

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Pronostic des États de Mal Épileptiques en Réanimation
Impact de la Récidive Épileptique

Présentée et soutenue publiquement le 14 septembre 2020 à 18 heures
au Pôle Formation
par **Romain TORTUYAUX**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Daniel MATHIEU

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Didier LEYS

Monsieur le Professeur Tarek SHARSHAR

Monsieur le Docteur Patrick GIRARDIE

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Philippe DERAMBURE

***« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans
les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. »***

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
1. État de mal épileptique	1
1.1 Définition	1
1.2 Épidémiologie	2
1.3 Enjeux physiopathologiques	2
2. Traitement de l'état de mal épileptique généralisé.....	4
2.1 Traitement initial	4
2.2 Place des traitements anesthésiques	5
2.3 Conséquences extra-neurologiques	8
3. Pronostic des états de mal épileptiques et hypothèse de travail.....	10
3.1 Pronostic des états de mal épileptiques en réanimation	10
3.2 Cohorte du CHU de Lille	11
3.3 Objectifs et hypothèse	12
ARTICLE: Outcome of Convulsive Status Epilepticus in ICU: Impact of Seizure Recurrence .	14
Abstract.....	15
Introduction	17
Methods.....	19
Results	24
Discussion	35
References	38
Supplementary data	40
DISCUSSION	42
1. Principaux résultats.....	42
1.1 Caractérisation des états de mal épileptiques tonico-cloniques généralisés.....	42
1.2 Pronostic fonctionnel et vital	42
1.3 Facteurs associés au non-contrôle épileptique	43
2. Proposition d'un protocole de prise en charge au CHU de Lille	44
3. Perspectives	46
REFERENCES.....	47

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Cascade physiopathologique neuronale induite par une crise épileptique prolongée : échec des mécanismes inhibant la transmission synaptique au profit des effecteurs excitateurs.	3
Figure 2. Algorithme de prise en charge de l'état de mal épileptique tonico-clonique généralisé.....	5
Figure 3. Variation de la demi-vie des molécules sédatives en fonction de la durée d'administration..	7
Figure 4. Complications systémiques de l'état de mal épileptique tonico-clonique généralisé et leurs interactions avec le système nerveux central.....	9
Figure 5. Proposition de protocole pour la prise en charge des états de mal épileptiques tonico-cloniques généralisés au CHU de Lille.....	45

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Définition opérationnelle de l'état de mal épileptique basée sur une échelle temporelle.	1
Tableau 2. Caractéristiques des molécules sédatives recommandées dans le traitement de l'état de mal épileptique tonico-clonique généralisé réfractaire.....	7
Tableau 3. Principales études sur l'état de mal épileptique réalisées en réanimation.	10

INTRODUCTION

1. État de mal épileptique

1.1 Définition

L'état de mal épileptique (EME) est défini comme la persistance ou la répétition de crises épileptiques sans récupération de l'état de base¹. Cette définition illustre l'échec des mécanismes d'arrêt des crises épileptiques avec la persistance d'une activité électrique anormale. Cependant, cette définition est imparfaite : (1) il n'existe pas un, mais des états de mal épileptiques et (2) une définition opérationnelle se basant sur une durée de crise est indispensable pour guider l'intervention thérapeutique².

Une nouvelle définition a ainsi été définie et publiée par la ligue internationale contre l'épilepsie en 2015 : *"Status epilepticus is a condition resulting either from the failure of the mechanisms responsible for seizure termination or from the initiation of mechanisms, which lead to abnormally, prolonged seizures (after time point t1). It is a condition, which can have long-term consequences (after time point t2), including neuronal death, neuronal injury, and alteration of neuronal networks, depending on the type and duration of seizures."*². Elle prend en compte à la fois le type d'état de mal épileptique et introduit un délai à partir duquel il doit être traité (tableau 1).

Type d'état de mal épileptique	Temps t1	Temps t2
EME tonico-clonique généralisé	5 minutes	30 minutes
EME focal avec altération de la conscience	10 minutes	> 60 minutes
EME absence	10 - 15 minutes	Inconnu

Tableau 1. Définition opérationnelle de l'état de mal épileptique basée sur une échelle temporelle.

t1 correspond à la durée à partir de laquelle la résolution spontanée de l'état de mal épileptique est peu probable et impose un traitement en urgence. Le temps t2 définit le délai à partir duquel l'état de mal épileptique expose à des séquelles à long terme. D'après Trinka et al².

Abréviation : EME, état de mal épileptique.

1.2 Épidémiologie

L'épidémiologie des états de mal épileptiques est difficile à préciser devant l'hétérogénéité des études qui utilisent des définitions différentes de l'EME et peuvent inclure des EME post-anoxiques³. L'incidence des EME en Europe serait de 10 à 16 pour 100 000 habitants avec une mortalité d'environ 20%⁴. L'incidence augmente avec l'âge et il est difficile d'établir un sex-ratio³. Les EME sont dans environ 50% des cas secondaires à une lésion cérébrale connue⁵. Lorsqu'une épilepsie préexiste, le sous-dosage en antiépileptique est la principale cause⁵.

L'EME réfractaire correspond à un EME résistant aux traitements par benzodiazépine et par antiépileptique de longue durée d'action². Ils représentent une proportion comprise entre 31 et 43%⁶ des EME avec une mortalité qui pourrait atteindre 35%⁷.

1.3 Enjeux physiopathologiques

Comprendre les modifications à l'échelle moléculaire, cellulaire et du réseau est indispensable pour appréhender l'urgence neurologique que représente l'EME. En effet, l'EME va entraîner (Figure 1) :

- Une diminution des mécanismes inhibiteurs de la transmission synaptique : diminution des récepteurs GABA-A^{8,9} et augmentation des récepteurs NMDA¹⁰.
- Une modification de l'expression protéique entraînant un état d'hyperexcitabilité persistant^{11,12}.
- Une perte neuronale par excitotoxicité¹³ et des modifications épigénétiques¹⁴, responsables de séquelles à long terme.

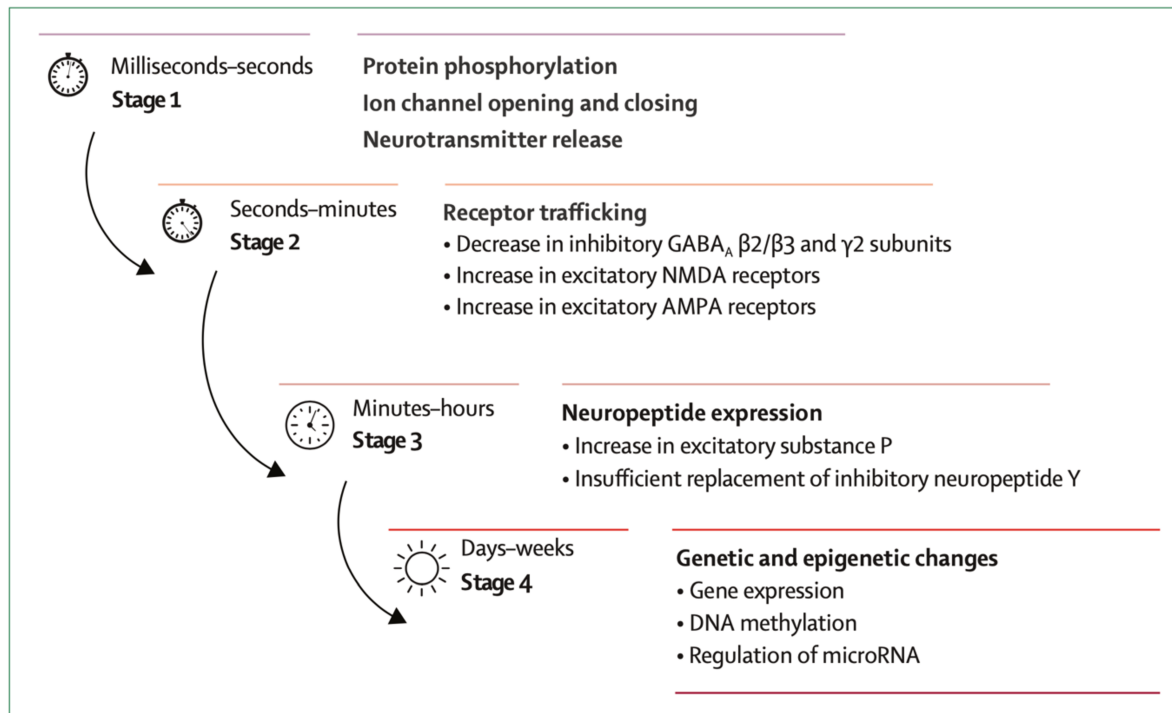


Figure 1. Cascade physiopathologique neuronale induite par une crise épileptique prolongée : échec des mécanismes inhibant la transmission synaptique au profit des effecteurs excitateurs.

On observe que plus la durée de l'état de mal épileptique est importante, plus les conséquences sont durables, en particulier par des modifications génétiques et épigénétiques.

Extrait de Betjemann et Lowenstein⁴.

En pratique, en quelques minutes, la densité en récepteurs GABA-A exprimés à la surface neuronale va décroître. Ces canaux sont responsables d'une conductivité chloride, permettant d'hyperpolariser le neurone et de diminuer sa capacité à atteindre le seuil de potentiel d'action. Ils sont, de plus, la cible des benzodiazépines, qui représentent le traitement de première ligne de l'EME : une pharmacorésistance peut donc s'installer au cours de l'EME par ce mécanisme^{15,16}. La sédation peut être nécessaire pour ne pas laisser l'activité épileptique se pérenniser et exposer à des modifications génétiques et épigénétiques à risque d'épileptogénèse et de séquelles à long terme¹⁷.

Nous allons désormais nous intéresser spécifiquement à l'EME tonico-clonique généralisé, qui représente la forme la plus redoutable d'EME et fait l'objet d'un traitement codifié.

2. Traitement de l'état de mal épileptique généralisé

2.1 Traitement initial

Le traitement de l'état de mal épileptique tonico-clonique généralisé fait l'objet de recommandations formalisées d'experts (RFE), publiées conjointement par les sociétés de réanimation de langue française (SRLF) et de médecine d'urgence (SFMU) en 2018¹⁸.

Elles s'accordent avec les recommandations européennes¹⁹ et américaines^{20,21} pour dire :

- Qu'une crise tonico-clonique généralisée de plus de 5 minutes doit être traitée (définition opérationnelle t1).
- Que le premier traitement doit être une benzodiazépine, qui peut être administrée à deux reprises.
- Que la deuxième ligne thérapeutique implique des antiépileptiques de longue durée d'action : fosphénytoïne, valproate de sodium, phénobarbital et lévétiracétam.
- En cas d'échec des traitements de première et de deuxième ligne, l'usage de la sédation par propofol, midazolam ou thiopental est une option thérapeutique.
- Il n'existe aucune donnée pour guider la profondeur, la durée et la décroissance de la sédation.
- Un électroencéphalogramme (EEG) continu peut aider à la gestion de la sédation.

L'algorithme français tiré de ces RFE est reproduit en figure 2. Une récente étude randomisée a montré que les traitements de deuxième ligne (fosphénytoïne, valproate

de sodium, lévétiracétam) obtenaient un arrêt de l'état de mal épileptique dans environ 50% des cas, sans différence significative en terme d'efficacité ou d'effet indésirable²².

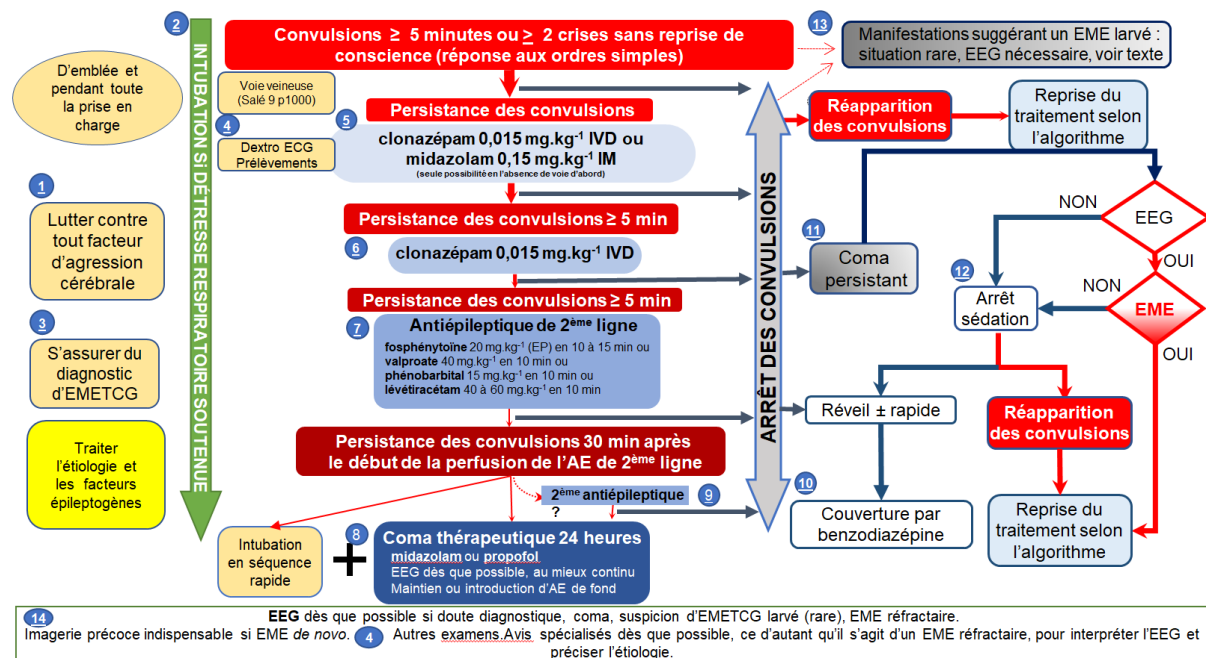


Figure 2. Algorithme de prise en charge de l'état de mal épileptique tonico-clonique généralisé.

