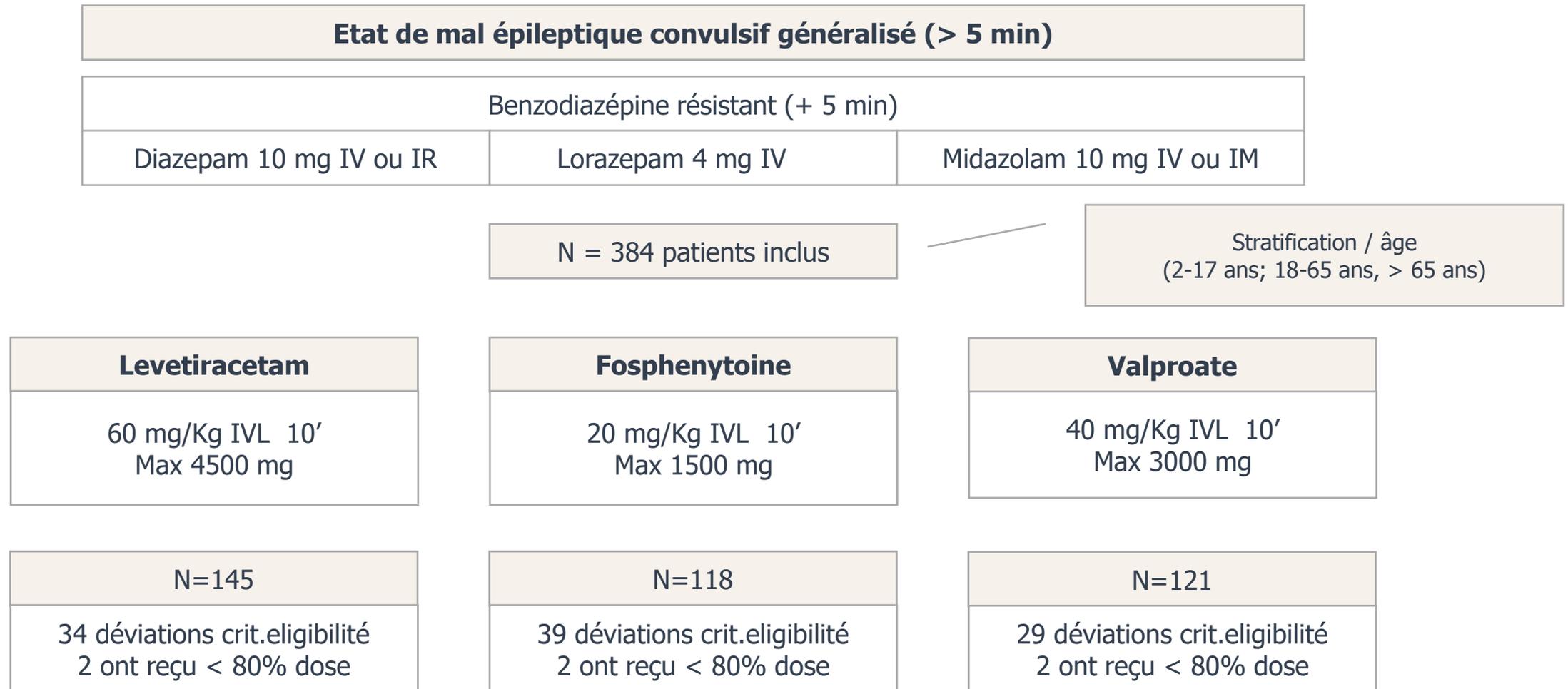
Meta-analyse et évaluation cout-efficacité



Anti Epileptique	Probabilité cessation SE	95% CI
Phenobarbital (PB)	0.8	0.69-0.88
Valproate (VPA)	0.71	0.61-0.79
Lacosamide (LAC)	0.66	0.51-0.79
Levetiracetam (LEV)	0.62	0.5-0.73
Phenytoin/fosphenytoin (PHT)	0.53	0.39-0.67

