



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2024

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Les mouvements anormaux chez les patients sédatés pour un état
de mal épileptique sont-ils tous d'origine épileptique ?**

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2024 à 18h
Au Pôle Recherche
Par Hélène HIBLE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Benoit TAVERNIER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Philippe DERAMBURE

Monsieur le Docteur Alexis GIRARD

Madame le Docteur Erika PARMENTIER-DECRUCQ

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Romain TORTUYAUX

Avertissement

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

Liens d'intérêts

Le candidat et le directeur de thèse n'ont aucun lien d'intérêt à déclarer en rapport avec le présent travail.

Table des matières

Liste des abréviations	1
Introduction	2
1. État de mal épileptique en réanimation.....	2
A. Définition.....	2
B. Prise en charge initiale	5
C. Quelles molécules pour assurer la sédation.....	7
2. Mouvements anormaux non épileptiques associés au propofol	9
A. Définition.....	9
B. Physiopathologie	11
C. Conséquence.....	16
3. Hypothèse de travail et objectifs	17
Matériel et méthodes	18
1. Schéma de l'étude	18
2. Collection des données.....	19
3. Objectifs de l'étude	23
4. Analyse statistique	24
5. Éthique.....	24
Résultats	26
1. Caractéristiques de la population.....	26
2. Description des mouvements anormaux associés au propofol.....	29
3. Facteurs prédictifs de survenue des mouvements anormaux associés au propofol	34
4. Impact pronostic des mouvements anormaux sous sédation	34
Discussion	36
1. Principaux résultats.....	36
2. Discussion des résultats en lien avec la littérature	36
3. Forces et faiblesses	38
4. Perspectives	39
Conclusion	40
Tables des illustrations	41
Bibliographie	42
Annexes	45

Liste des abréviations

Abréviation	Définition
AMPA	acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionique
CE	crise d'épilepsie
CHU	centre hospitalo-universitaire
EEG	électro-encéphalogramme
EME	état de mal épileptique
GABA	acide gamma-aminobutyrique
HTIC	hypertension intra crânienne
ICCA®	intellispace critical care and anesthesia®
IGS	index de gravité simplifié
ILAE	<i>international league against epilepsy</i>
mRS	<i>modified Rankin scale</i>
NMDA	N-methyl-D-asparte
RFE	recommandations formalisées d'experts
DS	déviatiion standard
SLP	<i>seizure like phenomena</i>
SNC	système nerveux central
STESS	<i>status epilepticus severity score</i>

Introduction

1. État de mal épileptique en réanimation

A. Définition

Une crise d'épilepsie (CE) est définie par l'*international league against epilepsy* (ILAE) comme la « *survenue transitoire de signes et/ou de symptômes liés à une activité neuronale cérébrale excessive ou anormalement synchrone* » (1). La prédisposition durable à générer des crises, correspondant à la récurrence de cet événement clinique, permet de caractériser la maladie épileptique (1).

Dans la plupart des cas, les crises d'épilepsie sont de résolution spontanée. Cependant, elles sont parfois anormalement prolongées et rentrent dans le cadre d'un état de mal épileptique (EME). La définition actuelle de l'EME, proposée par l'ILAE en 2015, est opérationnelle car elle se base sur des temps précis guidant la prise en charge thérapeutique. Il s'agit « *d'une condition résultant soit de l'échec de mécanismes permettant l'arrêt de la crise épileptique, soit de l'initiation de mécanismes aboutissant à une crise anormalement prolongée (après un temps t_1). Cette condition peut avoir des conséquences à long terme (après un temps t_2) incluant une mort neuronale, des séquelles neuronales et une altération de réseaux neuronaux, selon le type et la durée de la crise* ».

Deux temps sont donc définis par l'ILAE. Ils diffèrent selon la présentation clinique de la CE initiale. Ils sont détaillés dans le tableau 1.

Le temps t_1 correspond à la durée à partir de laquelle la résolution spontanée de l'état de mal épileptique est peu probable et impose un traitement. Le temps t_2 suggère un

délai à partir duquel l'état de mal épileptique expose à des séquelles à long terme et justifie une possible intensification thérapeutique (2).

Présentation clinique	Temps t ₁	Temps t ₂
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. D'après Trinka et al (2).

En parallèle de la définition opérationnelle, il peut être intéressant de s'intéresser à la physiopathologie et de comprendre l'impact qu'a la durée de crise sur l'évolution de l'EME. La poursuite de l'activité épileptique résulte soit de l'échec des mécanismes d'arrêt de l'activité neuronale excessive, soit de l'initiation de processus pouvant conduire à des crises anormalement prolongées, les deux pouvant être associés (2). Il est démontré dans la littérature que plus l'EME est prolongé, plus la probabilité d'arrêt est faible avec instauration d'une pharmacorésistance (3)(4). L'activité épileptique est donc en elle-même responsable de modifications physiopathologiques à l'origine de sa poursuite. Elles sont détaillées dans la figure 1. Dans les premiers instants, ces changements ont lieu à l'échelle moléculaire, puis contribuent à l'échelle cellulaire à un état d'hyperexcitabilité persistant (5)(6)(7)(8). En effet, l'EME va entraîner :

- Une diminution des mécanismes inhibiteurs de la transmission synaptique : diminution des récepteurs GABA-A (5)(6) et augmentation des récepteurs NMDA (7)
- Une modification de l'expression protéique entraînant un état d'hyperexcitabilité permanent (8)(9)

- Une perte neuronale par excitotoxicité (3) et des modifications épigénétiques(10), responsables de séquelles à long terme.

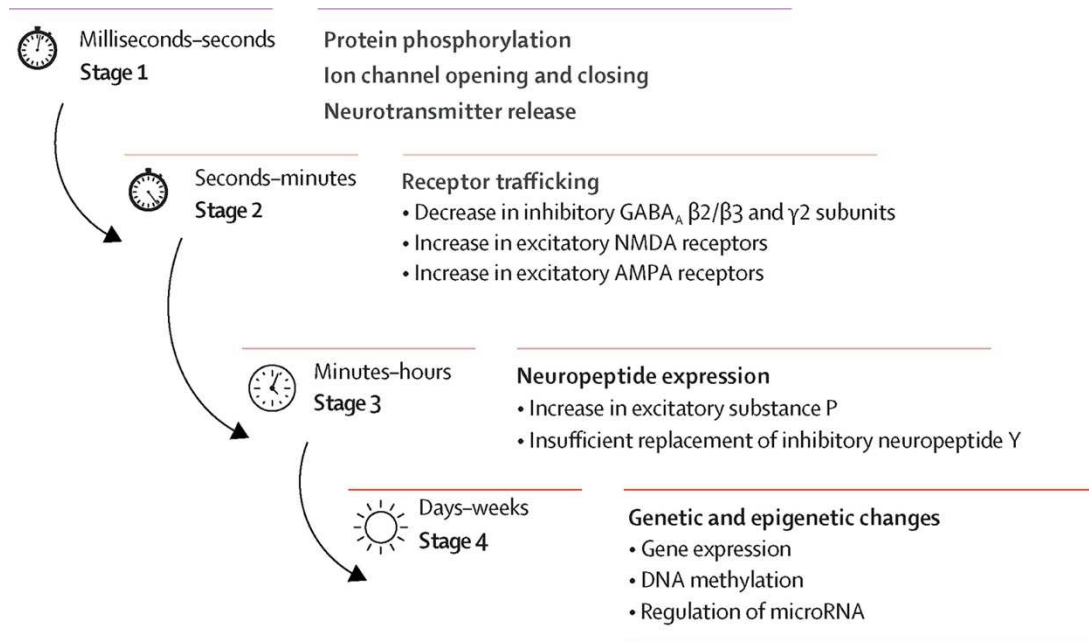


Figure 1. Cascade physiopathologique induite par une crise d'épilepsie prolongée. Extrait de Betjemann et Lowenstein (11)

L'épidémiologie des états de mal épileptiques est difficile à établir devant l'hétérogénéité des études (12). L'incidence des EME en Europe serait de 10 à 16 pour 100 000 habitants avec une mortalité d'environ 20% (11). Une méta analyse internationale en 2020 évaluait cette incidence entre 1,29 et 73,7 pour 100 000 habitants (13). L'incidence augmente avec l'âge et il ne semble pas y avoir de spécificité liée au sexe (13). Une lésion cérébrale connue est à l'origine de 50% des EME et lorsqu'une maladie épileptique existe, le sous-dosage en antiépileptique est la cause retrouvée la plus fréquente (14).

Parmi les différentes présentations cliniques autour desquelles se décline la définition d'EME (se référer au tableau 1), nous allons, dans la suite de ce travail, nous

intéresser uniquement aux EME tonico-cloniques généralisés. En effet, ces derniers sont d'une particulière gravité à la fois neurologique sur les conséquences de l'activité neuronale excessive et prolongée expliquées précédemment, et extra-neurologiques : défaillance respiratoire, contraction musculaire généralisée et continue, traumatisme physique (15).

B. Prise en charge initiale

La prise en charge de l'EME est encadrée par des recommandations formalisées d'experts (RFE) publiées conjointement par les sociétés de réanimation de langue française et de médecine d'urgence en 2018 (16), en lien avec les recommandations européennes (17) et américaines (18). Ces recommandations sont schématisées dans la figure 2.