Extrait des recommandations formalisées d'experts de 2018¹⁸.

2.2 Place des traitements anesthésiques

En cas d'échec des traitements de première (benzodiazépine) et de deuxième intention (antiépileptique de longue durée d'action), l'état de mal épileptique est considéré comme réfractaire² et les traitements sédatifs sont alors une possibilité thérapeutique. Ils ont comme avantage d'obtenir un arrêt rapide des crises. Cependant, aux doses recommandées, ils nécessitent une ventilation mécanique invasive du fait de la perte de conscience et de ventilation spontanée.

Il n'existe aucun essai randomisé établissant leur place dans l'arsenal thérapeutique de l'EME tonico-clonique généralisé. Les molécules utilisées en première intention sont : le propofol, le midazolam et le thiopental. Ils ont comme caractéristique commune d'agir sur les canaux GABA-A, permettant l'hyperpolarisation neuronale par une conduction chloride. Leurs caractéristiques sont

détaillées dans le tableau 2. Un essai randomisé a essayé de comparer l'efficacité du propofol en comparaison des barbituriques dans les EME réfractaires mais a été arrêté sur faible inclusion (24 sur 150 nécessaires)²³. Une revue de la littérature a mis en évidence que l'utilisation de thiopental pour traiter un EME réfractaire est davantage associée à l'obtention d'un *burst suppression*, en comparaison au propofol et au midazolam mais expose davantage à des hypotensions artérielles²⁴. En effet, certaines molécules comme le thiopental peuvent avoir des effets indésirables redoutables, en particulier pour des équipes non expérimentées : hypotension artérielle, hypokaliémie sévère, retard de réveil²⁵. La figure 3 illustre la problématique du retard de réveil lors de l'administration prolongée de thiopental. D'autres molécules paraissent prometteuses (kétamine, isoflurane) mais restent plutôt indiquées dans le cadre d'EME supra-réfractaire²⁵.

	Propofol	Midazolam	Thiopental
Cible	GABA-A	GABA-A	GABA-A +/- AMPA
Temps de demi-vie	< 3h, environ 10 minutes > 8h, environ 40 minutes	1,9 heure +/- 0,6	12 heures
Posologie (IV)	Bolus : 1-2 mg/kg Entretien : 3-4 mg/kg/h	Bolus : 5 mg Entretien : 0,2-0,5 mg/kg/h	Bolus : 1,5-2,5 mg/kg Entretien : 2-5 mg/kg/h
Avantages	Clairance rapide	Bonne tolérance hémodynamique	Obtention du <i>burst-suppression</i> plus facile
Effets secondaires	Hypotension artérielle (vasodilatation, diminution de la contractilité myocardique) Dysautonomie : diminution du baroréflexe et du tonus sympathique Dépresseur respiratoire	Dépresseur respiratoire Rare : hypotension artérielle, tachyphylaxie, syndrome de sevrage	Hypotension artérielle (vasodilatation, veinodilatation, diminution de la contractilité myocardique) Dysautonomie : diminution du baroréflexe Dépresseur respiratoire Hypokaliémie Retard de réveil

Tableau 2. Caractéristiques des molécules sédatives recommandées dans le traitement de l'état de mal épileptique tonico-clonique généralisé réfractaire.

D'après Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition.

Les posologies sont celles indiquées pour le traitement de l'état de mal épileptique tonico-clonique généralisé selon les recommandations formalisées d'expert de 2018¹⁸.

Abréviations : GABA, acide gamma-aminobutyrique ; AMPA, acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionique.

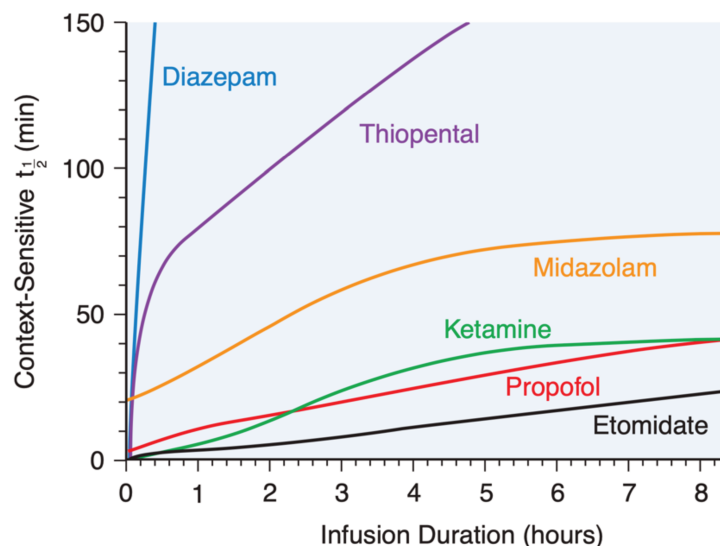


Figure 3. Variation de la demi-vie des molécules sédatives en fonction de la durée d'administration.

On observe que le thiopental a une demi-vie qui augmente de manière quasi-linéaire en cas d'administration prolongée contrairement au propofol ou au midazolam. Ces variations de demi-vie sont complexes à expliquer et sont liées à la redistribution de la molécule, de son accumulation dans les graisses et des capacités de l'organisme à le métaboliser.

Extrait de Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition; d'après Reves JG et al: Intravenous anesthetics, in Miller RD et al, (eds): Miller's Anesthesia, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010, p 718.

La gestion de la sédation fait l'objet de beaucoup de questions^{17,26} :

- Quelle molécule utiliser ? Probablement à personnaliser selon le patient.
- Quel niveau de sédation viser ? *Burst-suppression* versus arrêt des crises²⁷.
- Quelle est la durée de sédation ? 24 heures suggérées par les recommandations¹⁸⁻²¹.
- Quelle est la vitesse de décroissance de la sédation ? Au moins sur 6 heures selon les recommandations¹⁸⁻²¹.
- Quelle est la place de l'EEG ? Surveillance EEG, au mieux continue, recommandée²⁸.

Il n'existe que peu de données concernant le risque de non-contrôle et de récurrence des EME tonico-cloniques généralisés sédatisés. Dans une revue concernant les EME réfractaires, le contrôle épileptique était obtenu dans 74% des cas⁷.

2.3 Conséquences extra-neurologiques

L'état de mal épileptique tonico-clonique généralisé entraîne une dysfonction cérébrale majeure qui perturbe l'homéostasie²⁹. L'ensemble de ces perturbations constitue des facteurs d'agression cérébrale secondaire d'origine systémique (ACSOS), qui doivent être traités de manière symptomatique afin d'améliorer le pronostic neurologique³⁰. Une revue de la littérature a permis d'illustrer les multiples complications auxquelles sont exposés ces patients²⁹ :

- Contraction musculaire généralisée : hyperthermie, augmentation du potassium sanguin, atteinte de la fonction respiratoire avec hypoxémie et acidose respiratoire, traumatisme physique.
- Contraction musculaire prolongée : augmentation de la consommation d'ATP et d'oxygène, acidose métabolique, rhabdomyolyse avec insuffisance rénale

aiguë.

- Augmentation des catécholamines circulants : hyperglycémie, dysfonction cardiaque, dysfonction gastro-intestinale.
- Réponse inflammatoire excessive.

Ces phénomènes sont intriqués et s'amplifient en l'absence de traitement rapide de l'EME, comme illustré en figure 4.

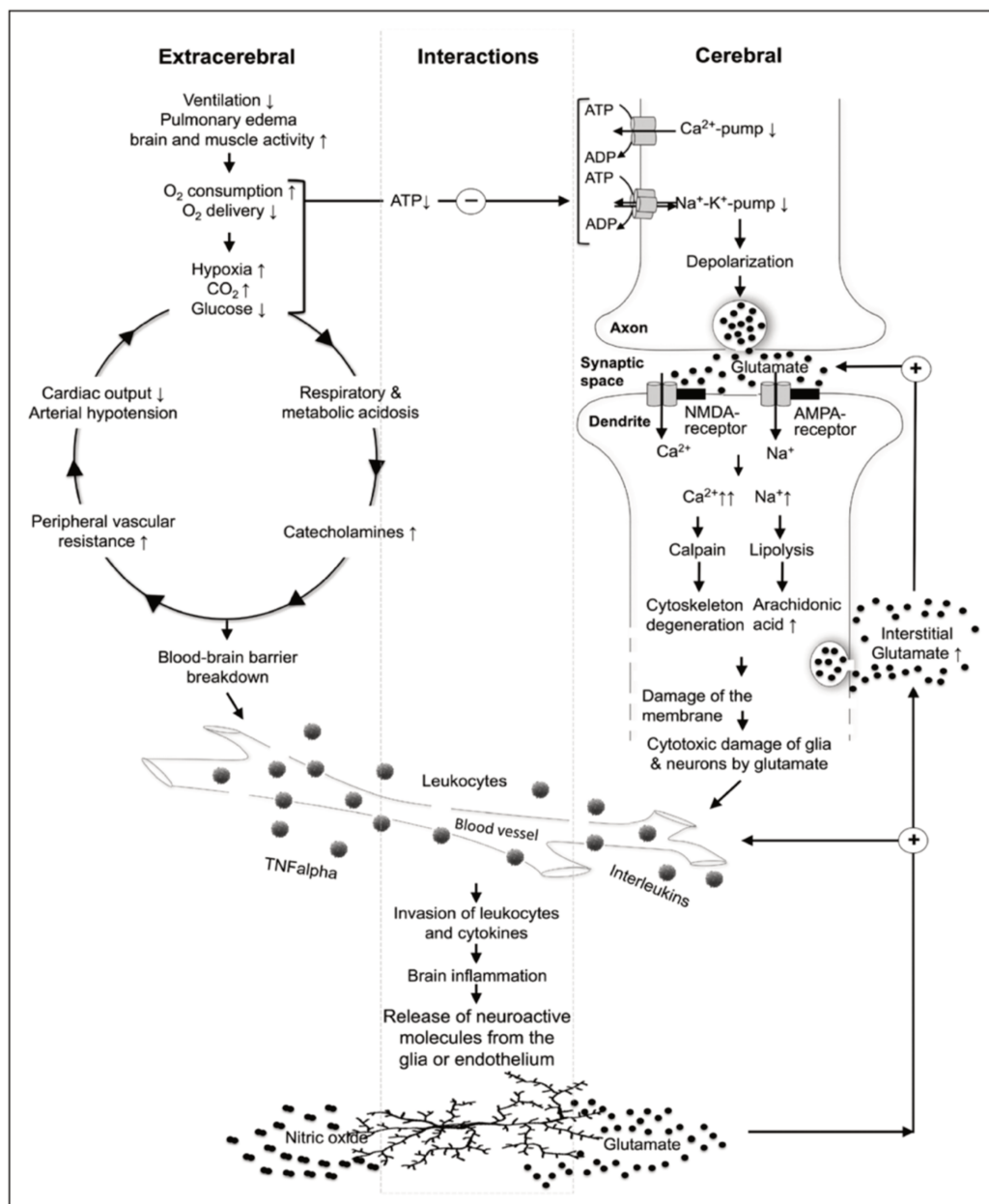


Figure 4. Complications systémiques de l'état de mal épileptique tonico-clonique généralisé et leurs interactions avec le système nerveux central.

Extrait de Sutter et al²⁹.

Abréviations : ADP, adénosine diphosphate ; AMPA, acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionique ; ATP, adénosine triphosphate ; NMDA, N-méthyl-D-aspartate ; TNF, tumor necrosis factor.