(Fos)phenytoine vs Valproate vs Levetiracetam

Un effet anticonvulsivant comparable en ITT mais des différences



(Fos)phenytoine vs Valproate vs Levetiracetam

Un effet anticonvulsivant comparable en ITT mais des différences

Efficacité- arrêt pour futilité (schéma Bayésien max 795 patients)

Critère principal de jugement: cessation de l'activité convulsive et amélioration de la conscience dans les 60 min

Population en intention de traiter

	Levetiracetam (N = 145)	Fosphenytoine (N = 118)	Valproate (N = 121)
--	----------------------------	----------------------------	------------------------

No. patients avec critère principal de jugement	68	53	56
Pourcentage patients (95% intervalle crédibilité)	47 (39–55)	45 (36–54)	46 (38–55)
Probabilité de traitement le plus efficace	0.41	0.24	0.35
Probabilité de traitement le moins efficace	0.24	0.45	0.31

Population après comité d'adjudication

No. patients avec critère principal de jugement	67	57	60
Pourcentage patients (95% intervalle crédibilité)	46 (38–54)	48 (39–57)	50 (41–58)
Probabilité de traitement le plus efficace	0.17	0.35	0.48
Probabilité de traitement le moins efficace	0.51	0.29	0.20

Comité d'adjudication

Revue des dossiers en aveugle par 2 neurologues

→ Diagnostic final de crise convulsive ou état de mal épileptiques
n= 334/384 (87%)

(Fos)phenytoine vs Valproate vs Levetiracetam

Un effet anticonvulsivant comparable en ITT mais des différences

Sécurité			
	Levetiracetam (N = 150)	Fosphenytoine (N = 125)	Valproate (N = 125)
Effets secondaires graves / % patients	98 (65.3%) / 42.7%	78 (62.4%) / 45.6%	72 (57.6%) / 36.8%
Troubles de conscience	10%	9.6%	7.2%
Depression respiratoire	6.7%	12.0%	6.4%
Hypotension	2.7%	5.6%	4.8%
Arrêt cardio respiratoire	1.3%	0.8%	0.0%
Décès	4.7%	2.4%	1.6%

Levetiracetam		Fosphenytoine		Valproate	
<i>Neuro-psychiatriques</i>		<i>Cardio vasculaires</i>		<i>Hépatiques</i>	
Troubles de conscience/encephalopathie	12.7%	Hypotension artérielle	5.6%	Défaillance hépatique/cytolyse/cholestase	0.8%
Délirium / Agitation / Conversion psy.	2.7%%	AC/FA	0.8%	Hypoglycémie	0.8%

Traitements de 2eme ligne: ketamine?

Ketamine 100 mg IM, IV, intraosseux, intranasal

Etude prospective observationnelle paramedics US

Midazolam puis Ketamine

	Adultes (≥ 18 ans) (<i>n</i> = 57)	Enfants/Adolescents (<i>n</i> = 15)
Age, années Median (IQR)	35 (30–59)	14 (3.5–15.5)
Femme, n (%)	71.9 (41)	66.7 (10)
Modalités administration, n (%)		
Intraveineux	43 (75)	?
Intramusculaire	6 (11)	?
Intraosseux	5 (9)	?
Intranasal	3 (5)	2 (13)
Contrôle des convulsions préhospitalier, n (%)	56/57 (98,2%)	11/15 (73,3%)
PAS < 100 mmHg post Ketamine , n (%)	0	0
SpO2 < 90 % post Ketamine , n (%)	2 (4,2)	0

Traitements de 2nde ligne : antiépileptiques

Pas de démonstration d'un traitement plus efficace que les autres

Valproate de sodium	Levetiracetam	Fosphenytoine Phenytoine	Phenobarbital
40 mg/kg IVL 10' 3000 mg IV max	60 mg/Kg IVL 10' 4500 mg IV max	20 mg/kg IVL 10' Éq. Phenytoine 2000 mg IV max	15 mg/kg IVL 20' 2000 mg IV max
Hyperammoniémie Pancréatite Hépatotoxicité Thrombo-cytopénie Teratogène	Accumulation si insuffisance rénale Agitation /Confusion Troubles psy.	Arythmies Hypotension Sd. Main Pourpre	Hypotension et dépression respiratoire