Il faut initier un traitement médicamenteux lorsque les convulsions durent plus de 5 minutes, période à partir de laquelle la résolution spontanée par rétrocontrôle devient peu probable. Le traitement de première ligne correspond à l'injection d'une benzodiazépine, qui peut être administrée à deux reprises. Si l'EME persiste 5 minutes après la seconde injection de benzodiazépine, il faut initier un traitement de deuxième ligne. Il s'agit des antiépileptiques de longue durée d'action : fosphénytoïne, valproate de sodium, phénobarbital ou levetiracétam. L'efficacité semble être similaire entre ces antiépileptiques, sans différence en termes d'effets indésirables (19). Si l'EME persiste 30 minutes après l'injection des traitements de seconde ligne, on parle donc d'EME réfractaire et l'usage d'un traitement de 3^{ème} ligne est nécessaire. Il s'agit de mettre en place une sédation par propofol, midazolam ou thiopental. La persistance de l'EME malgré l'introduction d'un traitement de 3^{ème} ligne bien conduit pendant 24 heures définit l'EME super-réfractaire (20).

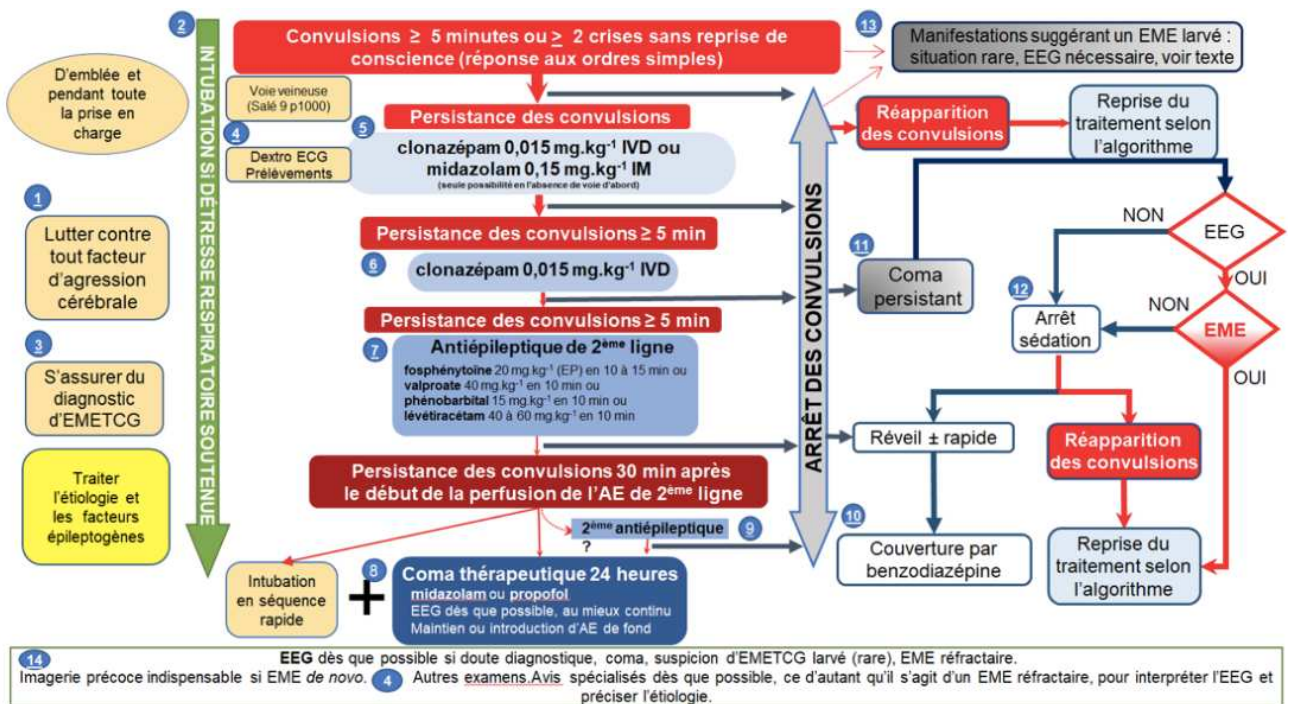


Figure 2. Algorithme de prise en charge de l'état de mal épileptique tonico-clonique généralisé. Extrait des recommandations formalisées d'experts de 2018 (16).

Plusieurs situations amènent à sédater et intuber un patient qui présente un EME : si l'étiologie de l'EME l'impose (hypertension intracrânienne (HTIC), traumatisme crânien grave...), si la détresse respiratoire le nécessite, et si l'EME est réfractaire. Dans les cohortes de patients présentant un EME en réanimation étudiées dans la littérature, l'EME réfractaire représente 25% des causes d'intubation (21).

C. Quelles molécules pour assurer la sédation

Les molécules utilisées pour assurer cette sédation sont : le propofol, le midazolam et le thiopental. Leur principal mécanisme d'action est similaire : ce sont des agonistes des récepteurs GABA de type A (22). Les récepteurs GABA_A sont des récepteurs ionotropes post-synaptiques du système nerveux central. La fixation de ces molécules sur les récepteurs GABA_A (rôle physiologique de l'acide gamma-aminobutyrique) génère une modification conformationnelle de ces derniers qui permet leur ouverture et le passage d'ion chlorure, entraînant une hyperpolarisation neuronale et l'éloignant du seuil de potentiel d'action (22).

Chacune de ces molécules possède des caractéristiques qui leur sont propres. Ces dernières sont résumées dans le tableau 2 (23).

	PROPOFOL	MIDAZOLAM	THIOPENTAL
Cible pharmacologique principale	GABA _A	GABA _A	GABA _A +/- AMPA
Posologie	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
Effets indésirables majeurs	Hypotension artérielle Dysautonomie Dépresseur respiratoire Douleur à l'injection intraveineuse Syndrome de perfusion au propofol	Hypotension artérielle Dépresseur respiratoire Tachyphylaxie Syndrome de sevrage	Hypotension artérielle Dysautonomie Dépresseur respiratoire Hypokaliémie Retard de réveil

Tableau 2. Caractéristiques des molécules sédatives recommandées dans le traitement de l'état de mal épileptique tonico-clonique réfractaire. D'après *The Pharmacological Basis of Therapeutics, Goodman and Gilman's*. (24)

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

Les posologies sont reproduites d'après les recommandations formalisées d'experts de 2018 (16)

La suite de ce travail va s'intéresser spécifiquement à la gestion (introduction, entretien et levée) des sédations par propofol.

Place de l'électro-encéphalogramme dans la gestion des sédations des états de mal épileptiques

Bien qu'une étude publiée par Andrea O Rossetti et al. recommande l'utilisation d'un monitoring par vidéo-électro-encéphalogramme (EEG) continue dans le cadre de la prise en charge des EME réfractaires et supra-réfractaires (25), il n'existe à ce jour pas de recommandation formalisée d'experts préconisant ce monitoring pour encadrer la prise en charge thérapeutique de tous les EME en soins intensifs, notamment au moment de la levée des sédations.

La levée des sédations semble être en effet une période critique de la prise en charge, avec trois possibilités cliniques (36) :

- L'absence de récurrence de mouvements anormaux, en faveur de l'arrêt de l'activité épileptique, bien qu'il existe des activités épileptiques non convulsivantes.
- La survenue de mouvements anormaux, pouvant faire évoquer une récurrence épileptique.
- Cependant, parmi ces mouvements anormaux, il est décrit dans la littérature des mouvements anormaux d'origine non épileptique chez des patients sédatisés par propofol, appelés « *seizure like phenomena* » (26). Ils sont à différencier des crises dissociatives (27) car ils ne partagent pas leur terrain (antécédents psychiatriques et/ou de manifestations cliniques atypiques pour un diagnostic d'épilepsie) et leur survenue est uniquement associée à l'usage de propofol.

2. Mouvements anormaux non épileptiques associés au propofol

A. Définition

Les mouvements anormaux non épileptiques associés à la sédation par propofol ou « *seizure like phenomena* » (SLP) sont des manifestations cliniques pouvant correspondre à une sémiologie épileptique (par exemple myoclonies, trismus, hypertonie) mais pour lesquelles l'origine n'est pas une activité neuronale pathologique d'origine corticale. L'enregistrement EEG réalisé pendant leur manifestation ne met donc pas en évidence d'anomalies épileptiformes.

Il existe dans la littérature de nombreux rapports de cas de mouvements anormaux en relation avec l'administration de propofol. La majorité de ces publications rapporte des SLP survenant au moment de l'administration du propofol dans le cadre d'une anesthésie générale (28)(29)(30)(31)(32). Un article publié dans *The journal of emergency medicine* de 2005 relate par exemple le cas d'un patient de 78 ans sans antécédent épileptique connu admis dans un déchocage chirurgical pour la réduction d'une fracture radiale. Pour encadrer ce geste, la procédure prévoyait une sédation par propofol. Immédiatement après l'injection, il présentait des mouvements anormaux de type tonico-clonique. Après deux injections de diazepam sans efficacité, il était intubé. Un enregistrement EEG était ensuite réalisé et ne mettait en évidence aucune activité épileptiforme. Une imagerie par résonance magnétique (IRM) avait également été réalisée et ne mettait pas en évidence d'anomalie cérébrale. Le patient avait par la suite été extubé et ne présentait aucune séquelle neurologique. Compte tenu de l'association temporelle entre la manifestation clinique et l'injection de l'anesthésiant

d'une part, et la normalité des examens complémentaires d'autre part, les mouvements anormaux avaient été imputés au propofol (29).