3. Pronostic des états de mal épileptiques et hypothèse de travail

3.1 Pronostic des états de mal épileptiques en réanimation

Les principales études réalisées en réanimation sont représentées dans le tableau 3. Elles ne reflètent qu'une partie des EME admis en réanimation car beaucoup d'études mélangent EME nécessitant ou non une prise en charge intensive. Elles doivent être interprétées avec précaution car elles associent différentes définitions de l'EME, différents types d'EME, au pronostic différent. On retrouve aussi certaines études qui incluent des EME post-anoxiques.

Les points importants sont :

- Que les EME réfractaires représentent seulement une portion des EME sédatisés en réanimation.
- Les EME réfractaires ne sont pas toujours traités par sédation.
- La définition du pronostic fonctionnel est variable selon les études.

Études	Définition de l'EME	Type d'EME Nombre de RSE	EME post-anoxique	Nombre d'EME dont n avec intubation	Mortalité	Pronostic fonctionnel	Durée d'hospitalisation	Facteurs pronostiques
Kantanen et al, 2017 ³¹	Non précisé	Non précisé 395 (100%)	Non précisé	395 395 (100%)	A la sortie : 29 (7,4%) A 1 an : 99 (25,4%)	?	En réanimation : 5 (3-8) A l'hôpital : 13 (8-21)	Mortalité à la sortie : score SOFA Mortalité à un an : âge, score ADL préalable, score SOFA, EME supra-réfractaire,
Sutter et al, 2013 ³²	Durée > 5 minutes	GTC, P, Absences, NC 111 (100%)	Oui	111 91 (82%)	A la sortie : 34 (38%)	?	?	Mortalité à la sortie : GTC, NC, post-anoxique, en rapport avec une tumeur cérébrale, durée de l'EME
Hocker et al, 2013 ³³	Non précisé	GTC, NC 63 (100%)	Non	63 57 (90%)	A la sortie : 20 (32%)	A la sortie (mRS4-6) : 48 (76%)	A l'hôpital : 28 (37)	Mortalité à la sortie : ventilation mécanique prolongée Mauvais pronostic fonctionnel à la sortie : durée du coma thérapeutique, arythmie cardiaque, pneumopathie
Legriel et al, 2010 ³⁴	Durée > 10 minutes	GTC, P 49 (20%)	Non	248 210 (85%)	A la sortie : 38 (15%) A 3 mois : 42 (19%)	A 3 mois (GOS < 5) : 129 (61%)	En réanimation : 5 (3-8) A l'hôpital : 10 (6 - 24)	Mauvais pronostic à 3 mois : âge, durée de crise, déficit neurologique focal postcritique, EME réfractaire, lésion cérébrale
Legriel et al, 2008 ³⁵	Durée > 10 minutes	GTC, P, M, NC 35 (25%)	Non	140 106 (76%)	A la sortie : 30 (21%)	?	En réanimation : 5 (2-11)	Mortalité à J30 : âge, score de Glasgow lors de l'EME, EME continu, EME symptomatique, EME réfractaire

Tableau 3. Principales études sur l'état de mal épileptique réalisées en réanimation.

Abréviations : EME, état de mal épileptique ; SOFA, Sepsis-related organ failure assessment ; ADL, activity of daily living ; GTC, généralisé tonico-clonique ; P, partiel ; NC, non convulsivant ; mRS, modified Rankin scale score ; GOS, Glasgow outcome scale ; M, myoclonique.

3.2 Cohorte du CHU de Lille

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous avons souhaité constituer une cohorte rétrospective incluant tous les états de mal épileptiques ayant recours à une sédation associée à une ventilation mécanique, admis dans le service de médecine intensive-réanimation (MIR) du CHU de Lille, entre janvier 2013 et novembre 2019. Cette cohorte a été déclarée auprès du CHU de Lille (référence DEC19-432) dans le cadre de la méthodologie MR-004.

En décembre 2012, les deux services de réanimation médicale du CHU de Lille se sont rassemblés pour former ce service unique. Le service de MIR du CHU de Lille est un centre de recours pour une population de 4 millions d'habitants. Il est composé de 50 lits de réanimation, 24 lits de soins continus, 8 lits de toxicologie, d'une unité de déchoquage (4 lits dédiés, 8 lits de soins intensifs) et d'un caisson hyperbare attenant à un hôpital de jour.

Les pratiques de traitement de l'EME tonico-clonique généralisé se sont homogénéisées avec l'utilisation quasi-exclusive du propofol pour un objectif d'arrêt des crises cliniques et électriques. L'environnement du CHU de Lille nous permet d'avoir accès, en heures ouvrables, à l'EEG standard et continu, en lien avec une expertise neurologique reconnue. En parallèle, une IRM encéphalique dédiée aux urgences neurologiques est disponible 24h/24.

649 séjour-patients pour un état de mal épileptique ont été étudiés :

- **136** ne répondaient pas à la définition de l'EME selon la dernière définition de la ligue internationale contre l'épilepsie².
- **11** étaient des crises non-épileptiques psychogènes.
- **8** étaient des EME n'ayant pas bénéficié d'une sédation du fait d'une limitation des thérapeutiques actives décidée de manière collégiale.

- **13** étaient des EME transférés d'une autre réanimation pour expertise.
- **23** étaient des EME secondaires, survenus au cours de leur séjour en réanimation.
- **1** a présenté un arrêt spontané de l'EME à l'admission.
- **183** ont répondu aux traitements de première intention : **78**, aux benzodiazépines et **105**, aux antiépileptiques de longue durée d'action.

Au total, **274** patients ont nécessité une sédation avec instauration d'une ventilation mécanique en pré-hospitalier ou à l'admission. La répartition des différents EME était la suivante :

- **17** EME post-anoxiques.
- **14** EME secondaires à une embolie gazeuse.
- **21** EME non convulsivant.
- **48** EME convulsivant focaux.
- **174** EME tonico-cloniques généralisés.

La constitution et la répartition des patients au sein de cette cohorte est représentée au sein de la figure 1 de l'article (page 25).

3.3 Objectifs et hypothèse

Nous nous sommes intéressés aux états de mal épileptiques tonico-cloniques généralisés sédatisés. Les objectifs de ce travail sont :

- **Objectif 1** : rechercher les facteurs prédictifs d'un mauvais pronostic à la sortie de l'hôpital et à 3 mois.
- **Objectif 2** : définir la proportion de patients présentant un non-contrôle épileptique malgré l'utilisation d'agent sédatif et les facteurs associés à ce non-contrôle.

- **Objectif 3** : caractériser la prise en charge des patients admis au CHU de Lille pour un EME tonico-clonique généralisé afin de rédiger un protocole de prise en charge, incluant les spécificités de notre structure et ses différents intervenants (réanimateurs, neurologues, neurophysiologistes, urgentistes, radiologues).

Notre hypothèse est que la persistance de crises épileptiques sous sédation et la récurrence lors de la décroissance de la sédation seraient associées à un mauvais pronostic fonctionnel à la sortie d'hospitalisation et à 3 mois.

Afin de tester notre hypothèse, nous avons réalisé une étude rétrospective au sein du service de médecine intensive-réanimation du CHU de Lille. Ce travail est reproduit sous forme d'article dans le chapitre suivant.

**ARTICLE: Outcome of Convulsive Status Epilepticus in
ICU: Impact of Seizure Recurrence**

Abstract

Objective. To determine the outcome of sedated generalized convulsive status epilepticus (GCSE) and the impact of uncontrolled SE.

Method. We conducted this retrospective study between 2013 and 2019 in the Lille University Hospital intensive care unit. Selected patients had GCSE and were sedated. We defined the functional outcome by the modified Rankin score (mRS) at hospital discharge and at 3 months. Uncontrolled SE was defined as the persistence or recurrence of seizure activity during sedation or within 24 hours after withdrawal.

Results. Out of 174 consecutive patients (112 men, 64%; median age: 57 years; mRS ≤ 1 before GCSE: 104 patients, 60%; history of epilepsy: 78 patients, 45%; refractory status epilepticus (RSE): 38 patients, 22%), 35% had a poor functional prognosis at discharge and 39% at 3 months. Mortality rate was 7% at discharge and 11% at 3 months. Independent predictors of poor functional outcome at 3 months (mRS score >1 and different from pre-SE mRS score) were: uncontrolled SE (Odds ratio (OR) 3.16, 95% confidence interval (CI) 1.05-9.50; $p < 0.05$), age (OR 1.03, 95%CI 1.00-1.06; $p = 0.03$), vascular (OR 12.05, 95%CI 3.78-38.48; $p < 0.001$) and inflammatory (OR 3.11, 95%CI 1.05-9.24; $p = 0.04$) etiologies. 19% of patients had uncontrolled SE. Persistent seizures at admission (OR 3.41; 95% CI 1.28-9.08; $p = 0.01$) and inflammatory etiology (OR 2.87; 95%CI 1.00-8.26; $p = 0.05$) were associated with uncontrolled SE, while a cause related to a previous brain injury (OR 0.38; 95%CI 0.15-0.97; $p = 0.04$) or a toxic origin (OR 0.11; 95% CI 0.01-0.93; $p = 0.04$) was protective. RSE was associated with poor functional outcome only at discharge (OR 3.25; 95% CI 1.15-9.15; $p = 0.03$) but not with uncontrolled SE.

Conclusion. Patients with uncontrolled SE had a poor functional outcome at discharge and at 3 months. The persistence of seizures at admission and the etiology are associated with uncontrolled SE. Further studies are needed to analyze EEG data and to personalize the management of intravenous anesthetic drugs.

Introduction

Status epilepticus (SE) is the second neurological emergency with a high morbidity and mortality. Generalized convulsive SE (GCSE) is considered as the worst type of SE. Indeed, GCSE likely results in neurological injury and risk of sequelae, thus requiring an early seizure cessation¹.

French, European² and American^{3,4} recommendations identify different therapeutic steps: first, benzodiazepine; second, long-duration anti-epileptic drugs; third, intravenous (iv) anesthetic drugs (propofol, midazolam, thiopental). Refractory SE (RSE) is defined as the failure of first and second line with persistent seizures^{5,6} and is associated with a higher mortality rate, estimated between 16 and 39%⁷. It could benefit from general anesthesia to promptly stop seizure activity⁷. However, up to three quarters of patients require mechanical ventilation, not due to SE cessation, but rather to post-ictal coma or respiratory failure^{8,9}. Little evidence is available to guide clinicians to manage iv anesthetic drugs in these cases.

Age, etiology of SE and complications during intensive care unit (ICU) stay are the most described predictors of poor outcome¹. However, despite the use of iv anesthetic drugs, persistent or recurrent seizures may occur, and their impact is poorly studied¹⁰. Concerning RSE, the optimal duration of sedation before withdrawal is empirically defined as at least 24 hours²⁻⁴. However, some patients, especially those intubated for other reason than RSE, could benefit from an early and rapid withdrawal¹¹.

Our hypothesis is that early identification of patients with a risk of seizure recurrence despite sedation could guide the management of sedation and improve their prognosis. The aim of this retrospective study was to evaluate the discharge and 3-month outcome of patients with GCSE requiring mechanical ventilation, to determine

the impact of seizure recurrence and to identify factors associated with uncontrolled SE.

Methods

Patients

From January 2013 to November 2019, we retrospectively screened all patients older than 18 years-old who were admitted with a diagnosis of status epilepticus to the medical ICU of Lille University Hospital. Patients were screened to confirm the diagnosis of SE, meaning no other possible diagnosis could be considered, and the absence of exclusion criteria.

Inclusion and exclusion criteria

Selected patients had generalized convulsive status epilepticus, defined as 5 or more minutes of continuous clinical seizure activity or two seizures without a return to baseline in the interval⁶; and received mechanical ventilation.

Exclusion criteria were psychogenic nonepileptic seizures, myoclonic status epilepticus, gas embolism, imminent death and do-not-resuscitate orders. Postanoxic status epilepticus were excluded due to the heterogeneity of their management¹². Patients referred from other hospitals were not included.

Outcomes and assessments

The primary outcome was the functional outcome at the time of hospital discharge and at 3 months. Morbidity was evaluated by modified Rankin Scale (mRS)¹³: a poor functional outcome was defined as mRS score >1 and different from pre-SE mRS score.

The secondary outcome was the mortality at the time of hospital discharge and at 3 months.

For each patient, demographics, medical history of brain injury and epilepsy or previous SE were recorded. Clinical characteristics of SE were reported. The severity of SE was defined by the SE severity score (SESS) including four variables: history of seizure, age, seizure type and consciousness impairment¹⁴. Refractory status epilepticus was declared if the initial treatment failure included at least one benzodiazepine (i.e. clonazepam) and one intravenous long-duration antiepileptic drug (AED) (i.e. fos/phenytoin, levetiracetam, valproic acid or phenobarbital) prior to intubation and treatment with either monotherapy or combination therapy of propofol, midazolam, pentobarbital or ketamine⁶. Under-dosed iv AED was not considered as a second line and was classified as “other treatment”. The reason for intubation was analyzed to separate patients treated for seizure control (RSE or not), from patients who required mechanical ventilation due to neurological or respiratory failure.