Chez les patients épileptiques connus déjà traités, il est conseillé de procéder à une dose de charge de ce traitement avant de débuter un nouvel agent thérapeutique

Traitements de 3^{ème} ligne: anesthésiques

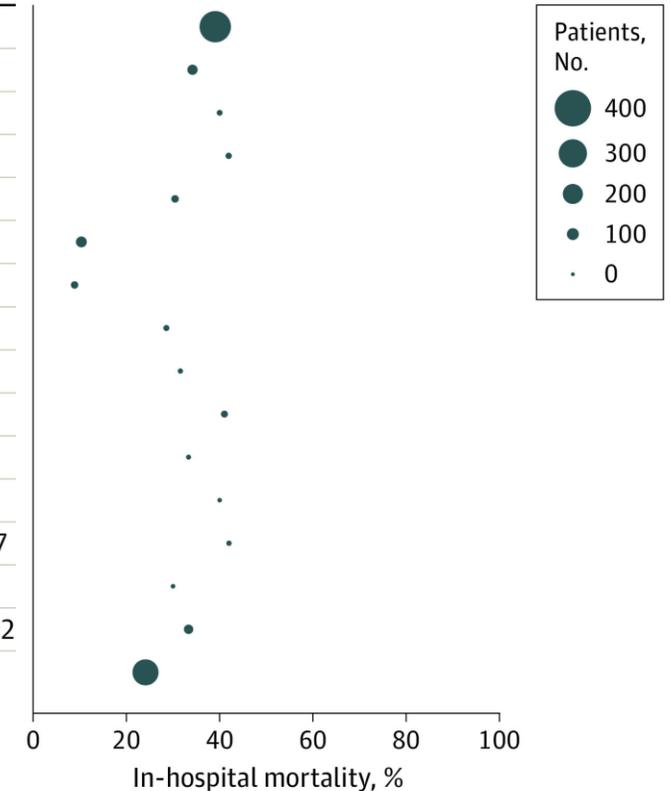
**Le temps de la dimension opérationnelle T2 arrive...
avec son cortège de mortalité et de morbidité**