Une seule publication a rapporté la survenue de mouvements anormaux à l'arrêt des sédations en réanimation chez une patiente de 41 ans admise en soins critiques pour la prise en charge d'un état de mal épileptique réfractaire (33).

Les SLP semblent se produire indépendamment de l'âge, du sexe, de la présence d'antécédent épileptique, de la durée du bloc opératoire, de la dose de propofol ou du risque opératoire. Les manifestations cliniques rapportées sont variées, majoritairement à type de myoclonies et de dystonies (28)(29)(30)(31)(32).

Une revue de la littérature de 2002 s'est intéressée à la description clinique des mouvements anormaux, et à la temporalité de leur manifestation par rapport à l'injection de propofol (26). Sur les 81 rapports de cas étudiés, les SLP se manifestaient par une crise généralisée tonico-clonique dans 43% des cas, une crise focale dans 4% des cas, une hypertonie dans 29% des cas, un opisthotonos dans 9% des cas et des mouvements involontaires dans 16% des cas.

Ils avaient en majorité lieu durant l'induction (34%) ou le réveil (40%). Seulement 3% des cas avaient lieu pendant le maintien de la sédation et 23% apparaissaient à distance (arbitrairement définie comme tout SLP se manifestant plus de 30 minutes après la fin de l'anesthésie, sans délai maximum).

B. Physiopathologie

Bien que le rationnel physiopathologique des SLP soit non entièrement élucidé, il existe dans la littérature plusieurs pistes de réflexion qui découlent de l'effet pharmacologique pro convulsivant subcortical du propofol (34)(35).

Le propofol, ou 2,6-diisopropylphenol, est un agent anesthésique développé en 1975 qui possède une grande stabilité, une courte durée d'action (grâce à sa liposolubilité qui facilite le passage de la barrière hémato-encéphalique) et une absence d'accumulation plasmatique qui en font une molécule de choix en anesthésie-réanimation (36). Cet agent hypnotique possède de multiples propriétés (37) en plus de son faible coût (38). Il est anxiolytique, antiémétique, neuroprotecteur, immunomodulateur, mais également antiépileptique, d'où sa place dans la prise en charge des EME réfractaires (16).

Le propofol est agoniste des récepteurs GABA_A. Le site de fixation exact de la molécule de propofol n'est pas connu (39). Les récepteurs GABA_A sont des récepteurs ionotropes post-synaptiques du système nerveux central (SNC), composés de 5 sous unités : deux sous unités alpha, deux sous unités bêta et une autre sous unité, le plus souvent gamma. Le ligand physiologique de ces récepteurs est le GABA ou acide gamma-aminobutyrique, produit par métabolisation du glucose au sein du SNC. La fixation du GABA ou du propofol sur les récepteurs GABA_A entraîne une ouverture du récepteur et le passage intracellulaire d'ions chlorure (Cl⁻). L'afflux d'anions génère une hyperpolarisation de la membrane post synaptique qui éloigne le seuil de potentiel d'action et tend ainsi vers l'inhibition de l'excitabilité neuronale (40).

Cette propriété pharmacologique du propofol, schématisée dans la figure 3, explique en partie son action antiépileptique.

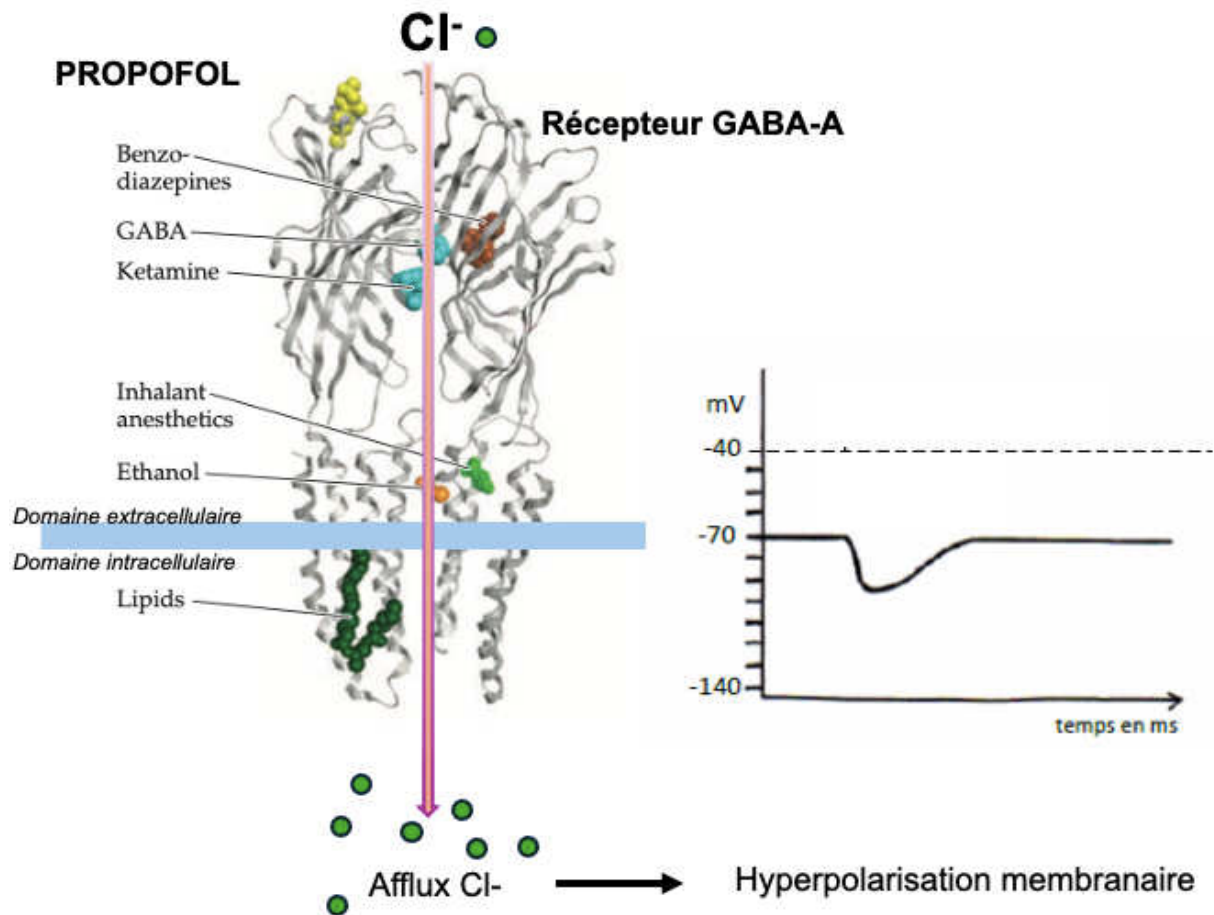


Figure 3. Pharmacologie du propofol.

La fixation des ligands indiqués à gauche de la figure sur les récepteurs GABA_A entraîne l'ouverture du récepteur et l'entrée d'ions Cl⁻. L'afflux de Cl⁻ entraîne une hyperpolarisation à l'origine de l'éloignement du potentiel d'action post membranaire. La cible moléculaire exacte du propofol au niveau du récepteur GABA_A n'est pas connue.

Figure adaptée d'un schéma extrait de l'ouvrage Neurosciences de Dale Purves, 6^{ème} édition.

Cependant, la particularité du propofol est qu'il dispose également de propriétés pro convulsivantes (41). Bien que le rationnel physiopathologique exact de cette activité pharmacologique reste à élucider, il existe des pistes de réflexion dans la littérature.

L'une des hypothèses avancée est l'antagonisation par le propofol des récepteurs subcorticaux à la glycine (42). Elle est schématisée dans la figure 4.

La glycine, tout comme le GABA, est un neurotransmetteur inhibiteur du SNC. Les récepteurs de la glycine, essentiellement présents au niveau subcortical du SNC, sont

des canaux chloriques qui s'ouvrent suite à la fixation de ligands. Leur structure moléculaire est proche de celle des récepteurs GABA_A (43).

Sur des modèles animaux, l'antagonisation (par de la strychnine) des récepteurs chloriques subcorticaux à la glycine génère des manifestations électrophysiologiques épileptiques (44). Le rationnel physiologique de cette modélisation animale est que le blocage de l'action d'un neurotransmetteur inhibiteur entraîne une hyperexcitabilité neuronale et les manifestations cliniques qui en découlent.

Il est donc possible d'imaginer que le propofol, en bloquant les récepteurs à la glycine, générerait une hyperexcitabilité neuronale subcorticale à l'origine de mouvements anormaux.