Leucocyte count was expressed in G/L, lactate arterial blood level in mmol/L and CPK in IU/L. Dysglycemia was defined as glycemia inferior to 0.7 g/L or superior to 1.6 g/L and rhabdomyolysis as CPK superior to 180 IU/L.

Magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT)-scan were performed over the first 24 hours following admission.

Etiology of status epilepticus was defined according to the international league against epilepsy (ILAE) classification: acute (e.g., stroke, intoxication, encephalitis), remote (e.g., poststroke, posttraumatic), progressive (e.g., brain tumor, dementias) and unknown ⁶. We defined groups of etiology as:

- Vascular: acute status epilepticus related to ischemic or hemorrhagic stroke, cerebral venous thrombosis and posterior cerebral encephalopathy.

- Toxic: acute status epilepticus related to metabolic disturbance, alcohol, drug intoxication or withdrawal.
- Inflammatory: progressive status epilepticus related to brain tumor, acute central nervous (CNS) infection, or heat stroke.

New onset refractory status epilepticus (NORSE) was defined according to the previously published definition¹⁵.

Uncontrolled SE is defined as the persistence or recurrence of seizure activity during sedation or within 24h after withdrawal. Different subtypes were identified and adapted from Shorvon et al.¹⁰:

- initial control: persistence of the seizure in the first electroencephalogram (EEG) under sedation (within 24-36h).
- breakthrough seizures: recurrence of the seizure during the treatment, despite initial control, resulting in the need for a dose increase or a change of therapy.
- withdrawal seizures: recurrence of the seizure during or after the tapering or withdrawal of the therapy (< 24h), resulting in the need for a dose increase or a change of therapy.
- severe side effect: the therapy resulted in side-effects requiring alternative therapy.
- death during the course of treatment. Of note, deaths occurring after the therapy has been discontinued are not included.

A same patient could have multiple causes of failure. Classification as uncontrolled SE on the basis of clinic and EEG interpretation was verified by two neurologists (R.T. and Ph.D.).

Treatments were recorded. Early withdrawal of sedation was defined as a cessation of treatment at the time of admission or within 4h following admission.

Statistical analysis

Categorical variables were expressed as numbers and percentages and were compared with the use of ordinal chi-square or Fisher's exact tests, as appropriate. A Shapiro-Wilk test was used to distinguish between normal and abnormal distributions. Continuous variables were expressed as means (standard deviations) or as medians (interquartile ranges) and were compared with the use of t-test, Welch or Wilcoxon signed-rank test, as appropriate.

Logistic multivariable analysis was performed for each outcome. To avoid overfitting, only variables with p-values under 0.10 in the bivariate analysis were considered for inclusion in the final model. RSE was included into each model. Multicollinearity was assessed using variance inflation factor (VIF) with a cut-off at 5. Clinical relevance of variable was evaluated. A stepwise approach was performed, based on the value of Akaike's information criteria (AIC).

The fitness was evaluated by Nagelkerke's R-squared and we evaluated the percentage of misclassified outcome by a confusion matrix. The optimal threshold was determined using a receiver operating characteristic (ROC) curve and we calculated the area under the curve (AUC), specificity and sensibility for each model.

Using the model defined for uncontrolled SE prediction, we analyzed the percentage of misclassified patients in the sub-group of patients with an early withdrawal, after a training with other patients.

All tests were two-sided, and the statistical significance was defined by p-values under 0.05. Statistical analyses were performed with R statistical software, version 3.6.0 ¹⁶.

Data availability statement

The authors have full access to all data and have the right to publish any and all data, separate and apart from the guidance of any sponsor.

Ethics

According to French law, this database was declared at the institutional data protection board (reference DEC19-432). The study has therefore been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

Results

Cohort characteristics.

From January 2013 to November 2019, 649 patients were screened for eligibility. 274 patients required mechanical ventilation and a total of 174 patients with generalized convulsive status epilepticus were enrolled (Figure 1). Among them 5 patients had a second episode of convulsive SE and each was enrolled twice.

The median age was 57 (interquartile range, 43 to 68) and 112 (64%) patients were male (Table 1). A total of 78 (45%) patients had a history of epilepsy and 27 (16%) of previous SE. Most episodes of status epilepticus (126; 72%) began outside the hospital. Refractory status epilepticus represented 38 (22%) patients, among others, 108 (62%) required mechanical ventilation for neurological or respiratory failure and 28 (16%) for seizure cessation before using first- or second-line treatment.

At admission, 130 (75%) had a CT-scan, 73 (42%) a MRI, 52 (30%) a lumbar puncture. 158 (91%) had at least one EEG during their ICU stay and 24 (14%) continuous EEG. 78 (45%) patients had a SE related to previous and stable brain injury (remote symptomatic) and 12 (7%) patients had a SE of unknown origin (Table 2).

29 (17%) benefited from early sedation discontinuation. Among others, 140 (97%) were treated with propofol. The median time before anesthetic withdrawal was 18 hours (10-32) and the duration of withdrawal for patients without seizure recurrence was 3 hours (0-19).

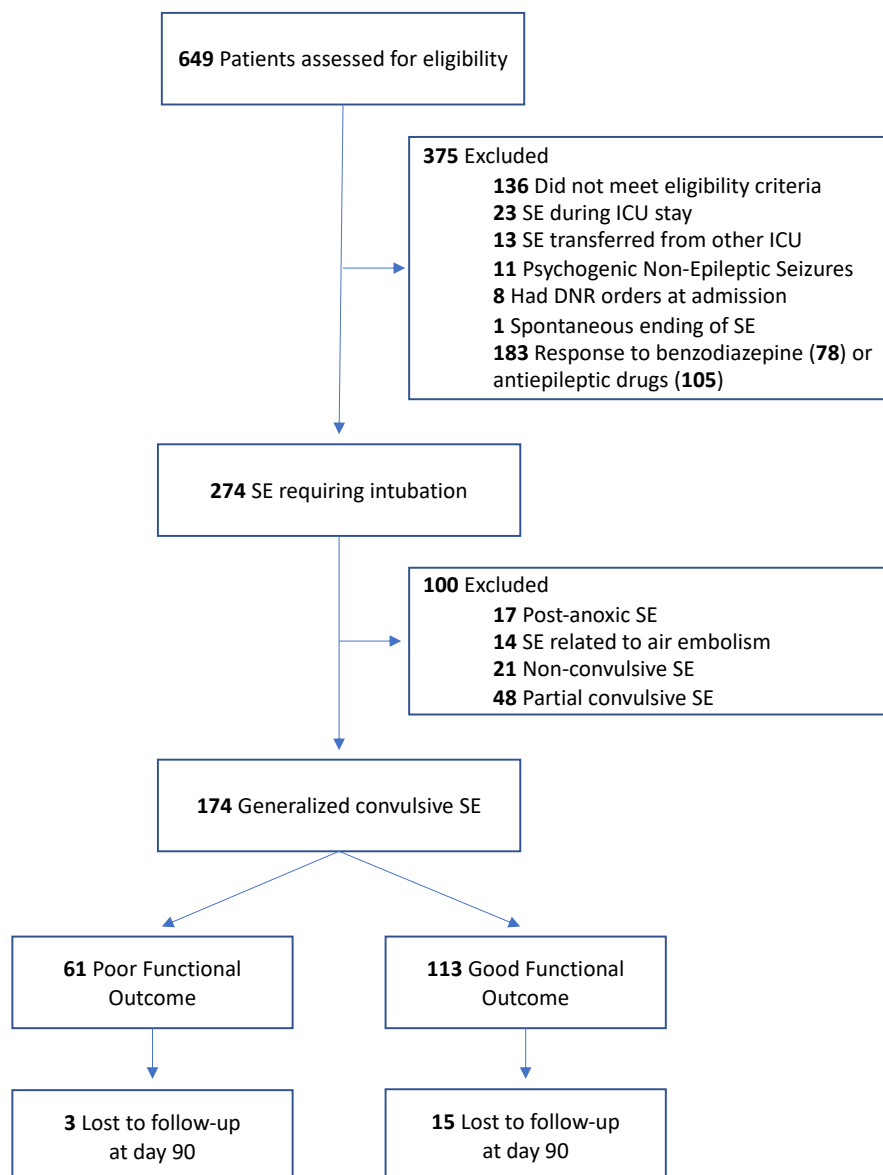


Figure 1. Flowchart

Abbreviations: SE, status epilepticus; ICU, intensive care unit; DNR, do-not-resuscitate.

Characteristics	Overall cohort (n=174)	Uncontrolled SE (n=33)	Controlled SE (n=141)	p value
Demographics				
Age	57 (43-68)	56 (44-68)	60 (43-68)	0.97
Male sex	112 (64)	20 (61)	92 (65)	0.62
mRS score 0-1*	104 (60)	17 (53)	87 (62)	0.37
GOS score 5*	92 (53)	16 (50)	76 (54)	0.69
SAPS II (age excluded)	56 (46-65)	59 (49-66)	55 (45-64)	0.39
Medical history				
History of epilepsy	78 (45)	12 (36)	66 (47)	0.28
Cerebral injury	95 (55)	15 (45)	80 (57)	0.24
Previous status epilepticus	27 (16)	2 (6)	25 (18)	0.10
Alcohol	66 (38)	9 (27)	57 (40)	0.16
Status epilepticus characteristics				
Out-of-hospital onset	126 (72)	24 (73)	102 (72)	0.96
Partial onset	48 (28)	12 (36)	36 (26)	0.21
Glasgow Coma Scale score on scene**	3 (3-5)	3 (3-3)	3 (3-6)	0.98
Continuous seizure*	58 (33)	10 (30)	48 (34)	0.66
SESS	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)	0.23
Focal neurologic signs	29 (17)	8 (24)	21 (15)	0.19
Unknown onset time	26 (15)	5 (15)	21 (15)	1†
SE duration superior to 60 minutes	50 (29)	11 (39)	39 (32)	0.49
Refractory status epilepticus	38 (22)	8 (24)	30 (21)	0.71
At admission – clinical characteristics				
Core temperature	36.9 (36.3-37.5)	36.8 (36.0-37.2)	36.9 (36.3-37.5)	0.12
Glasgow Coma Scale score at admission	3 (3-6)	3 (3-6)	3 (3-6)	0.84
Persistent seizures at admission	29 (17)	10 (30)	19 (13)	0.02
At admission – biological characteristics				
Dysglycemia	68 (39)	13 (39)	55 (39)	0.97
Leukocyte count**	11.9 (9.5-16.9)	11.1 (8.6-16.9)	12.1 (9.5-16.9)	0.53
Lactate arterial blood level****	2.1 (1.2-4.1)	1.9 (1.0-3.5)	2.2 (1.2-4.2)	0.30
CPK blood level*****	190 (99-387)	158 (88-338)	197 (101-399)	0.91
At admission – imaging characteristics				
CT scan abnormalities	29 (22)	8 (35)	21 (20)	0.11
MRI abnormalities	31 (42)	5 (31)	26 (45)	0.33
Post-ictal MRI abnormalities	19 (26)	4 (25)	15 (26)	1†
Imaging abnormalities	50 (68)	11 (73)	39 (67)	0.76

Table 1. Demographics and characteristics of controlled and uncontrolled SE at admission.

Categorical variables were expressed as number (percentage) and compared by a Chi-squared test or Fisher's exact test when specified by †. Continuous variables were expressed as median (inter-quartile range) and t-test was performed (Welch or Wilcoxon tests, as appropriate).

Missing values: *, 1; **, 3; ***, 4; ****, 5; *****, 10. One missing value for mRS and GOS scores corresponding to a homeless man who died during ICU stay.

Abbreviations: mRS, modified Rankin scale; GOS, Glasgow outcome scale; SAPS II, simplified acute physiology score; SESS, status epilepticus severity score; SE, status epilepticus; CPK, creatinine phosphokinase; CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging.

Group of etiology	n (%)	Etiology	n	%
Vascular	24 (14%)	Acute hemorrhagic	7	4
		Acute ischemic	9	5
		Acute cerebral venous thrombosis	2	1
		Acute PRES	6	3
Acute traumatic brain injury	4 (2%)		4	2
Inflammatory	26 (15%)	Brain tumor	20	11
		Acute CNS infection	5	3
		Heat stroke	1	1
Toxic	30 (17%)	Alcohol intoxication or withdrawal	20	11
		Drug intoxication or withdrawal	1	1
		Metabolic	9	5
Remote symptomatic	78 (45%)	Cryptogenic or idiopathic epilepsy	25	14
		Post-stroke	8	5
		Others	45	26
Unknown	12 (7%)	Including 2 NORSE	12	7

Table 2. Description of etiology in overall cohort.

Acute and remote symptomatic are defined according to the etiologic categories of status epilepticus as defined by the 2015 report of the international league against epilepsy task force on classification of status epilepticus⁶.