F In-hospital mortality

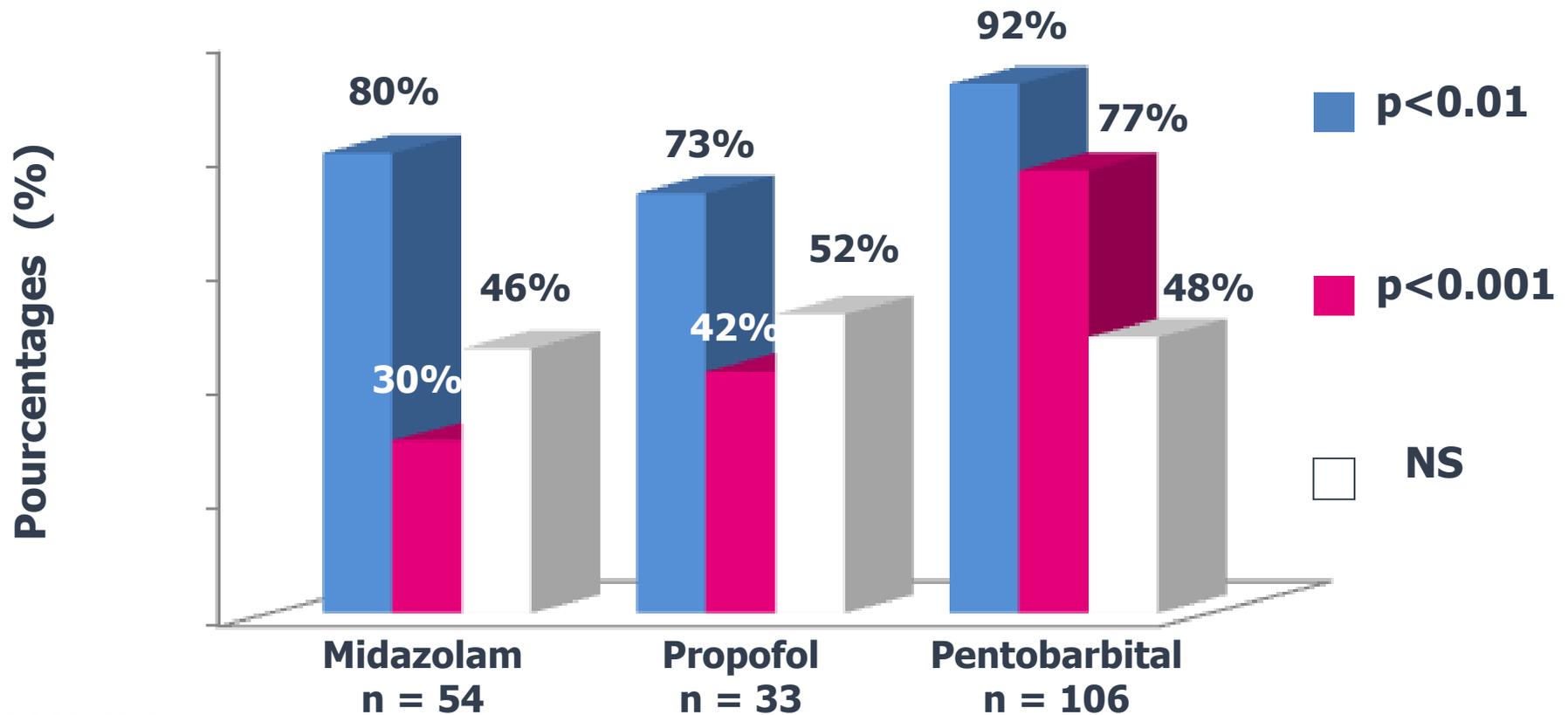
Source

- Strzelczyk et al,⁵ 2017
- Sabharwal et al,³¹ 2020
- Rosenthal et al,²⁶ 2017
- Pugin et al,²⁸ 2014
- Madžar et al,⁴¹ 2017
- Kantanen et al,³⁰ 2015
- Kerin et al,⁴⁰ 2021
- Jose et al,²⁹ 2021
- Hocker et al,³⁶ 2016
- Höfler et al,²⁷ 2016
- Gugger et al,³⁹ 2020
- Dubey et al,⁴² 2017
- Chateauneuf et al,⁴³ 2017
- Byun et al,³² 2015
- Alkhachroum et al,³⁸ 2022
- Current meta-analysis