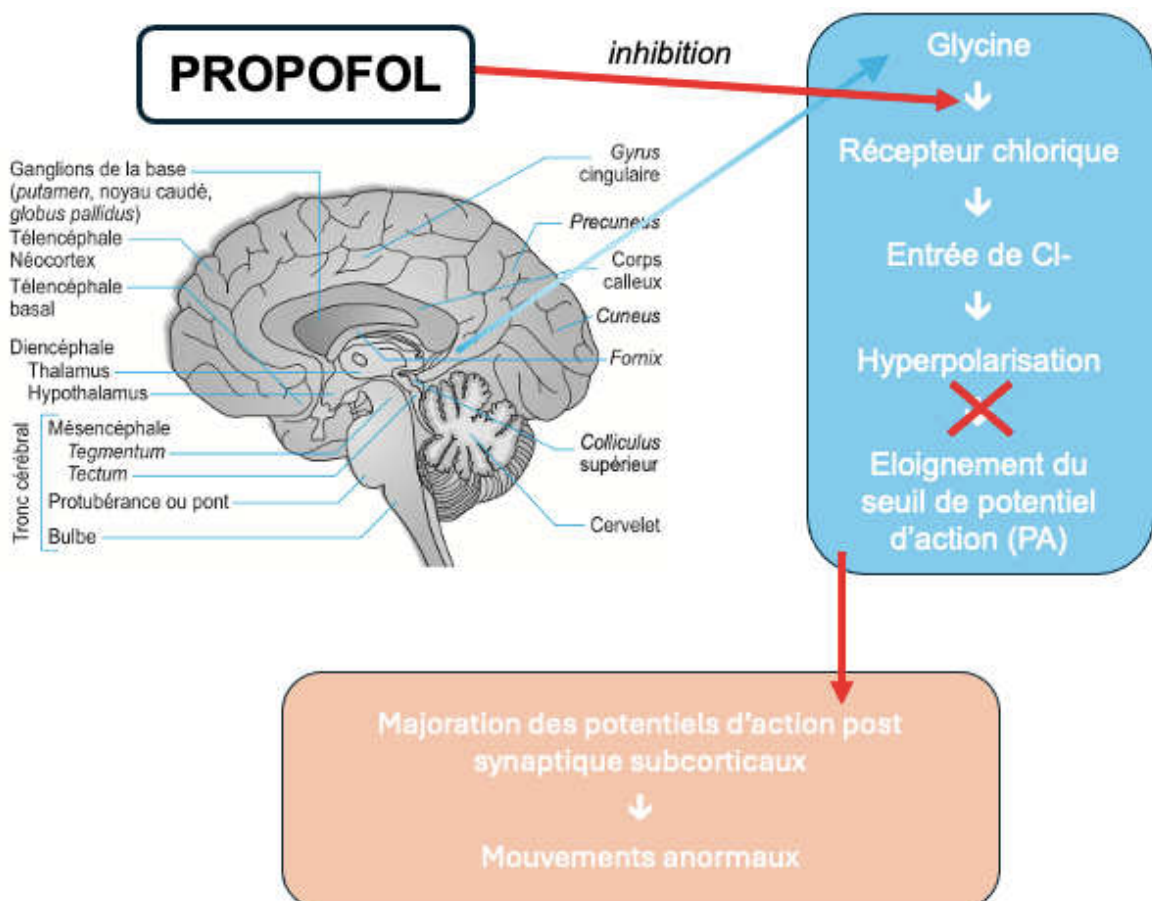


Figure 4. Hypothèse 1 physiopathologie des mouvements induits par le propofol

Figure adaptée d'un schéma extrait de l'ouvrage Physiologie humaine appliquée de Claude Martin, 2^{ème} édition.

L'autre hypothèse trouvée dans la littérature expliquant la physiologie des mouvements anormaux induits par le propofol est l'action agoniste GABAergique du propofol au niveau hippocampique et le changement, au niveau de ces récepteurs, de l'effet inhibiteur en un effet excitateur (39).

Pour étudier cela, des chercheurs ont mis en place sur des modèles animaux (rats) des électrodes de stimulation et d'enregistrement de potentiels d'actions en regard de la voie perforante, considérée comme la principale voie afférente vers l'hippocampe. Les chercheurs étudiaient ensuite les potentiels d'actions induits par la stimulation des électrodes à différentes vitesses de stimulation et sous l'effet du propofol.

Ils ont découvert qu'à un intervalle de stimulation de 200 millisecondes, le propofol avait une action excitatrice, avec augmentation des potentiels d'action enregistrés. Le mécanisme physiologique n'est pas entièrement élucidé.

L'explication avancée serait que l'afflux massif d'ions chlorure initial engendrerait dans un second temps un changement de gradient de concentration. En effet, de façon physiologique, il existe un gradient de concentration en ions Cl^- entre les domaines intra et extra cellulaires, avec une concentration intracellulaire inférieure à la concentration extracellulaire. Ce gradient est assuré par un co transporteur K^+/Cl^- , qui permet la sortie des ions Cl^- . L'hypothèse serait que la stimulation prolongée des récepteurs GABA_A générerait une entrée prolongée et massive d'ions Cl^- dans le domaine intracellulaire. Le co-transporteur K^+/Cl^- verrait alors ses capacités dépassées. La concentration intracellulaire en Cl^- deviendrait donc plus importante qu'au niveau du domaine extracellulaire. La fixation du propofol sur le récepteur GABA_A entraînerait de façon attendue l'ouverture du récepteur ionotrope. Cependant, dans ce contexte, l'ouverture ne générerait pas l'afflux intracellulaire d'ions Cl^- mais leur sortie, entraînant une dépolarisation membranaire et dans certains cas des

potentiels d'action (39)(45). La figure 5 schématise cette hypothèse physiopathologique.

Ces données *in vivo* sur modèle animal témoignent du fait que le propofol peut avoir un effet excitateur au niveau hippocampique. Or l'hippocampe peut, par des voies afférentes vers le noyau accumbens, initier des actions motrices. Cela pourrait donc expliquer les mouvements anormaux induits par le propofol.

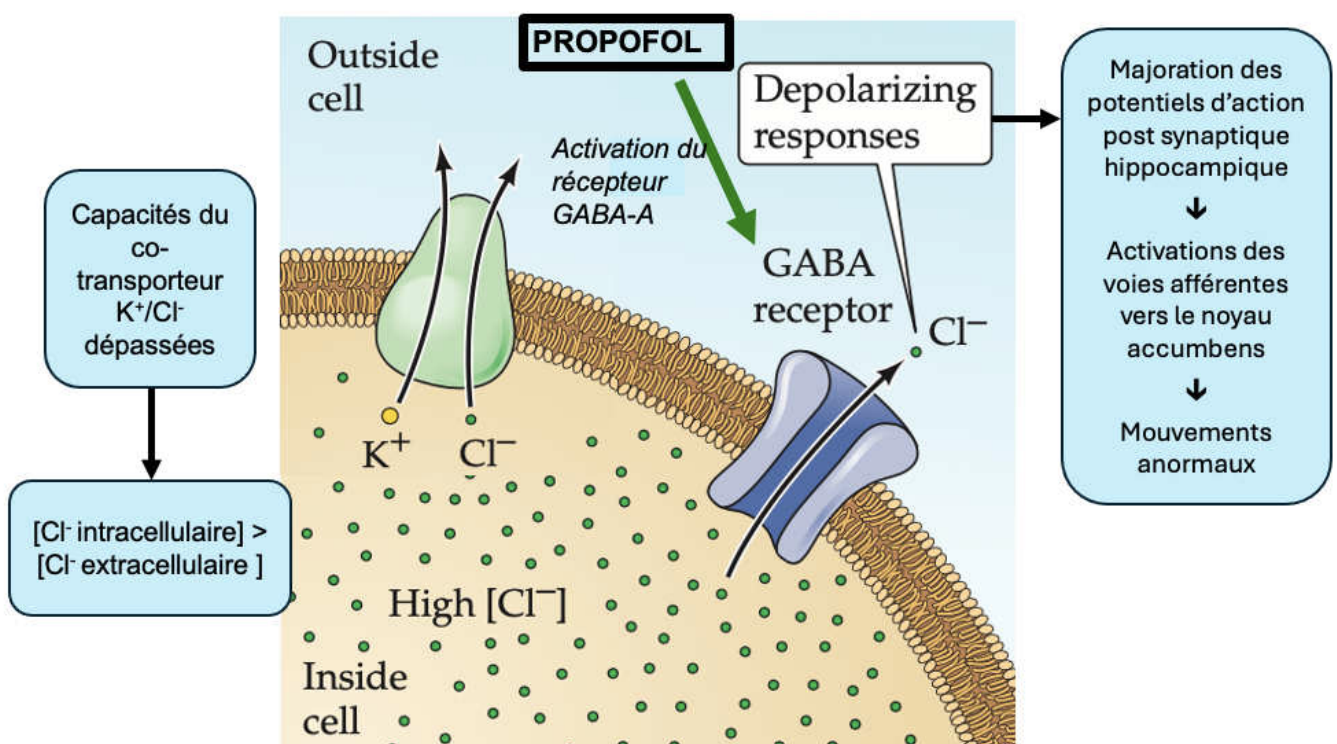


Figure 5. Hypothèse 2 physiopathologie des mouvements induits par le propofol

Figure adaptée d'un schéma extrait de l'ouvrage Neurosciences de Dale Purves, 6^{ème} édition.