Abbreviations: PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome; CNS, central nervous system; NORSE, new onset refractory status epilepticus.

Outcomes

At discharge, 61 (35%) patients had a poor functional outcome. Uncontrolled SE was an independent factor of poor functional outcome at discharge (odds ratio (OR) 18.53; 95% confidence interval (CI) 6.07-56.59; $p < 0.001$). Other predictors are presented in figure 2 and the distribution of mRS score in figure 3. The mortality rate was 7% (13 patients). Among them, 9 died in ICU: 4 after decisions to forgo life-sustaining treatment; 2 after nosocomial infection with septic shock; 2 had multiple organ failure and 1 had brain death. 4 died during conventional hospitalization (1 hemoptysis, 1 cardiac arrest, 1 sepsis, and 1 tumoral evolution with do-not-resuscitate orders).

At 3 months, 61 (39%) patients had a poor functional outcome. Predictors of poor functional outcome at 3-month in multivariable analysis were: uncontrolled SE (OR 3.16, 95%CI 1.05-9.50; $p < 0.05$), age (OR 1.03, 95%CI 1.00-1.06; $p = 0.026$), vascular (OR 12.05, 95%CI 3.78-38.48; $p < 0.001$) and inflammatory (OR 3.11, 95%CI 1.05-9.24; $p = 0.041$) etiologies. The 3-month mortality rate was 11% (17 patients). Predictors of mortality three months after discharge in multivariable analysis were: age (OR 1.10, 95%CI 1.04-1.17; $p < 0.001$), day under mechanical ventilation (OR 1.13, 95%CI 1.05-1.22; $p < 0.001$), vascular (OR 9.04, 95%CI 1.78-45.97; $p < 0.01$) and inflammatory (OR 10.97, 95%CI 2.07-58.15; $p < 0.01$) etiologies.

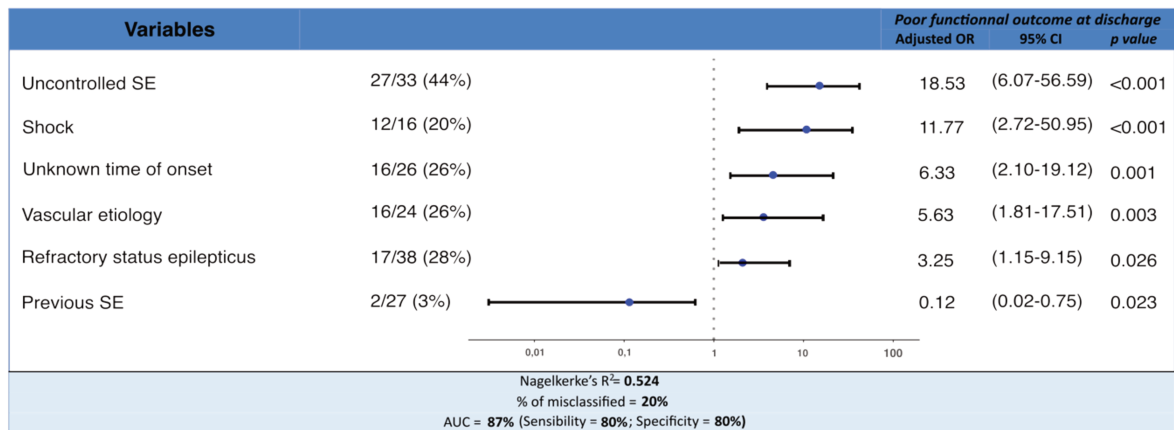


Figure 2. Multivariable analysis for poor functional outcome at discharge. Poor functional outcome was defined as mRS score > 1 and different from pre-SE mRS score.

Variables excluded by stepwise approach: previous epilepsy; SESS; cerebral injury; pulmonary infection; inflammatory etiology; age and partial onset.

The fitness was evaluated by Nagelkerke's R-squared, % of misclassified outcome using a confusion matrix. The optimal threshold was determined by a ROC curve and AUC, specificity and sensibility were calculated.

For binary variable, number of events in poor functional outcome group divided by number of events in overall cohort (% of variable in poor functional outcome).

Abbreviations: SE, status epilepticus; OR, odds ratio; CI, confidence interval; ROC, receiver operating characteristic; AUC, area under curve; ILAE, International League against Epilepsy; SESS, status epilepticus severity score.

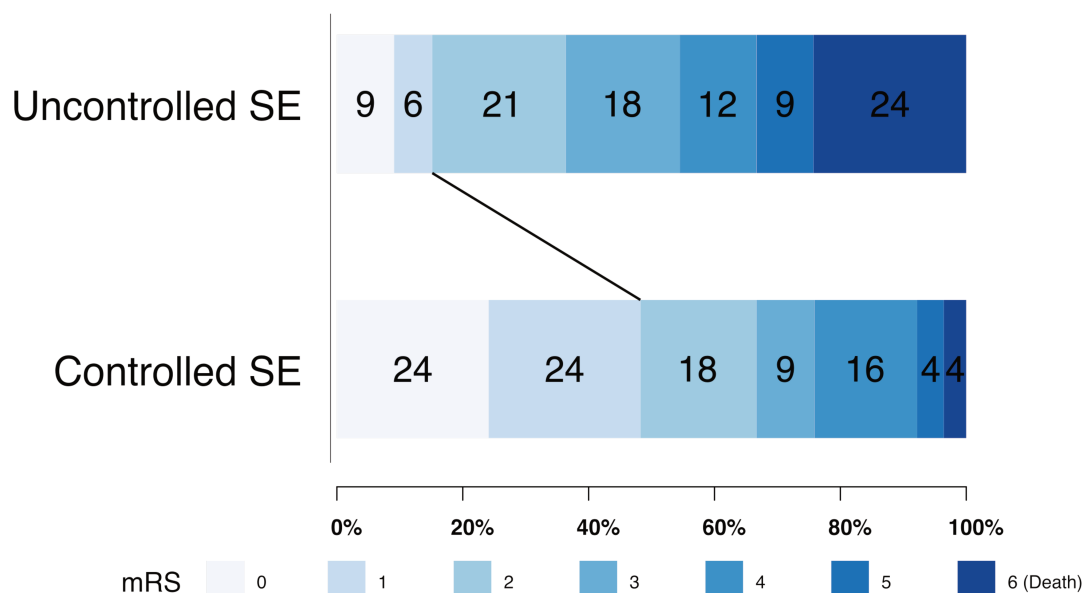


Figure 3. Distribution of modified Rankin scale scores at discharge in controlled and uncontrolled SE.

The bar underlines the separation of patients with mRS score superior of 1 and other; the numbers represent percentage of mRS score.

Abbreviations: SE, status epilepticus; mRS, modified Rankin scale.

Patients with uncontrolled SE.

Uncontrolled SE was associated with poor functional outcome at discharge and at 3 months. We next sought to identify predictors of uncontrolled SE at admission.

33 (19%) patients met criteria for uncontrolled SE. 14 patients (8%) had persistent epileptic activity despite sedation initiation and 18 (10%) seizures when sedation is decreased or stopped. The different types of uncontrolled SE are described in Table 3.

In bivariate analysis, uncontrolled SE patients differ only regarding their etiology (Table 4). Initial therapeutic management was similar with benzodiazepine ($p=0.39$) and long-duration antiepileptic ($p=1.00$) (Table 5). Management of sedatives did not differ between the two groups. Patients with an uncontrolled SE suffered from more complications such as pneumonia (81%; $p=0.25$) and shock (19%; $p=0.09$). Ventilation time was longer ($p<0.001$) with a median at 9 days, as well as length of ICU stay (16 days; $p<0.01$) and length of hospital stay (25 days; $p=0.08$). The mortality in this group was 24% versus 4% ($p<0.001$) and poor outcome at discharge 82% versus 24% ($p<0.001$) (Table 6).

Cause of uncontrolled SE n=33 (19%)	
Initial failure	14 (8%)
Breakthrough seizure	9 (5%)
Withdrawal seizure	18 (10%)
Intolerable side effect	1 (1%)
Death during treatment	7 (4%)

Table 3. Different type of uncontrolled SE during ICU stay. Adapted from ¹⁰.

A same patient could have multiple causes of failure.

Abbreviations: SE, status epilepticus.

Characteristics	Uncontrolled SE (n=33)	Controlled SE (n=141)	p value
Etiologic categories of status epilepticus			
Acute symptomatic	11 (33)	53 (38)	0.65
Remote symptomatic	10 (30)	68 (48)	0.06
<i>Remote (no previous epilepsy)</i>	0 (0)	10 (7)	0.21*
<i>Acute on remote</i>	7 (21)	43 (30)	0.29
<i>Unknown on remote</i>	3 (9)	15 (11)	1*
Progressive symptomatic	7 (21)	13 (9)	0.07*
Unknown	5 (15)	7 (5)	0.05*
Main etiologies of status epilepticus			
Vascular	5 (15)	19 (13)	0.78*
Toxic	1 (3)	29 (21)	0.02
Inflammatory	11 (33)	14 (10)	<0.01

Table 4. Etiologic categories and main etiologies of status epilepticus.

Acute, remote, progressive symptomatic and unknown are defined according the etiologic categories of SE as defined by the 2015 report of the International League against Epilepsy Task Force on Classification of Status Epilepticus⁶.

Categorical variables were expressed as number (percentage) and compared by a Chi-squared test or Fisher's exact test when specified by an asterisk.

Initial management	Overall cohort (n=174)	Uncontrolled SE (n=33)	Controlled SE (n=141)	p value
Initial management				
Benzodiazepine use	151 (87)	27 (82)	124 (88)	0.39*
AED	68 (39)	13 (39)	55 (39)	1
Fosphenytoin	52 (30)	9 (27)	43 (30)	0.72
Phenobarbital	12 (7)	2 (6)	10 (7)	1*
Levetiracetam	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1*
Valproate	4 (2)	1 (3)	3 (2)	0.57*
Another AED (under-posology)	8 (5)	2 (6)	6 (4)	0.65*
Pre-ICU intubation	101 (58)	17 (52)	84 (60)	0.40
Intubation for persistent seizures (RSE not included)	28 (16)	4 (12)	24 (17)	0.49
Intubation for neurologic or respiratory failure	108 (62)	21 (64)	87 (62)	0.84
ICU treatments				
Early withdrawal of sedative agents	29 (17)	2 (6)	27 (19)	
Propofol †	140 (97)	29 (94)	111 (97)	0.29*
Midazolam †	14 (10)	4 (13)	10 (9)	0.50*
Thiopental †	5 (3)	4 (13)	1 (1)	< 0.01*
Propofol dose at initiation (mg/kg) †	1.25 (0.85-2.27)	2.00 (1.18-2.43)	1.21 (0.80-2.16)	0.05
Mean propofol dose during 6 first hours (mg/kg) †	1.49 (0.86-2.40)	2.14 (1.06-2.72)	1.31 (0.83-2.38)	0.14
Time before sedative withdrawal (hours) †	18 (10-32)	20 (13-41)	17 (10-29)	0.33
Time before first administration of AED (hours)	7 (3-12)	7 (4-11)	8 (3-12)	0.96
Number of sedative agents †	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	0.16

Table 5. Comparison of therapeutic management at admission and during ICU between uncontrolled and controlled SE.

Binary variable was expressed as number (percentage) and compared by a Chi-squared when specified by an asterisk. Continuous variable was expressed as median (inter-quantile range) and t-test was performed (Welch or Wilcoxon tests, as appropriate). †Patients with early withdrawal of sedative agents were not included.

Abbreviations: AED, long-duration anti-epileptic drug; ICU, Intensive Care Unit; RSE, refractory status epilepticus.

In multivariable analysis, the etiology of the SE was associated with the risk of uncontrolled SE, particularly inflammatory etiologies (OR 2.87; 95% CI 1.00-8.26; $p=0.051$). On the contrary, toxic etiologies (OR 0.11; 95% CI 0.01-0.93; $p=0.043$) and those related to previous and stable brain injury (OR 0.38; 95% CI 0.15-0.97; $p=0.043$) were rather protective. In toxic etiologies, only one patient in 30 was uncontrolled in a context of hypoglycemia (insulin overdose). The persistence of seizures at admission was associated with uncontrolled SE (OR 3.41; 95% CI 1.28-9.08; $p=0.014$). RSE ($p=0.71$) and intubation indication ($p=0.84$; for respiratory or neurological failure) were not associated with uncontrolled SE. Multivariable analysis is presented in Figure 3.

Patients with an early withdrawal of iv anesthetic drugs.

29 (17%) patients had an early withdrawal and only two patients had recurrent clinical seizures. We used the previously defined model to predict uncontrolled SE in the subgroup of patients who had early sedation withdrawal. We proceeded in two ways depending on the population with which the model was trained. On the whole population, we observe a percentage of correct classification of 62%, a sensibility of 100% and a specificity of 59%. When we trained on the population without early-stopped patients, we observe the same results. In conclusion, we note that the two uncontrolled SE patients were correctly predicted in both cases.