Traitements de 3^{ème} ligne: anesthésiques

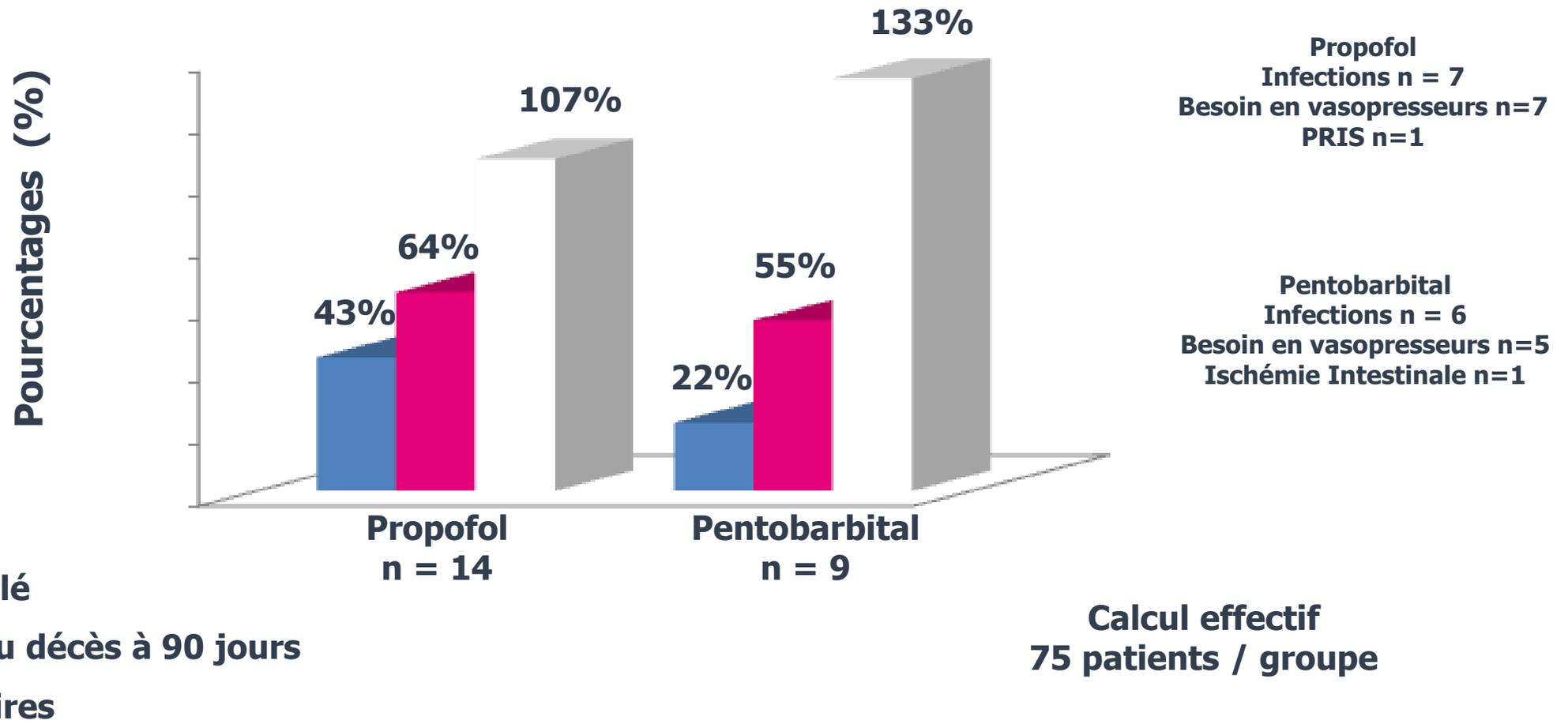
Traitement de l'EMR par Pentobarbital, Propofol et Midazolam
Revue systématique



- EMR Contrôlé
- Besoin en vasopresseurs
- Mortalité

Traitements de 3^{ème} ligne: anesthésiques

Etude multicentrique randomisée simple aveugle / traitement de l'EMR
stoppée prématurément du fait d'un recrutement insuffisant



Traitements de 3^{ème} ligne: anesthésiques

Treatment of Refractory Status Epilepticus With Continuous Intravenous Anesthetic Drugs A Systematic Review

66 études 1637 patients (1994-2023)

Characteristics	Midazolam	Propofol	Barbiturates	Ketamine	Total	p
Age, mean (SD) [No.]	53.0 (8.60) [755]	52.2 (8.6) [293]	44.9 (17.4) [70]	71 (2) [NA]	52.2 (9.6) [1120]	.23
Male gender, %	50.9 (378/743)	54.6 (160/293)	44.3 (27/61)	0	51.4 (565/1099)	.28
History of epilepsy, %	27.7 (212/766)	35.0 (104/297)	30.2 (16/53)	NA	29.7 (332/1116)	.06
Epilepsy related cause of SE, %	14.1 (57/403)	30.2 (64/212)	21.1 (12/57)	50.0 (1/2)	19.9 (134/674)	<.001
Duration of SE before CIVAD median (IQR), days, [No.]	0.9 (0.4-1.0) [156]	0.7 (0.4-1.0) [45]	0.4 (0.1-0.5) [21]	NA	0.7 (0.2-1.0) [222]	NA

Traitements de 3^{ème} ligne: anesthésiques

Treatment of Refractory Status Epilepticus With Continuous Intravenous Anesthetic Drugs A Systematic Review