Par ailleurs, le fait que les SLP se produisent essentiellement en levée de sédation pourrait s'expliquer par le fait qu'à des concentrations cérébrales plus importantes l'effet antiépileptique cortical masquerait la stimulation subcorticale (26)(44).

C. Conséquence

La levée de sédation semble être un moment critique dans la survenue des mouvements anormaux associés au propofol.

Lorsqu'un patient présente un mouvement anormal au cours de la levée des sédations et qu'il ne bénéficie pas d'un monitoring EEG continu, il est logique de suspecter une récurrence épileptique. La démarche des médecins réanimateurs est alors d'administrer un bolus de sédation, en vue de faire cesser la manifestation clinique, sans savoir s'il s'agit d'une véritable récurrence de la maladie épileptique ou un SLP induit par les modifications cérébrales en propofol. Par la suite, le patient est généralement sédaté de nouveau pour plusieurs heures, voire plusieurs jours.

Cette sédation n'est pas anodine et peut-être lourde de conséquences : retard de réveil, infections nosocomiales, ou encore neuromyopathies de réanimation. Prendre en charge les SLP de la même manière qu'une récurrence épileptique présente donc un risque iatrogène non négligeable lorsque l'on sait que la simple poursuite du réveil conduirait à leur arrêt.

3. Hypothèse de travail et objectifs

Notre hypothèse de travail est que les mouvements anormaux d'origine non épileptiques, essentiellement décrits à l'occasion d'anesthésie générale pour prise en charge chirurgicale dans la littérature, sont fréquents en levée de sédation des patients admis en réanimation pour un état de mal épileptique.

L'objectif principal de ce travail est donc de décrire la proportion des SLP dans cette population.

Les objectifs secondaires sont :

- De caractériser la sémiologie des SLP
- De déterminer s'il existe des facteurs prédictifs de survenue des SLP
- D'étudier la prise en charge des SLP
- De déterminer l'impact des SLP sur la durée de ventilation mécanique, la durée de séjour en soins critiques et le mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois

Matériel et méthodes

1. Schéma de l'étude

Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique au sein du service de médecine intensive-réanimation du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Lille entre novembre 2020 et décembre 2023, avec une inclusion prospective des patients ayant bénéficié d'un enregistrement EEG continu avec vidéo.

Les critères d'inclusion étaient :

- Patients majeurs (≥ 18 ans)
- Pris en charge pour un état de mal épileptique convulsivant généralisé selon la définition de la ligue internationale contre l'épilepsie (2)
- Ayant nécessité une intubation et une sédation par propofol, quelle que soit l'indication
- Bénéficiant d'un monitoring par enregistrement continu de l'EEG avec vidéo.

Les critères d'exclusion étaient :

- Refus du patient (ou de sa personne de confiance) de participer à l'étude
- Crise dissociative
- Données EEG manquantes
- Enregistrement vidéo-EEG mis en place en seconde intention après échec d'une première levée des sédations, cela ne permettant pas de caractériser les mouvements anormaux présentés lors de la première levée de sédation.

Les contributions individuelles dans ce travail sont détaillées dans un tableau présenté en annexe 1.

2. Collection des données

2.1. Recherche des patients éligibles

La recherche des patients éligibles a été faite de deux façons :

- Motif d'hospitalisation « crise convulsive » dans l'observation d'entrée sur le logiciel de réanimation ICCA® (*IntelliSpace Critical Care and Anesthesia*, Philips Healthcare, Pays-Bas)
- Codage PMSI « état de mal épileptique »

2.2. Origine des données

Notre critère de jugement principal était la présence de mouvements anormaux secondaires à un *seizure like phenomena*, au cours de la levée de sédation par propofol, chez les patients admis en réanimation pour un état de mal épileptique.

Les informations concernant la description clinique de ces mouvements anormaux sont, pour une partie, issues des observations médicales et paramédicales inscrites par les équipes dans le dossier médical des patients, numérisé au sein du logiciel ICCA®. L'autre partie provient des enregistrements vidéo-EEG et de leurs comptes-rendus, rédigés par les médecins neurophysiologistes.

Pour identifier les SLP, nous relevions dans un premier temps tous les mouvements anormaux décrits dans le dossier médical des patients. Dans un second

temps, nous confrontons ces informations avec les données issues de l'enregistrement continu de l'EEG avec vidéo. Cela nous permettait de distinguer les mouvements anormaux secondaires à un SLP, de ceux témoins d'une récurrence de l'activité épileptique. Une seconde lecture de tous les enregistrements vidéo-EEG était ensuite réalisée pour ces patients, dans le but de confirmer l'authenticité du SLP. Cette seconde lecture a été réalisée par Romain Tortuyaux et Mathieu Dhoisne. En cas de discordance avec l'analyse initiale, une troisième interprétation était faite par Philippe Derambure. L'ensemble de ces étapes, permettant le recueil du critère de jugement principal, est schématisé dans la figure 6.

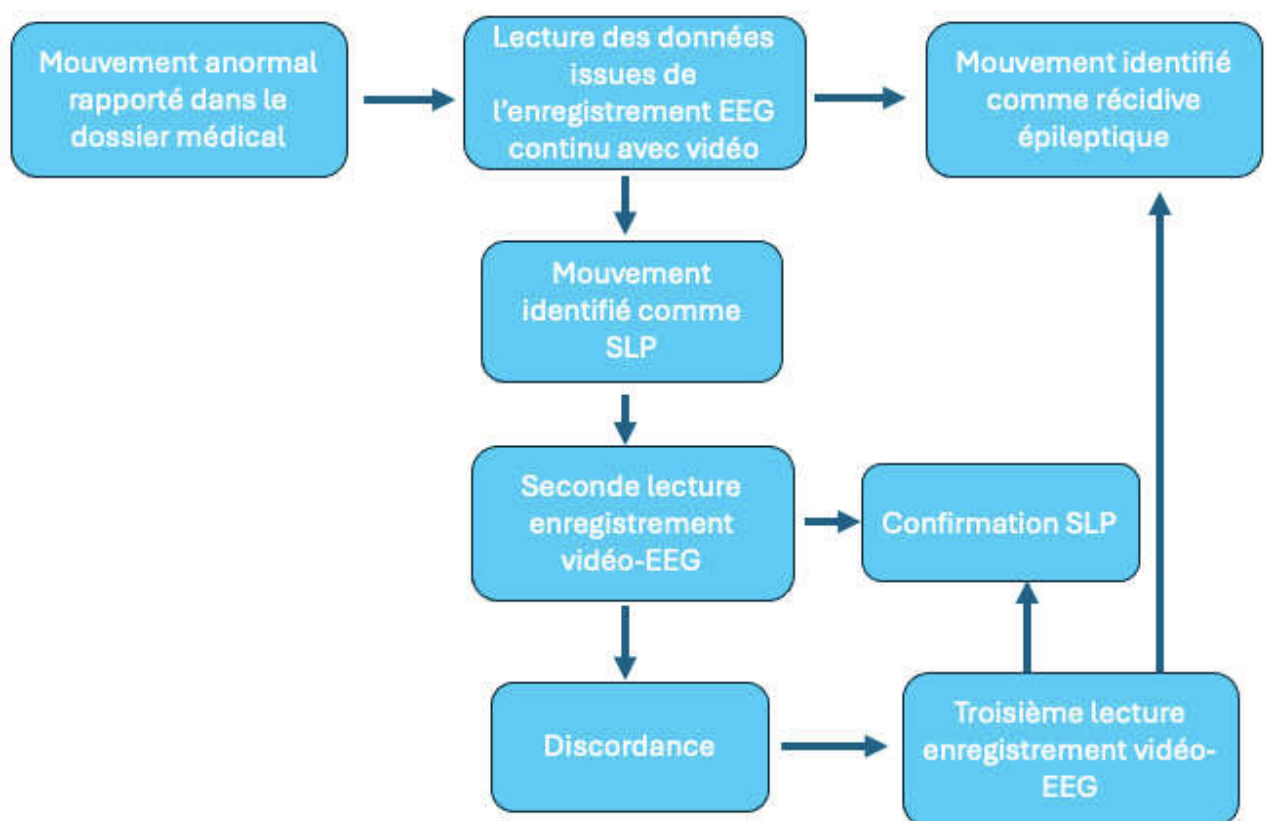


Figure 6. Méthode de recueil du critère de jugement principal

Les EEG continus ont été réalisés avec un montage complet à 19 électrodes. Les électrodes étaient positionnées selon le système 10-20. Le signal a été digitalisé à un échantillonnage de 256 hertz en utilisant le système EEG proposé par Micromed (Micromed, S.p.A., Mogliano Veneto, Treviso, Italie) puis stocké sur la base de données du CHU de Lille.

Concernant les mouvements anormaux présentés par les patients avant la mise en place du monitoring par vidéo-EEG, l'ensemble des informations recueillies provient uniquement du dossier médical informatisé. Il s'agit de toutes les manifestations cliniques (clonies, trismus, crises généralisées tonico-cloniques...) ayant eu lieu avant la levée de sédation : pendant l'induction ou la phase d'entretien.