	Uncontrolled SE (n=33)	Controlled SE (n=141)	p value
Complications during ICU stay			
Pneumonia	25 (81)	80 (70)	0.25
Shock	6 (19)	9 (8)	0.09†
Rhabdomyolysis*	19 (61)	96 (72)	0.23
Outcomes			
Time of mechanical ventilation (days)	9 (4-21)	2 (1-3)	< 0.001
Length of ICU stay	16 (5-25)	5 (3-7)	< 0.001
Length of hospital stay	25 (17-45)	12 (8-21)	0.04
Inhospital mortality	8 (24)	5 (4)	< 0.001†
Poor outcome at discharge	27 (82)	34 (24)	< 0.001

Table 6. Comparison of complications and main outcomes between uncontrolled and controlled SE.

Categorical variables were expressed as number (percentage) and compared by a Chi-squared test or Fisher's exact test when specified by †. Continuous variables were expressed as median (inter-quartile range) and t-test was performed (Welch or Wilcoxon tests, as appropriate). Missing values: *, 10. Abbreviation: ICU, intensive care unit.

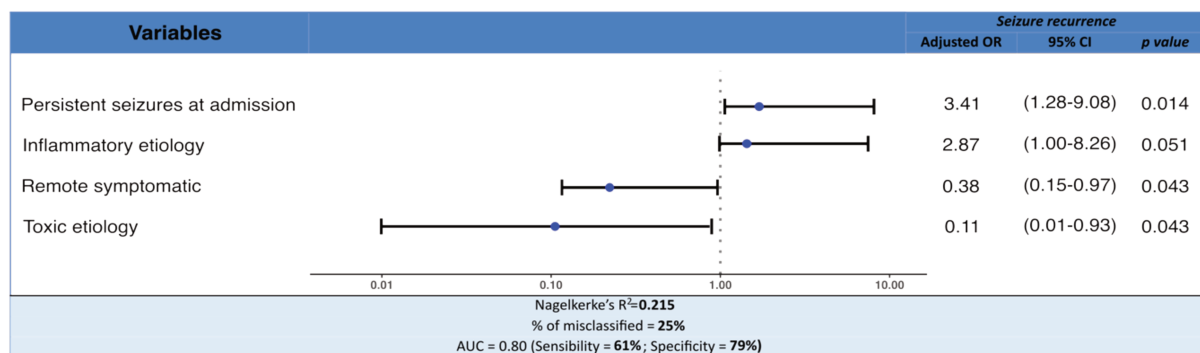


Figure 3. Multivariable analysis for uncontrolled SE.

Variables excluded by stepwise approach: refractory status epilepticus; unknown etiology; ILAE's progressive etiology. The fitness was evaluated by Nagelkerke's R-squared, % of misclassified outcome using a confusion matrix. The optimal threshold was determined by a ROC curve and AUC, specificity and sensibility were calculated.

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; SE, Status Epilepticus; AUC, area under curve; ROC, receiver operating characteristic; ILAE, International League against Epilepsy.

Discussion

Our study shows that 35% of patients had a poor functional outcome at discharge, this proportion was similar three months after discharge. The mortality reached 7% at discharge and 11% at 3 months. Refractory status epilepticus represented 22% of patients. Multivariable analysis underlined the role of SE etiology. Predictors of poor prognosis at discharge was vascular etiology, unknown time of onset, refractory status epilepticus, shock during ICU stay. A previous status epilepticus was associated with a better outcome. At 3 months, predictors were age, vascular and inflammatory etiologies. Uncontrolled SE was associated with a poor functional outcome at discharge and at 3 months, and patients had a length of ICU stay longer.

Patients with uncontrolled SE represented 19% of consecutive GCSE requiring mechanical ventilation. This condition was associated with underlying etiology of SE, in particular inflammatory etiologies (brain tumors and one patient with a heat stroke) whereas a SE related to a past and stable brain lesion, or of toxic origin (metabolic, drug or alcohol misuse) were rather protective. The persistence of seizures at admission was associated with uncontrolled SE. In our cohort, refractory status epilepticus was not a predictor of uncontrolled SE, hence, the reason for intubation. Our model to predict uncontrolled SE misclassified 25% of our cohort. This could be explained by the lack of sufficient clinical data to predict patient outcomes. It therefore seems wise to focus on EEG data. None of the patients with an early withdrawal had non-convulsive seizure: two patients experimented clinical recurrent seizures.

In relation to other studies performed in ICU, the characteristics of our cohort are in line with previous ICU studies, specifically the proportion of RSE and patients requiring mechanical ventilation for neurological failure and the mortality rate^{8,9}. As

other studies, we found that poor functional outcome was associated with age^{8,9,17-20}, etiology^{8,9,17,20,21}, refractory status epilepticus^{8,9}, hemodynamic complications^{22,23}. We didn't find an association with SE longer than 60 minutes, in opposition with previous studies^{8,20}. However, unknown time onset was associated with poor functional outcome at discharge. The mortality rate was similar to other studies in ICU^{8,9,24}. However, a marked heterogeneity exists among studies on SE²⁵. Some studies included postanoxic SE^{17,21,26}, nonconvulsive SE^{9,17,18,21,27,28}, partial convulsive SE^{8,9,17,24,28} which have a different prognosis and management. The definition of SE has evolved with time, some studies use a duration superior to 10^{8,9} or to 30 minutes^{27,28}.

Therapeutic management was different than treatment guidelines. Posology of propofol at initiation and during the first 6 hours were under-posology according to recommendations²⁻⁴, but not associated with seizure recurrence. None patient had levetiracetam at recommended dose²⁹ and we only had 2 patients reaching burst-suppression. However, the non-adherence to SE guidelines is known with a proportion ranging from 11 to 66% and could negatively impact patient outcomes³⁰. The level of sedation is subject to controversy (suppression of epileptic seizure versus burst suppression)³¹. Burst suppression could be associated with important consequences in terms of delayed awakening, cognitive disorders^{32,33} and iatrogenic complications such as hypotension^{33,34} or propofol infusion syndrome³⁵.

We did not find an association between duration of therapeutic coma and seizure recurrence in line with a previous study¹¹. Other studies showed that uncontrolled SE was associated with electrographic patterns such as periodic epileptic discharge or electrographic seizure during initiation of therapeutic coma¹¹ or hyperglycemia³⁶.

Our study provides information about uncontrolled SE. The proportion of

uncontrolled SE is similar to other studies¹⁰. To our knowledge, this is the first study that highlights the prognostic impact of uncontrolled SE and the factors associated.

The strengths of our study rely on a large and homogenous cohort of consecutive GCSE with a similar ICU therapeutic management, although a few data are missing. Around 50% of patients had an MRI, which may explain the low percentage of unknown etiology (7%). The limitations of our study are its retrospective and monocentric design, few continuous EEGs (most often used in rescue), the definition of some epileptic manifestations on clinical data only (differential diagnosis). In some cases, determining seizure duration or a partial onset was very difficult with only medical report.

In conclusion, uncontrolled SE concerned 19% of patients and was associated with a poor functional outcome at discharge and at 3 months. At admission, perform a complete neurological examination of the patient at admission to detect persistent seizures and find the etiology of SE could help to assess the risk of uncontrolled SE. Further studies are needed to identify EEG patterns associated with uncontrolled SE and personalize the management of iv anesthetic drugs.

References

1. Betjemann, J. P. & Lowenstein, D. H. Status epilepticus in adults. *Lancet. Neurol.* **14**, 615–24 (2015).
2. Meierkord, H. *et al.* EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur. J. Neurol.* **17**, 348–55 (2010).
3. Glauser, T. *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.* **16**, 48–61 (2016).
4. Brophy, G. M. *et al.* Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit. Care* **17**, 3–23 (2012).
5. Lowenstein, D. H., Bleck, T. & Macdonald, R. L. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* **40**, 120–2 (1999).
6. Trinka, E. *et al.* A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* **56**, 1515–1523 (2015).
7. Rossetti, A. O. & Lowenstein, D. H. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet. Neurol.* **10**, 922–30 (2011).
8. Legriel, S. *et al.* Functional outcome after convulsive status epilepticus. *Crit. Care Med.* **38**, 2295–303 (2010).
9. Legriel, S. *et al.* Outcomes in 140 critically ill patients with status epilepticus. *Intensive Care Med.* **34**, 476–80 (2008).
10. Ferlisi, M. & Shorvon, S. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain* **135**, 2314–28 (2012).
11. Muhlhofer, W. G. *et al.* Duration of therapeutic coma and outcome of refractory status epilepticus. *Epilepsia* **60**, 921–934 (2019).
12. Reynolds, A. S. & Claassen, J. Treatment of Seizures and Postanoxic Status Epilepticus. *Semin. Neurol.* **37**, 33–39 (2017).
13. van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H. J. & van Gijn, J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* **19**, 604–607 (1988).
14. Rossetti, A. O., Logroscino, G. & Bromfield, E. B. A clinical score for prognosis of status epilepticus in adults. *Neurology* **66**, 1736–8 (2006).
15. Hirsch, L. J. *et al.* Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia* **59**, 739–744 (2018).
16. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. *R Found. Stat. Comput. Vienna, Austria* (2019).
17. Ferlisi, M., Hocker, S., Trinka, E., Shorvon, S. & International Steering Committee of the StEp Audit. Etiologies and characteristics of refractory status epilepticus cases in different areas of the world: Results from a global audit. *Epilepsia* **59 Suppl 2**, 100–107 (2018).
18. Kantanen, A.-M., Reinikainen, M., Parviainen, I. & Kälviäinen, R. Long-term outcome of refractory status epilepticus in adults: A retrospective population-based study. *Epilepsy Res.* **133**, 13–21 (2017).
19. Kowalski, R. G. *et al.* Third-line antiepileptic therapy and outcome in status epilepticus: the impact of vasopressor use and prolonged mechanical ventilation. *Crit. Care Med.* **40**, 2677–84 (2012).
20. Sutter, R., Kaplan, P. W. & Rüegg, S. Outcome predictors for status epilepticus-

- what really counts. *Nat. Rev. Neurol.* **9**, 525–34 (2013).
21. Sutter, R., Marsch, S., Fuhr, P. & Rüegg, S. Mortality and recovery from refractory status epilepticus in the intensive care unit: a 7-year observational study. *Epilepsia* **54**, 502–11 (2013).
 22. Belcour, D. *et al.* Prevalence and Risk Factors of Stress Cardiomyopathy After Convulsive Status Epilepticus in ICU Patients. *Crit. Care Med.* **43**, 2164–70 (2015).
 23. Sutter, R. *et al.* Acute Systemic Complications of Convulsive Status Epilepticus- A Systematic Review. *Crit. Care Med.* **46**, 138–145 (2018).
 24. Legriel, S. *et al.* Hypothermia for Neuroprotection in Convulsive Status Epilepticus. *N. Engl. J. Med.* **375**, 2457–2467 (2016).
 25. Leitinger, M. *et al.* Epidemiology of status epilepticus in adults: Apples, pears, and oranges - A critical review. *Epilepsy Behav.* **103**, 106720 (2020).
 26. Abbasi, H. & Leach, J. P. Refractory status epilepticus in adults admitted to ITU in Glasgow 1995-2013 a longitudinal audit highlighting the need for action for provoked and unprovoked status epilepticus. *Seizure* **65**, 138–143 (2019).
 27. Delaj, L., Novy, J., Ryvlin, P., Marchi, N. A. & Rossetti, A. O. Refractory and super-refractory status epilepticus in adults: a 9-year cohort study. *Acta Neurol. Scand.* **135**, 92–99 (2017).
 28. Novy, J., Logroscino, G. & Rossetti, A. O. Refractory status epilepticus: a prospective observational study. *Epilepsia* **51**, 251–6 (2010).
 29. Kapur, J. *et al.* Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N. Engl. J. Med.* **381**, 2103–2113 (2019).
 30. Uppal, P., Cardamone, M. & Lawson, J. A. Outcomes of deviation from treatment guidelines in status epilepticus: A systematic review. *Seizure* **58**, 147–153 (2018).
 31. Prisco, L. *et al.* A pragmatic approach to intravenous anaesthetics and electroencephalographic endpoints for the treatment of refractory and super-refractory status epilepticus in critical care. *Seizure* **75**, 153–164 (2020).
 32. Phabphal, K., Chisurajinda, S., Somboon, T., Unwongse, K. & Geater, A. Does burst-suppression achieve seizure control in refractory status epilepticus? *BMC Neurol.* **18**, 46 (2018).
 33. Claassen, J., Hirsch, L. J., Emerson, R. G. & Mayer, S. A. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* **43**, 146–53 (2002).
 34. Shorvon, S. & Ferlisi, M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain* **134**, 2802–18 (2011).
 35. Krajčová, A., Waldauf, P., Anděl, M. & Duška, F. Propofol infusion syndrome: a structured review of experimental studies and 153 published case reports. *Crit. Care* **19**, 398 (2015).
 36. Chiewthanakul, P., Noppaklao, P., Sawanyawisuth, K. & Tiamkao, S. Hyperglycemia associated with seizure control in status epilepticus. *Epilepsy Behav.* **49**, 155–7 (2015).