66 études 1637 patients (1994-2023)

Characteristics	Midazolam	Propofol	Barbiturates	Ketamine	Total
EEG monitoring, %					
Unclear/unknown type of EEG used	42.4 (355/838)	47.5 (298/628)	51.2 (87/170)	0 (0/10)	45.0 (740/1646)
Intermittent	5.8 (49/838)	8.6 (54/628)	21.2 (36/170)	0 (0/10)	8.4 (139/1646)
Continuous	51.8 (434/838)	43.9 (276/628)	27.6 (47/170)	100 (10/10)	46.6 (767/1646)
Titration goal, %					
Unclear/unknown	78.9 (661/838)	52.4 (329/628)	35.3 (60/170)	80.0 (8/10)	64.3 (1058/1646)
Seizure suppression	7.6 (64/838)	26.8 (168/628)	3.5 (6/170)	20.0 (2/10)	14.6 (240/1646)
Burst suppression	10.7 (90/838)	15.3 (96/628)	55.3 (94/170)	0 (0/10)	17.0 (280/1646)
No preference for seizure or BS	2.7 (23/838)	5.6 (35/628)	5.9 (10/170)	0 (0/10)	4.1 (68/1646)

Traitements de 3^{ème} ligne: anesthésiques

Treatment of Refractory Status Epilepticus With Continuous Intravenous Anesthetic Drugs A Systematic Review

66 études 1637 patients (1994-2023)

CPJ Mortalité	Modele 1 (n=190 obs)			Modele 2 (n=120 obs)			
	Predictors	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Choice of CIVAD							
Ref. barbiturates							
Midazolam	1.23	0.46 – 3.50	0.725	1.64	0.54 – 5.37	0.472	
Propofol	1.32	0.48 – 3.77	0.595	1.32	0.39 – 4.48	0.586	
Non-epilepsy related etiology	16.96	4.71 - 109.35	<0.001	14/59	2.37 – 291.15	0.001	
Year of publication	0.94	0.89 – 0.98	0.067	0.97	0.9 – 1.05	0.501	
Type of EEG monitoring (cEEG vs sEEG)	0.71	0.30 – 1.68	0.531				
Treatment goal (seizure suppression vs burst suppression)				7.72	1.77 – 39.23	0.005	

Traitements de 3^{ème} ligne: anesthésiques

Objectif : suppression EEG des crises ± SuppressionBurst pendant 24h

Propofol	Midazolam	Ketamine	Thiopental
1-2 mg /kg IVD Puis IVSE 1 – 5 mg/kg/h 48h max	0.2 mg kg IVD Puis IVSE 0.05-0.5 mg/kg/h	1-3 mg/kg IVD Puis IVSE 1-5 (10?) mg/kg/h	3-5 mg/kg IVD Puis IVSE 3-5 mg/kg/h
Détresse respiratoire Hypotension Propofol infusion syndrome	Détresse respiratoire Hypotension Tachyphylaxie	Tachycardie Possible cholestase +/- atteinte rénale	Détresse respiratoire Défaillance hémodynamique

Cependant thiopental plus facile à gérer en absence de monitoring EEG continu,
au prix d'un besoin accru en vasopresseurs