Les données démographiques (âge, sexe) et l'étiologie retrouvée à l'EME ont également été recueillies à partir du dossier médical des patients.

La classification des étiologies des EME choisie est celle de l'ILAE (2). Elle se décline comme cela :

- Étiologie connue
 - Aigue : par exemple vasculaire, intoxication, encéphalite
 - Séquellaire : par exemple post traumatique, post accident vasculaire cérébral, post encéphalite
 - Progressive : par exemple tumeur cérébrale, démences
 - EME dans le cadre d'un syndrome électro-clinique
- Étiologie non connue ou cryptogénique

Dans l'optique de rendre les caractéristiques de notre population plus concrètes, nous avons également détaillé l'étiologie exacte de chacun des EME de notre cohorte. Les étiologies trouvées étaient les suivantes : vasculaire, traumatique, toxique, tumorale, maladie épileptique ou sevrage alcoolique.

Les scores *status epilepticus severity score* (STESS) et index de gravité 2 (IGS 2) sont issus du dossier médical des patients.

Le score *status epilepticus severity score* (STESS) est un score de prédiction de l'évolution des EME permettant de guider l'intensification du traitement (46).

Le score *index de gravité 2* (IGS 2) est un score de gravité généré à partir de variables clinico-biologiques relevées au cours des 24 premières heures de l'admission en soins critiques. Il permet de prédire le risque de mortalité hospitalière (47).

La durée de ventilation mécanique correspondait au nombre de jours écoulés entre l'intubation et la dernière extubation du patient. La durée d'hospitalisation en soins intensifs correspondait au nombre de jours écoulés entre la date d'admission au déchocage médical du CHU de Lille et celle de sortie des soins intensifs.

La prise en charge des mouvements anormaux a été déduite des traitements administrés au moment de leur manifestation. Pour cela nous mettions en parallèle l'heure à laquelle ils étaient décrits dans le dossier médical avec les médicaments administrés à ces horaires-là.

Nous avons classé l'ensemble des prises en charge des SLP par les équipes soignantes du CHU de Lille selon les trois possibilités suivantes : bolus d'hypnotique, augmentation de la sédation continue en cours et poursuite du réveil. L'augmentation de la sédation continue correspond à une réascension des posologies de propofol dont la perfusion était en cours de sevrage. Lorsque plusieurs actions étaient entreprises, elles étaient toutes retranscrites indépendamment.

Dans l'objectif de regarder si la prise en charge thérapeutique différait en fonction des symptômes prédominants, nous les avons classés en 3 catégories : crise généralisée tonico-clonique, hypertonie et crise focale.

Les données concernant l'évaluation fonctionnelle par l'échelle de Rankin modifiée (mRS) étaient recueillies à la sortie du séjour en soins intensifs par les équipes médicales et à 3 mois de cette sortie, lors d'une consultation ou d'un contact téléphonique avec le médecin traitant du patient. Elles permettaient d'établir le mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois, défini par un score de Rankin modifié (mRS) supérieur à 1 et différent du score de préadmission (48).

3. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude est de définir la proportion de mouvements anormaux d'origine non épileptique ou *seizure like phenomena* (SLP), lors de la levée des sédations des états de mal épileptiques généralisés convulsivants ayant nécessité la mise en place de sédation par propofol.

Les objectifs secondaires sont :

- De caractériser la sémiologie des SLP
- De déterminer s'il existe des facteurs prédictifs de survenue des SLP
- D'étudier la prise en charge des SLP
- De déterminer l'impact des SLP sur la durée de ventilation mécanique, la durée de séjour en soins critiques et le mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois

4. Analyse statistique

Les variables qualitatives sont exprimées en nombre (pourcentage) et sont comparées en utilisant le test du Chi2 ou le test de Fisher exact quand il est requis. La normalité de la distribution d'une variable est testée par le test de Shapiro-Wilk.

Les variables continues sont exprimées en moyenne (déviations standard) et sont comparées par l'utilisation du *t*-test, ou de Welch, ou de Wilcoxon, en fonction des prérequis.

Une analyse multivariée est prévue pour rechercher des facteurs associés à la survenue de SLP. Les variables incluses étaient déterminées ainsi : variables ayant un *p* inférieur à 0,10 dans l'analyse univariée entre les patients avec et sans SLP. Nous n'avons pas prévu de forcer de variable devant l'absence de données pré-existantes dans cette population. La multicollinéarité était évaluée par l'analyse du facteur d'inflation de la variance, avec un seuil déterminé à 5. Une approche en pas descendant était réalisée, en se basant sur l'*Akaike's information criteria*.

Le seuil de significativité est défini à $p < 0,05$. Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel *RStudio* (*R version 4.2.2 (2022-10-31)*).

5. Éthique

Notre étude répond aux critères de la méthodologie de référence MR-004 et a fait l'objet d'une déclaration auprès du délégué à la protection des données du CHU de Lille (n°DEC20-354, annexe 2).

Le comité éthique pour la recherche en anesthésie réanimation de la société française d'anesthésie-réanimation a émis un avis favorable pour la réalisation de cette étude (n° IRB 00010254 -2023-129, annexe 3).

Résultats

1. Caractéristiques de la population

Entre le 1^{er} novembre 2020 et le 1^{er} décembre 2023, 73 patients admis en réanimation au CHU de Lille pour un EME généralisé convulsivant ayant nécessité une intubation orotrachéale et une sédation par propofol ont été analysés.

Parmi eux, nous avons inclus 43 patients qui ont présenté un état de mal épileptique pour lequel un monitoring par enregistrement vidéo-EEG a été mis en place pour encadrer la levée des sédations.

Le diagramme de flux de notre cohorte est présenté en figure 7.

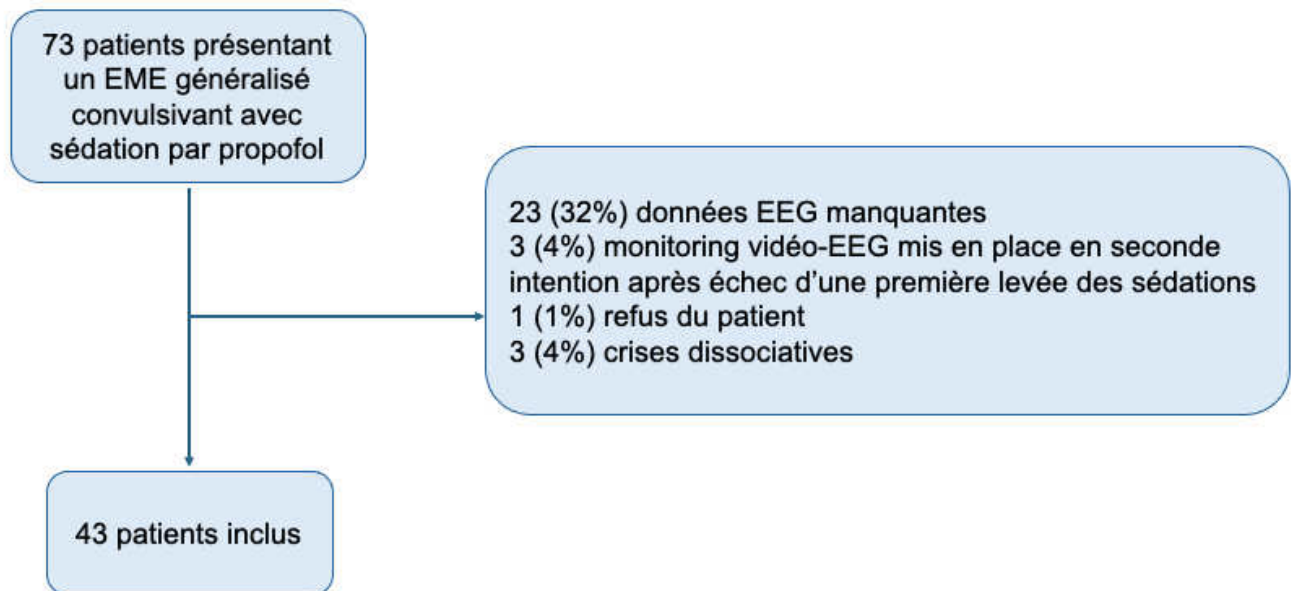


Figure 7. Diagramme de flux.

L'ensemble des caractéristiques de la population de l'étude est détaillé dans le tableau 4.

Les patients inclus sont principalement de sexe masculin, avec un âge moyen de 51 ans (déviati n standard de 19 ans). La consommation d'alcool quotidienne concerne 13 des 43 patients inclus (30%).

Les étiologies exactes des EME de notre cohorte sont les suivantes :

- 4 d'origine vasculaire (9%)
- 16 dus à un traumatisme cérébral (37%)
- 5 d'origine toxiques (11%)
- 9 d'origine tumorales (21%)
- 6 dans le cadre d'une maladie épileptique (14%)
- 13 dus à un sevrage alcoolique (30%)

Les étiologies des EME de notre cohorte classées selon l'ILAE sont décrites dans le tableau 3.

Par ailleurs, 4 des 43 patients (9%) ont présenté un état de mal épileptique réfractaire.