Supplementary data

Characteristics	Poor outcome (n=61)	Good outcome (n=113)	p value
Demographics			
Age	61 (49-70)	53 (43-66)	0.01
Male sex	42 (69)	70 (62)	0.36
mRS score 0-1*	37 (61)	67 (59)	0.86
GOS score 5*	33 (54)	59 (52)	0.81
SAPS II	59 (47-68)	55 (45-64)	0.13
SAPS II (age excluded)	47 (38-57)	48 (37-54)	0.34
Medical history			
History of epilepsy	20 (33)	58 (51)	0.02
Cerebral injury	26 (43)	69 (61)	0.02
Previous status epilepticus	2 (3)	25 (22)	0.001
Alcohol	22 (36)	44 (39)	0.71
Status epilepticus characteristics			
Out-of-hospital onset	44 (72)	82 (73)	0.95
Partial onset	21 (34)	27 (24)	0.14
Glasgow Coma Scale score on scene***	3 (3-5)	3 (3-5)	0.76
Continuous seizure*	17 (28)	41 (36)	0.29
SESS	3 (2-5)	3 (2-3)	0.01
Focal neurologic signs	13 (21)	16 (14)	0.23
Unknown onset time	16 (26)	10 (9)	< 0.01
SE duration superior to 60 minutes	16 (36)	34 (33)	0.76
Refractory status epilepticus	17 (28)	21 (19)	0.16
Initial management			
Benzodiazepine use	52 (85)	99 (88)	0.66
AE drugs	24 (39)	44 (39)	0.96
<i>Fosphenytoin</i>	20 (33)	32 (28)	0.54
<i>Phenobarbital</i>	3 (5)	9 (8)	0.54†
<i>Levetiracetam</i>	0 (0)	0 (0)	1†
<i>Valproate</i>	1 (2)	3 (3)	1†
<i>Another AE drugs (under-posology)</i>	4 (7)	4 (4)	0.45†
Pre-ICU intubation	34 (56)	67 (59)	0.65
Intubation for persistent seizures (RSE not included)	8 (13)	20 (18)	0.43
Intubation for neurologic or respiratory failure	36 (59)	72 (64)	0.54
At admission – clinical characteristics			
Core temperature	36.9 (36.1-37.5)	36.9 (36.3-37.4)	0.96
Glasgow Coma Scale score at admission	3 (3-6)	3 (3-6)	0.55
Persistent seizures at admission	12 (20)	17 (15)	0.43
At admission – biological characteristics			
Glycemia	1.40 (1.04-1.74)	1.48 (1.10-1.99)	0.06
Leukocyte count**	11.1 (8.9-15.0)	12.2 (9.8-17.5)	0.12
Arterial pH*	7.38 (7.32-7.43)	7.37 (7.30-7.43)	0.20
Lactate arterial blood level****	1.80 (1.30-3.47)	2.20 (1.20-4.55)	0.09
CPK blood level*****	206 (100-675)	185 (98-327)	0.16
At admission – imaging characteristics			
CT scan abnormalities	17 (37)	12 (14)	< 0.01
MRI abnormalities	14 (48)	17 (38)	0.37
Post-ictal MRI abnormalities	8 (28)	11 (24)	0.76
Imaging abnormalities	27 (75)	23 (62)	0.24
Etiologic category of status epilepticus			
Acute symptomatic	32 (52)	32 (28)	0.002
Remote symptomatic	16 (26)	62 (55)	< 0.001
<i>Remote (no previous epilepsy)</i>	2 (3)	8 (7)	0.50†
<i>Acute on remote</i>	11 (18)	39 (35)	0.02
<i>Unknown on remote</i>	3 (5)	15 (13)	0.08
Progressive symptomatic	10 (16)	10 (9)	0.14
Unknown	3 (5)	9 (8)	0.54†
Main etiologies of status epilepticus			
Stroke	16 (26)	8 (7)	< 0.001
Toxic	10 (16)	20 (18)	0.83
Inflammatory	13 (21)	12 (11)	0.06
Complications during ICU stay			
Uncontrolled SE	27 (44)	6 (5)	<0.001
Pneumonia	47 (77)	71 (63)	0.05
Shock	12 (20)	4 (4)	< 0.001
Rhabdomyolysis*****	39 (67)	76 (72)	0.5

Table S1. Demographics, characteristics at admission, etiologies and complications of good and poor prognosis at discharge. Bad prognosis at discharge is defined by mRS score > 1 and different from mRS score pre-SE.

Categorical variables were expressed as number (percentage) and compared by a Chi-squared test or Fisher's exact test when specified by †. Continuous variables were expressed as median (inter-quartile range) and t-test was performed (Welch or Wilcoxon tests, as appropriate).

*Missing values: *, 1; **, 3; ***, 4; ****, 5; *****, 10. One missing value for mRS and GOS scores corresponding to a homeless man who died during ICU stay.*

Abbreviations: mRS, modified Rankin scale; GOS, Glasgow outcome scale; SESS, status epilepticus severity score; SE, status epilepticus; ICU, intensive care unit; CPK, creatinine phosphokinase; CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging.

DISCUSSION

1. Principaux résultats

1.1 Caractérisation des états de mal épileptiques tonico-cloniques généralisés

On observe que dans 55% des cas, l'EME survient de novo et qu'il n'est d'étiologie indéterminée que dans 7% des cas. Ce chiffre est bas au regard de la littérature mais peut s'expliquer par la facilité d'accès à l'IRM en cas de difficultés diagnostiques (42% des patients dans les 24 heures après l'admission).

L'EME réfractaire ne représente que 22% des patients sédatisés, cette population est donc minoritaire parmi les EME sédatisés. Les autres patients le sont dans le cadre d'une défaillance respiratoire ou neurologique, ou comme traitement, hors recommandations, d'un EME. La proportion d'EME réfractaire est similaire à celle d'autres études françaises³⁴⁻³⁶.

Les recommandations ne sont pas appliquées pour tous les patients : sous dosage en agent sédatifs, durée de sédation variable, administration retardée d'un agent antiépileptique de longue durée d'action. Cette constatation est en lien avec les données de la littérature où le non-respect des recommandations varie entre 11 et 66%³⁷.

1.2 Pronostic fonctionnel et vital

35% des patients ont un mauvais pronostic fonctionnel à la sortie de l'hôpital et 39% à 3 mois. Ce chiffre est stable et sous-entend la constitution précoce d'un handicap.

La mortalité dans notre cohorte est faible : 7% à la sortie d'hospitalisation et 11% à 3 mois.

Le pronostic fonctionnel et vital est lié :

- **À l'étiologie.**
- **Aux caractéristiques de l'EME** : durée de crise et contrôle épileptique.

Il s'agit à notre connaissance de la première étude à mettre en évidence au sein d'un groupe homogène d'EME tonico-clonique généralisé le rôle pronostique du contrôle de l'EME. Les autres facteurs prédictifs sont déjà connus de la littérature³⁸ et sont à mettre en relation avec la physiopathologie de l'EME : un contrôle rapide de l'EME est nécessaire pour éviter la survenue de séquelles à long terme.

1.3 Facteurs associés au non-contrôle épileptique

Le non-contrôle de l'EME est défini par la persistance de crises malgré l'usage de la sédation ou la récurrence au cours de la décroissance ou dans les 24 heures après l'arrêt. **Le non-contrôle épileptique concerne 19% des patients.** 8% des patients ne sont pas contrôlés lors du premier EEG réalisé sous sédation et 10% récidivent lors de la décroissance ou de l'arrêt des agents sédatifs. **Ce non-contrôle a un impact puisqu'il augmente la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital.** Il est associé à la survenue de complications et à une mortalité plus importante.

Les données cliniques sont insuffisantes pour prédire le non-contrôle.

L'étiologie semble un élément important de cette prédiction, de même qu'un examen clinique minutieux des patients à l'admission pour traquer la persistance de manifestations motrices. Des patterns électriques comme la présence de crises lors de l'initiation de la sédation ou de décharge épileptique périodique et une hyperglycémie initiale sont connus comme prédictifs de non-contrôle épileptique^{39,40}.

L'arrêt de la sédation à l'admission n'est associé à la survenue d'aucun EME non convulsivant.

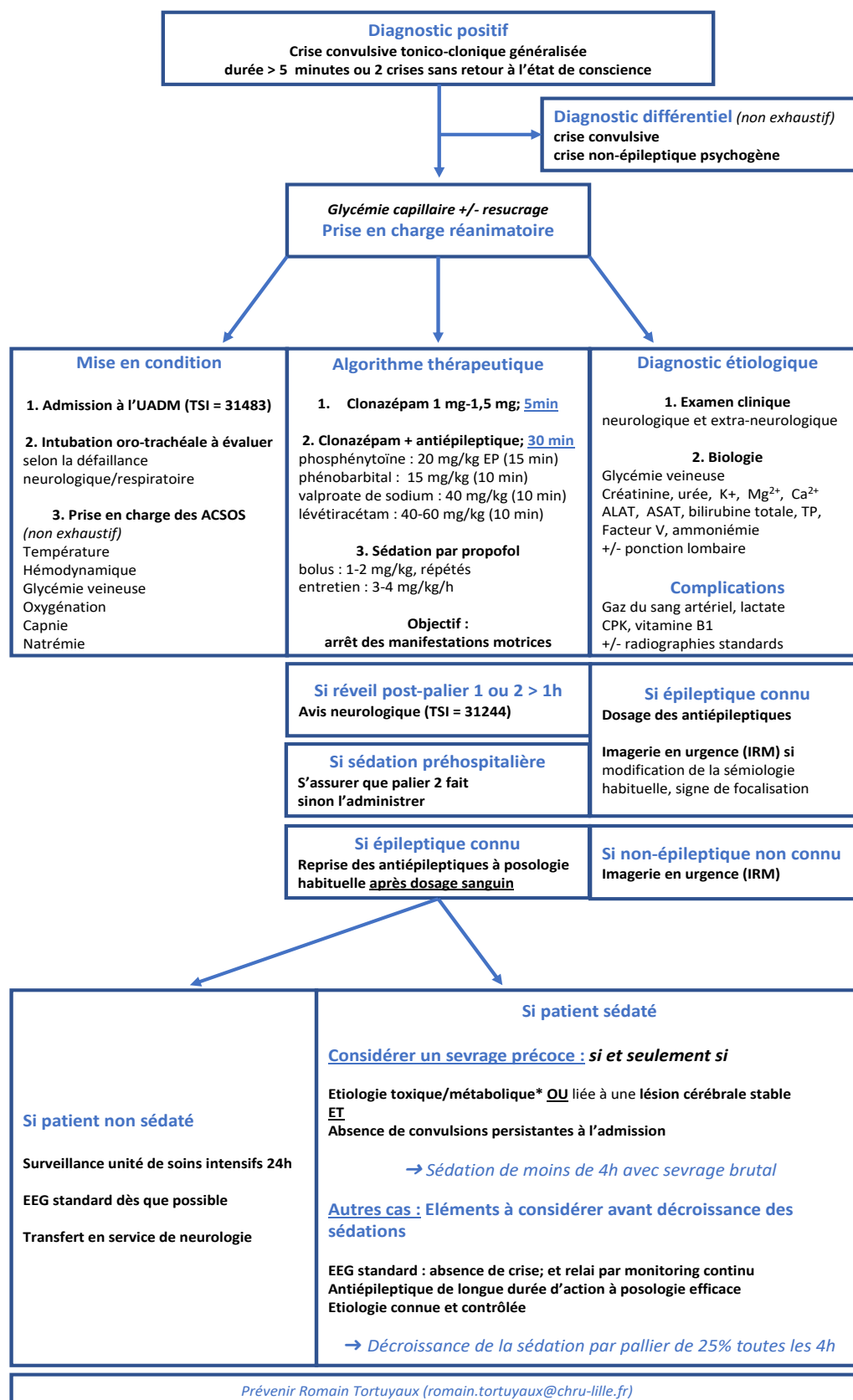
2. Proposition d'un protocole de prise en charge au CHU de Lille

Cette étude a permis de mettre en évidence la nécessité d'établir un protocole de prise en charge de l'état de mal épileptique généralisé tonico-clonique au CHU de Lille. Les objectifs sont d'améliorer l'adhérence aux recommandations nationales et internationales, de tenir compte des spécificités de notre structure et de proposer un protocole de gestion de la sédation.

Cette proposition de protocole n'a actuellement fait l'objet d'aucune validation. Elle devra être le point de départ d'une discussion pluridisciplinaire de tous les acteurs de la prise en charge de l'EME : urgentistes, réanimateurs, neurologues, neurophysiologistes et radiologues.