Monitoring EEG (idéalement) Continu

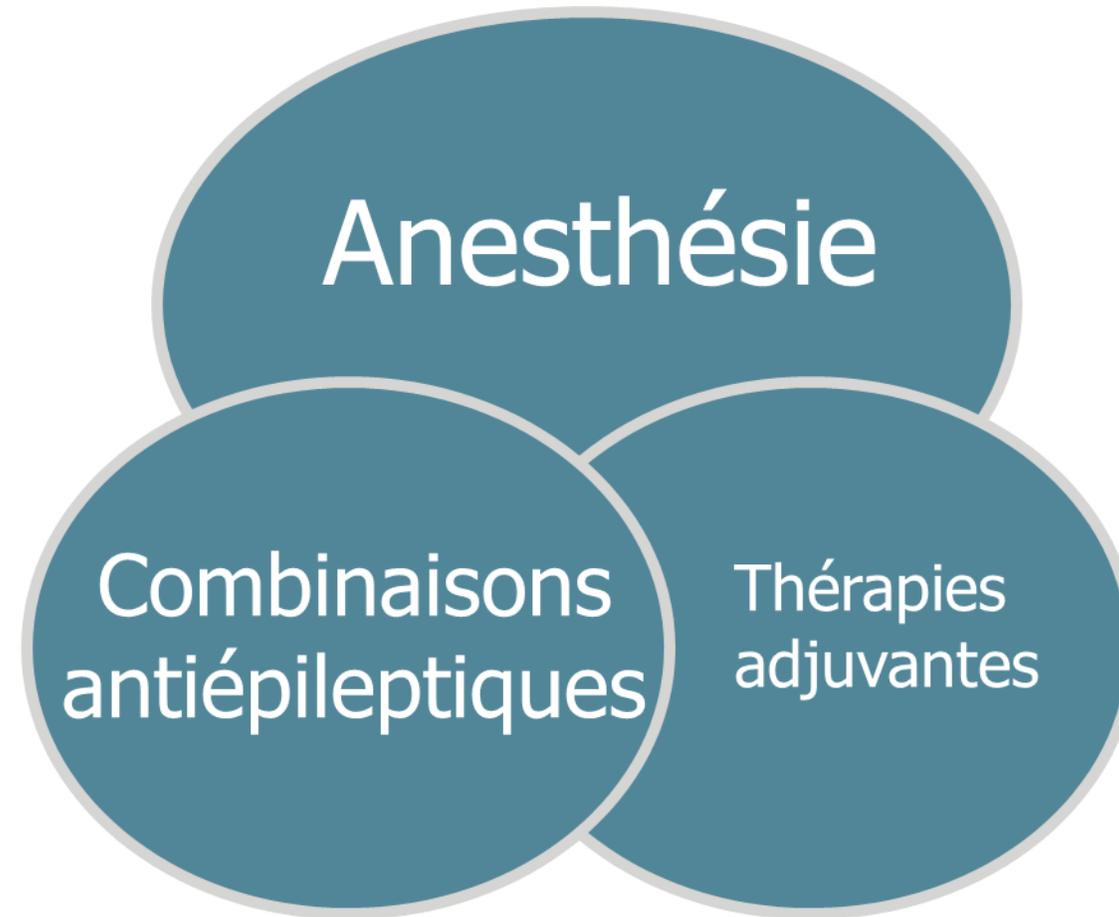
cEEG est impératif pour le management d'un EM en réanimation

Mais sa disponibilité est le plus souvent problématique

- 1. cEEG est nécessaire pour la prise en charge thérapeutique d'un EM Epileptique réfractaire**
- 2. cEEG devrait être débuté dans l'heure suivant le début des convulsions si un EMNC est suspecté**
- 3. La durée du cEEG devrait être d'au moins 48 heures chez les patients en coma afin de dépister un EMNC**
- 4. La personne interprétant l'EEG en réanimation doit être entraînée à la lecture de l'EEGc**

Traitements de 4^{ème} ligne EM super-refractaire

Approche thérapeutique multimodale



Conclusions

- 1. L'EM Epileptique doit être reconnu et traité dans un délai dépendant de sa forme electro clinique – Temps T1 et T2**
- 2. L'administration de traitements antiépileptiques est basée sur une stratégie pas à pas selon le type d'EM Epileptique et guidée par la réponse au traitement**
- 3. Le choix des molécules de 2^{nde} ligne est guidé par le profil de tolérance attendu**

Conclusions

- 4. L'approche thérapeutiques des EMR et EMRS est agressive et souvent multimodale – la Kétamine semble pouvoir être repositionnée mais sa place reste à déterminer**
- 5. Le monitoring EEG est important pour le management des EM Epileptiques, indispensable en réanimation en cas d'EMR et EMRS**

Merci pour votre attention!

Réseau de recherche IctalGroup



Odense (Danmark)



27 centres participants en France

Registre Ictal

BMJ Open