			Cohorte (n=43)	Patient ayant présenté un SLP (n=10)	Patients n'ayant pas présenté de SLP (n=33)	<i>p</i>
Critères démographiques	Sexe masculin		27 (63)	7 (70)	20 (61)	0,59
	Age (années)		51 (19)	48 (16)	52 (19)	0,39
Antécédents	Consommation quotidienne d'alcool		13 (30)	1 (10)	12 (36)	0,11
	Antécédent de maladie épileptique		26 (60)	6 (60)	20 (61)	0,97
	Antécédent d'état de mal épileptique		11 (26)	4 (40)	7 (21)	0,14
Caractéristiques de l'état de mal	Étiologie état de mal	Aigue	9 (21)	1 (10)	8 (24)	0,33
		Séquellaire	15 (35)	4 (40)	11 (33)	0,70
		Progressive	13 (30)	4 (40)	9 (27)	0,44
		Cryptogénique	6 (14)	1 (10)	5 (15)	0,93
	Mouvement anormal décrit avant mise en place du monitorage par EEG-vidéo		10 (23)	6 (60)	4 (12)	<0,01
	État de mal réfractaire		4 (9)	2 (20)	2 (6)	0,18
	Score STESS		3 (1)	2 (0)	3 (1)	0,07
	Score IGS II		55 (12)	49 (12)	56 (12)	0,12

Tableau 3. Caractéristiques de la population de l'étude et analyse univariée des potentiels facteurs associés au seizure like phenomena

Les variables qualitatives sont exprimées en nombre et pourcentage.

Les variables continues sont présentées en moyenne et déviation standard.

Les valeurs de *p* en gras sont significatives au seuil de 0,05.

STESS : *status epilepticus severity score*

IGS II : index de gravité simplifié

Étiologie des EME selon classification de l'ILAE (2)

2. Description des mouvements anormaux associés au propofol

Les *seizure like phenomena* sont des manifestations cliniques pouvant correspondre à une sémiologie épileptique mais pour lesquelles l'enregistrement EEG réalisé pendant leur manifestation ne met pas en évidence d'anomalies épileptiformes, l'origine n'étant pas une activité neuronale pathologique d'origine corticale.

Au sein de notre cohorte de 43 patients, 10 (23%) ont présenté un SLP au cours de la levée de sédation par propofol. Le détail des mouvements anormaux ayant eu lieu au sein de notre cohorte est décrit dans le tableau 4.

Cohorte (n=43)		
Mouvement anormal	SLP	10 (23)
	Récidive épileptique	4 (9)
	SLP et récidive épileptique	1 (2)

Tableau 4. Mouvements anormaux ayant eu lieu au cours de la levée de sédation, en nombre de patients

Les variables qualitatives sont exprimées en nombre et pourcentage.

Parmi les 10 patients ayant présenté un SLP, 4 (40%) en ont présenté plusieurs, de sémiologie identique ou différente.

Dans un souci de clarté et d'exhaustivité, nous avons choisi, dans la suite de ce travail, de parler de chacun des SLP indépendamment. Par exemple, si un patient présentait deux SLP, les deux étaient compatibilisés, décrits et analysés.

Numéro anonymat patient	Description clinique du mouvement anormal considéré comme un <i>seizure like phenomena</i>
51	Clonies du membre supérieur droit initialement puis crise généralisée tonico-clonique
76	Clonies des 4 membres puis crise généralisée tonico-clonique
76	Clonies des 4 membres puis crise généralisée tonico-clonique
87	Clonie du membre supérieur gauche et clonies palpébrales
92	Clonies des membres supérieurs
95	Myoclonies
95	Crise généralisée tonico-clonique
99	Tremblement du membre supérieur droit
101	Trismus et myoclonies du membre supérieur droit
102	Tremblement du membre supérieur gauche
102	Tremblement de la racine du membre inférieur droit et enroulement des membres supérieurs
155	Clonies synchrones des épaules puis crise généralisée tonico-clonique
215	Hypertonie segmentaire parfois clonique du membre supérieur droit. Mouvements de version vers la droite du chef.
215	Clonies du chef et du membre supérieur droit

Tableau 5. Description clinique de chacun des *seizure like phenomena*.

Lorsqu'un même patient a présenté plusieurs *seizure like phenomena*, ils sont décrits successivement avec le même numéro d'anonymat.

Nous avons étudié la présentation clinique de chaque mouvement anormal présenté par les patients de notre cohorte, décrits dans le tableau 5. L'objectif de ce travail était de caractériser la présentation clinique des SLP.

Nous avons constaté que les SLP pouvaient se manifester par des signes cliniques divers. Les manifestations cliniques pouvaient être différentes à la fois entre les patients et chez un même patient.

En effet, concernant les patients ayant présenté plusieurs SLP, pour 1 d'entre eux (10%) il s'agissait de la même sémiologie, une clonie des 4 membres suivie d'une crise généralisée tonico-clonique. Tandis que pour les 3 autres (30%), la sémiologie était différente.

Nous avons ensuite décrit l'ensemble des présentations cliniques des mouvements anormaux secondaires à une récurrence de l'activité épileptique, détaillées dans le tableau 6.

Numéro anonymat patient	Description clinique du mouvement anormal dû à une récurrence épileptique
6	Myoclonies hémicorps gauche, secousses nystagmiques
93	Myoclonies jambe droite
155	Myoclonies
209	Crise généralisée tonico-clonique

Tableau 6. Description clinique de chacun des mouvements anormaux secondaires à la reprise d'une activité épileptique.

Les manifestations cliniques sont variées, tantôt focales, tantôt généralisées. Elles peuvent donc être communes aux SLP et aux crises épileptiques.

<i>Seizure like phenomena</i> classé selon la manifestation clinique dominante	Prise en charge initiale au moment du <i>seizure like phenomena</i>		
Crise généralisée tonico-clonique	Bolus hypnotique	Augmentation sédation continue	Poursuite du réveil
	3 (43)	3 (43)	1 (14)
Crise focale	Bolus hypnotique	Augmentation sédation continue	Poursuite du réveil
	3 (33)	4 (44)	2 (22)
Hypertonie	Bolus hypnotique	Augmentation sédation continue	Poursuite du réveil
	2 (50)	2 (50)	0 (0)
Total	8 (40)	9 (45)	3 (15)

Tableau 7. Prise en charge initiale des *seizure like phenomena* en fonction de leur manifestation clinique dominante.

Les variables qualitatives sont exprimées en nombre et pourcentage.

Une autre partie de ce travail s'intéressait à la prise en charge des SLP, détaillée dans le tableau 7. La prise en charge attendue des SLP est la poursuite de la levée des sédations. En dépit du monitoring par vidéo-EEG, la poursuite du réveil des

patients présentant un SLP a été réalisée uniquement chez 3 patients (15%) au moment de la prise en charge initiale.

Dans 8 cas (40%) il était administré un bolus d'hypnotique et dans 9 cas (45%) nous avons relevé une augmentation des sédations.

L'hypnotique utilisé pour réaliser les bolus était majoritairement du propofol (90%). A une seule reprise (10%), le SLP était pris en charge par un bolus de clonazepam.

Dans un cas de SLP (11%), l'augmentation de la sédation continue de propofol avait été accompagnée d'une augmentation de la perfusion continue de catapressan.

Par ailleurs, nous avons observé qu'indépendamment de la manifestation clinique, les prises en charge semblaient être globalement les mêmes. La différence relevée concernait la prise en charge des manifestations à type d'hypertonie, pour qui aucune poursuite de la levée des sédations n'avait été entreprise. Les conséquences paramétriques des hypertopies peuvent en partie expliquer cela. En effet, nous avons classé dans cette catégorie les manifestations à type de trismus. Ces derniers peuvent entraîner une morsure de sonde, qui génère une désaturation, une mise en marche des alarmes et le plus souvent une administration rapide d'hypnotique par les équipes médicales mais aussi paramédicales.

Ces résultats sont à mettre en parallèle avec le nombre d'avis pris auprès de nos confrères neurologues au moment de la prise en charge initiale, détaillé dans le tableau 8. Ces derniers n'ont en effet été sollicités que dans 50% des cas, au moment de la manifestation initiale. Ce chiffre peut en partie être expliqué par le fait que 5 SLP (36%) se soient produits pendant le moment de la garde, moins propice à l'obtention d'avis auprès des neurophysiologistes.

Si l'avis n'avait pas été pris initialement, il a toujours été demandé dans un second temps, permettant *in fine* la poursuite du réveil de tous les patients de notre cohorte ayant eu un SLP.

Demande avis neurophysiologiste au moment de la prise en charge initiale des <i>seizure like phenomena</i>			
Moment prise en charge initiale	Oui	Non	Total
Journée (9H-18H)	6 (67)	3 (33)	9 (64)
Garde (18H-9H)	1 (20)	4 (80)	5 (36)
Total	7 (50)	7 (50)	14

Tableau 8. Descriptif des demandes d'avis auprès des neurophysiologistes au moment de la prise en charge initiale du *seizure like phenomena* en fonction de leur moment de survenue.

Les variables qualitatives sont exprimées en nombre et pourcentage.

La journée commence à 9 heures du matin et se termine à 18 heures. Elle correspond aux moments où les équipes médicales sont au complet et où il est facile de demander un avis auprès des neurophysiologistes.