En parallèle de la lecture de ce protocole (figure 5), certains points doivent être discutés :

- Il nous semble nécessaire d'administrer un antiépileptique de longue durée d'action (deuxième ligne thérapeutique), dès la deuxième administration de clonazépam et même en cas de sédation première, devant un mécanisme d'action différent⁴¹.
- La durée estimée de la crise ne doit pas modifier l'algorithme thérapeutique. Cette notion a été retirée des dernières recommandations françaises.
- La proposition de gestion de la décroissance de la sédation se base sur les données de ce travail et devra être réévaluée régulièrement. Les données acquises en EEG continu durant la décroissance seront précieuses pour comprendre le risque de non-contrôle épileptique.



* **Etiologie toxique/métabolique** : métabolique (ionique, alcool), intoxication ou sevrage médicamenteux

Figure 5. Proposition de protocole pour la prise en charge des états de mal épileptiques tonico-cloniques généralisés au CHU de Lille.

Abréviations : UADM, unité d'accueil du déchoquage médical ; TSI, téléphone portable ; ACSOS, agression cérébrale secondaire d'origine systémique ; ALAT, alanine aminotransférase ; ASAT, aspartate aminotransférase ; TP, taux de prothrombine ; CPK, créatinine phosphokinase ; IRM, imagerie par résonance magnétique ; EEG, électroencéphalogramme.

3. Perspectives

Identifier précocement les patients à risque de non-contrôle permettrait de sélectionner les patients chez qui un monitoring continu de l'EEG est indiqué et de guider la sédation. Il n'existe à ce jour, aucune donnée fiable permettant de guider la profondeur de la sédation, la durée de la sédation et la vitesse de décroissance. Identifier des marqueurs prédictifs permettrait d'individualiser la prise en charge et d'épargner des sédations prolongées inutiles. L'apport de l'EEG, combiné à la clinique, pourrait permettre d'établir une probabilité de non-contrôle et de guider les thérapeutiques.

D'autres études sont nécessaires pour :

- **Rechercher des facteurs prédictifs de non-contrôle sur les EEG réalisés sous sédation**, au sein d'une population homogène
- **Étudier l'impact de la profondeur de la sédation** sur ce risque
- **Rechercher des marqueurs** objectifs permettant de définir la vitesse de décroissance des agents sédatifs.
- **Déterminer l'impact de l'arrêt de la sédation à l'admission** sur une population sélectionnée.

REFERENCES

1. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* **22**, 489–501 (1981).
2. Trinka, E. *et al.* A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* **56**, 1515–1523 (2015).
3. Leitinger, M. *et al.* Epidemiology of status epilepticus in adults: Apples, pears, and oranges - A critical review. *Epilepsy Behav.* **103**, 106720 (2020).
4. Betjemann, J. P. & Lowenstein, D. H. Status epilepticus in adults. *Lancet. Neurol.* **14**, 615–24 (2015).
5. DeLorenzo, R. J., Pellock, J. M., Towne, A. R. & Boggs, J. G. Epidemiology of status epilepticus. *J. Clin. Neurophysiol.* **12**, 316–25 (1995).
6. Novy, J., Logroscino, G. & Rossetti, A. O. Refractory status epilepticus: a prospective observational study. *Epilepsia* **51**, 251–6 (2010).
7. Ferlisi, M. & Shorvon, S. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain* **135**, 2314–28 (2012).
8. Naylor, D. E., Liu, H. & Wasterlain, C. G. Trafficking of GABA(A) receptors, loss of inhibition, and a mechanism for pharmacoresistance in status epilepticus. *J. Neurosci.* **25**, 7724–33 (2005).
9. Goodkin, H. P., Sun, C., Yeh, J.-L., Mangan, P. S. & Kapur, J. GABA(A) receptor internalization during seizures. *Epilepsia* **48 Suppl 5**, 109–13 (2007).
10. Naylor, D. E., Liu, H., Niquet, J. & Wasterlain, C. G. Rapid surface accumulation of NMDA receptors increases glutamatergic excitation during status epilepticus. *Neurobiol. Dis.* **54**, 225–38 (2013).
11. Lado, F. A. & Moshé, S. L. How do seizures stop? *Epilepsia* **49**, 1651–64 (2008).
12. Liu, H., Mazarati, A. M., Katsumori, H., Sankar, R. & Wasterlain, C. G. Substance P is expressed in hippocampal principal neurons during status epilepticus and plays a critical role in the maintenance of status epilepticus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **96**, 5286–91 (1999).
13. Walker, M. C. Pathophysiology of status epilepticus. *Neurosci. Lett.* **667**, 84–91 (2018).
14. Miller-Delaney, S. F. C. *et al.* Differential DNA methylation patterns define status epilepticus and epileptic tolerance. *J. Neurosci.* **32**, 1577–88 (2012).
15. Kapur, J. & Macdonald, R. L. Rapid Seizure-Induced Reduction of Benzodiazepine and Zn 2+ Sensitivity of Hippocampal Dentate Granule Cell GABA A Receptors. *J. Neurosci.* **17**, 7532–7540 (1997).
16. Jones, D. M., Esmaeil, N., Maren, S. & Macdonald, R. L. Characterization of pharmacoresistance to benzodiazepines in the rat Li-pilocarpine model of status epilepticus. *Epilepsy Res.* **50**, 301–312 (2002).
17. Rossetti, A. O. & Lowenstein, D. H. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet. Neurol.* **10**, 922–30 (2011).
18. Outin, H. *et al.* Prise en charge des états de mal épileptiques en préhospitalier, en structure d'urgence et en réanimation dans les 48 premières heures. (2018).
19. Meierkord, H. *et al.* EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur. J. Neurol.* **17**, 348–55 (2010).
20. Brophy, G. M. *et al.* Guidelines for the evaluation and management of status

- epilepticus. *Neurocrit. Care* **17**, 3–23 (2012).
21. Glauser, T. *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.* **16**, 48–61 (2016).
22. Kapur, J. *et al.* Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N. Engl. J. Med.* **381**, 2103–2113 (2019).
23. Rossetti, A. O. *et al.* A randomized trial for the treatment of refractory status epilepticus. *Neurocrit. Care* **14**, 4–10 (2011).
24. Claassen, J., Hirsch, L. J., Emerson, R. G. & Mayer, S. A. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* **43**, 146–53 (2002).
25. Shorvon, S. & Ferlisi, M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain* **134**, 2802–18 (2011).
26. Legriel, S., Oddo, M. & Brophy, G. M. What's new in refractory status epilepticus? *Intensive Care Med.* **43**, 543–546 (2017).
27. Prisco, L. *et al.* A pragmatic approach to intravenous anaesthetics and electroencephalographic endpoints for the treatment of refractory and super-refractory status epilepticus in critical care. *Seizure* **75**, 153–164 (2020).
28. Claassen, J. *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.* **39**, 1337–51 (2013).
29. Sutter, R. *et al.* Acute Systemic Complications of Convulsive Status Epilepticus- A Systematic Review. *Crit. Care Med.* **46**, 138–145 (2018).
30. Wijdicks, E. F. M., Menon, D. K. & Smith, M. Ten things you need to know to practice neurological critical care. *Intensive Care Med.* **41**, 318–21 (2015).
31. Kantanen, A.-M., Reinikainen, M., Parviainen, I. & Kälviäinen, R. Long-term outcome of refractory status epilepticus in adults: A retrospective population-based study. *Epilepsy Res.* **133**, 13–21 (2017).
32. Sutter, R., Marsch, S., Fuhr, P. & Rüegg, S. Mortality and recovery from refractory status epilepticus in the intensive care unit: a 7-year observational study. *Epilepsia* **54**, 502–11 (2013).
33. Hocker, S. E., Britton, J. W., Mandrekar, J. N., Wijdicks, E. F. M. & Rabinstein, A. A. Predictors of outcome in refractory status epilepticus. *JAMA Neurol.* **70**, 72–7 (2013).
34. Legriel, S. *et al.* Functional outcome after convulsive status epilepticus. *Crit. Care Med.* **38**, 2295–303 (2010).
35. Legriel, S. *et al.* Outcomes in 140 critically ill patients with status epilepticus. *Intensive Care Med.* **34**, 476–80 (2008).
36. Legriel, S. *et al.* Hypothermia for Neuroprotection in Convulsive Status Epilepticus. *N. Engl. J. Med.* **375**, 2457–2467 (2016).
37. Uppal, P., Cardamone, M. & Lawson, J. A. Outcomes of deviation from treatment guidelines in status epilepticus: A systematic review. *Seizure* **58**, 147–153 (2018).
38. Sutter, R., Kaplan, P. W. & Rüegg, S. Outcome predictors for status epilepticus-what really counts. *Nat. Rev. Neurol.* **9**, 525–34 (2013).
39. Muhlhofer, W. G. *et al.* Duration of therapeutic coma and outcome of refractory status epilepticus. *Epilepsia* **60**, 921–934 (2019).
40. Chiewthanakul, P., Noppaklao, P., Sawanyawisuth, K. & Tiamkao, S. Hyperglycemia associated with seizure control in status epilepticus. *Epilepsy*

- Behav.* **49**, 155–7 (2015).
41. Rogawski, M. A. & Löscher, W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat. Rev. Neurosci.* **5**, 553–64 (2004).

AUTEUR : Nom : TORTUYAUX

Prénom : Romain

Date de soutenance : 14 septembre 2020

Titre de la thèse : Pronostic des États de Mal Épileptiques en Réanimation :

Impact de la Récidive Épileptique

Thèse - Médecine - Lille - 2020

Cadre de classement : Médecine Intensive Réanimation

DES + spécialité : DES de Neurologie

Mots-clés : état de mal épileptique, réanimation, sédation, non-contrôle

Résumé :

Objectif. Déterminer le pronostic des états de mal épileptiques (EME) tonico-cloniques généralisés sédatisés et l'impact du non-contrôle épileptique.

Méthode. Nous avons conduit une étude rétrospective entre 2013 et 2019 dans le service de médecine intensive-réanimation du CHU de Lille. Les patients inclus présentaient un EME tonico-clonique généralisé et étaient sédatisés. Nous avons évalué le pronostic par le score de Rankin modifié (mRS) à la sortie d'hospitalisation et à trois mois. Le non-contrôle épileptique était défini comme la persistance ou la récurrence de crises épileptiques sous sédation ou durant les 24 heures après l'arrêt des sédations.

Résultats. La population étudiée était constituée de 174 patients (112 hommes, 64% ; âge médian : 57 ans ; mRS ≤ 1 avant l'EME : 104 patients, 60% ; antécédent d'épilepsie : 78 patients, 45%). 38 patients (22%) présentaient un EME réfractaire. 35% avaient un mauvais pronostic fonctionnel à la sortie d'hospitalisation et 39% à 3 mois. La mortalité était de 7% à la sortie d'hospitalisation et de 11% à 3 mois. Les facteurs indépendants de mauvais pronostic à 3 mois étaient : le non-contrôle de l'EME (Odds ratio (OR) 3,16 ; intervalle de confiance à 95% (IC95%) 1,05-9,50 ; $p < 0,05$), l'âge (OR 1,03 ; IC95% 1,00-1,06 ; $p = 0,03$), les étiologies vasculaire (OR 12,05 ; IC95% 3,78-38,48 ; $p < 0,001$) et inflammatoire (OR 3,11 ; IC95% 1,05-9,24 ; $p = 0,04$). 19% des patients présentaient un non-contrôle de l'EME. La présence de convulsion à l'admission (OR 3,41 ; IC95% 1,28-9,08 ; $p = 0,01$) et d'une étiologie inflammatoire (OR 2,87 ; IC95% 1,00-8,26 ; $p = 0,05$) étaient associées à un non-contrôle alors qu'une cause liée à une lésion cérébrale ancienne (OR 0,38 ; IC95% 0,15-0,97 ; $p = 0,04$) ou une origine toxique (OR 0,11 ; IC95% 0,01-0,93 ; $p = 0,04$) était protectrice. Le caractère réfractaire de l'EME était associé au pronostic fonctionnel à la sortie (OR 3,25 ; IC95% 1,15-9,15 ; $p = 0,03$) mais pas au non-contrôle épileptique.

Conclusion. Les patients présentant un non-contrôle épileptique ont un moins bon pronostic fonctionnel à la sortie et à 3 mois. La persistance de convulsions à l'admission et l'étiologie sont associées au non-contrôle épileptique. D'autres études sont nécessaires pour analyser les données électriques et personnaliser la gestion des traitements sédatifs.

Composition du Jury :

Président : Professeur Daniel MATHIEU

Assesseurs : Professeurs Didier LEYS et Tarek SHARSHAR, Docteur Patrick GIRARDIE

Directeur de thèse : Professeur Philippe DERAMBURE