La garde s'étend de 18 heures à 9 heures du matin. La permanence des soins est assurée pendant cette période par les médecins réanimateurs de garde.

Les neurophysiologistes sont d'astreinte.

3. Facteurs prédictifs de survenue des mouvements anormaux associés au propofol

Un des objectifs de ce travail était de déterminer l'existence de facteurs prédictifs de survenue des SLP. Pour cela, nous avons comparé les patients présentant un SLP avec les autres. L'ensemble des résultats de l'analyse univariée est détaillé dans le tableau 3.

Il semble que les patients de notre cohorte ayant présenté un SLP aient, de façon significative, présenté un mouvement anormal avant la mise en place du monitoring par vidéo-EEG ($p = 0,002$). Pour rappel, il s'agit des périodes en dehors de la levée des sédations donc pendant l'induction ou l'entretien de cette dernière. Compte-tenu de l'absence d'EEG, nous ne pouvons pas déterminer l'origine de ce mouvement anormal, activité neuronale épileptique ou SLP.

Les deux groupes ne différaient pas sur les autres variables étudiées. Compte-tenu de l'absence de significativité statistique de notre analyse univariée, nous n'avons pas réalisé d'analyse multivariée dans ce travail.

4. Impact pronostic des mouvements anormaux sous sédation

Le dernier objectif de ce travail était d'évaluer l'impact des SLP sur la durée de ventilation mécanique, la durée de séjour en soins critiques et le score de mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois.

Le suivi à 3 mois n'a pas pu être obtenu pour deux patients qui ont été perdus de vue.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes. Cependant, aucun patient ayant présenté un SLP n'a eu un mauvais pronostic à 3 mois contre 11 patients (34%) dans l'autre groupe ($p = 0,08$). Les résultats sont présentés dans le tableau 9.

Cette fois encore, l'analyse univariée (détaillée dans le tableau 11) qui comparait ces données chez les patients ayant eu un SLP par rapport aux autres ne mettaient en évidence aucun résultat statistiquement significatif. En revanche, il y a une tendance statistique concernant le SLP et l'absence de mauvais pronostic.

	Cohorte (n=43)	Patient ayant présenté un SLP (n=10)	Patient n'ayant pas présenté de SLP (n=33)	p
Durée de ventilation mécanique (jours)	5,3 (5,6)	5,5 (7)	5,3 (5)	0,90
Durée de séjour en soins critiques (jours)	8,8 (6,2)	8,6 (7)	8,9 (6)	0,92
Mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois	11 (26)	0 (0)	11 (34)	0,08

Tableau 9. Analyse univariée de l'impact pronostic des seizure like phenomena

Les variables qualitatives sont exprimées en nombre et pourcentage.

Les variables continues sont présentées en moyenne et déviation standard.

Le mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois est défini par un score de Rankin modifié (mRS) supérieur à 1 et différent du score de préadmission (48).

mRS : *modified Rankin scale*

Discussion

1. Principaux résultats

Parmi notre cohorte de 43 états de mal épileptique intubés et sédatisés, nous avons mis en évidence qu'un quart des patients ont présenté des mouvements anormaux associés au propofol, les seizure like phenomena.

Par ailleurs :

- Les manifestations cliniques sont variées, parfois focales, parfois généralisées
- Les mouvements anormaux entraînent fréquemment une intervention thérapeutique
- Les patients ayant présenté un SLP ont, de façon significative, eu des mouvements anormaux avant la levée des sédations par propofol
- Le fait d'avoir un SLP, chez les patients monitorés par enregistrement vidéo-EEG, n'est pas associé à un allongement de la durée de sédation et de ventilation
- Le fait d'avoir un SLP, chez les patients monitorés par enregistrement vidéo-EEG, n'est pas un facteur de risque de mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois

2. Discussion des résultats en lien avec la littérature

Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude analysant la proportion de SLP parmi les patients pris en charge en réanimation pour un état de mal épileptique.

Une précédente étude de notre groupe rapportait une cohorte de 220 patients admis en réanimation au CHU de Lille pour la prise en charge d'un état de mal

épileptique convulsivant généralisé nécessitant une ventilation mécanique. Elle mettait en évidence que 17% des patients (37 sur les 220) présentaient un EME non contrôlé (49). L'EME non contrôlé était défini comme la persistance ou la récurrence des mouvements anormaux durant la sédation ou dans les 24 heures suivant leur arrêt. L'EME non contrôlé était associé à une durée de sédation prolongée, un mauvais pronostic fonctionnel et une mortalité plus importante. Tous les patients présentant un EME non contrôlé n'étaient pas monitorés par EEG continu. Ces résultats sont donc à mettre en perspective avec nos constatations : il est possible qu'un quart des patients présentait en réalité un SLP. En effet, dans notre étude nous observons que la proportion de récurrence épileptique (9%) est bien plus faible que celle des SLP (23%).

Dans leur revue de la littérature de 2002, Walder et al. trouvaient que 40% des SLP survenaient au cours de la levée des sédations (26). Selon leur étude, 34% avaient lieu durant l'induction, 23% avaient lieu plus de 30 minutes après l'arrêt total de perfusion d'hypnotique et 3% avaient lieu au cours de la poursuite de la sédation (26). Dans notre travail, le diagnostic des SLP n'était possible qu'au moment de la levée de la sédation par propofol. En effet, le monitoring par vidéo-EEG qui permettait leur identification n'était mis en place qu'à ce moment-là de la prise en charge. Cependant, nous avons trouvé que 60% des patients présentant un SLP avaient eu des mouvements anormaux avant la levée de sédation, au moment de leur induction ou de leur poursuite. Les patients ne bénéficiant pas de monitoring par enregistrement vidéo-EEG, leur origine (récurrence épileptique ou SLP) n'est pas connue. Malgré cela, il est probable qu'une partie d'entre eux soit des SLP. Nos résultats se rapprochent donc des données trouvées dans la littérature.

En ce qui concerne la présentation clinique des SLP, la méta analyse de Walder et al., qui se base sur l'ensemble des rapports de cas de SLP publiés jusque juillet

2000, relevait une grande diversité de manifestations possibles : 43% de crises généralisées tonico-cloniques, 20% de crises focales (séparées dans l'étude entre « *focal motor seizure* » et « *involuntary movements* ») et 38% d'hypertonie (séparées entre « *hypermotor seizures* » et « *opisthotonos* ») (26). Le caractère pléiomorphe des manifestations cliniques décrites dans la littérature est en adéquation avec ce que nous avons trouvé dans notre travail.

Dans notre étude, le fait de présenter un SLP au cours de la levée des sédations n'est pas associé ni à une augmentation de la durée du séjour en réanimation, ni à un mauvais pronostic fonctionnel. Ces résultats sont à mettre en perspective avec la présence des neurophysiologistes, qui permettent le diagnostic rapide des SLP et préconisent la poursuite de la décroissance des sédations.

3. Forces et faiblesses

Cette étude est la première qui s'intéresse ainsi à la survenue de SLP dans une population à risque, les patients admis en réanimation pour un état de mal épileptique traité par propofol. La durée de recueil s'étale sur 3 ans. Chacun des 43 patients inclus a bénéficié d'un monitoring par enregistrement vidéo-EEG, interprété par un médecin neurophysiologiste.

Ce travail présente plusieurs limites. Premièrement, le caractère rétrospectif entraîne un risque de données non tracées dans le dossier médical, potentielle source de biais de détection. Ce biais était toutefois limité par la confrontation de deux sources différentes concernant les descriptions cliniques des mouvements anormaux (dossier médical ICCA® et comptes-rendus des monitorages par vidéo-EEG rédigés par les neurophysiologistes), ainsi que par la double relecture de tous ces monitorages. Par

ailleurs, le caractère rétrospectif permet d'étudier la prise en charge des mouvements anormaux sans modifier les pratiques du clinicien, ce qui serait le cas dans le cadre d'un protocole prospectif. Deuxièmement, le caractère monocentrique en médecine intensive-réanimation à Lille peut être à l'origine d'un biais de sélection. Troisièmement, la taille de notre cohorte, limite à la puissance statistique de notre étude. Il s'agit cependant de la première cohorte de cette taille publiée sur le sujet. Par ailleurs, la taille de la population étudiée est limitée par la technicité requise pour un tel monitoring. Il faut des moyens humains : des équipes de réanimation médicale habituées à proposer ce genre de monitoring, des équipes paramédicales capables de les mettre en place et des équipes de neurophysiologistes disponibles pour les interpréter. Il faut également des moyens techniques pour assurer ce monitoring.

4. Perspectives

Les résultats de cette étude démontrent qu'il est important d'informer les médecins réanimateurs que la présence d'un mouvement anormal en levée de sédation par propofol peut ne pas être le synonyme d'une récurrence de l'activité épileptique. Lorsqu'un mouvement anormal apparaît dans ce contexte, il est donc important de se poser la question de la réalité de la récurrence épileptique avant de le traiter comme tel en sédant de nouveau le patient.

Intégrer le monitoring EEG dans la prise en charge habituelle du patient en EME intubé et sédé par propofol semble être une option intéressante pour répondre à cette question.

Conclusion

Un quart des patients intubés et sédatisés pour un état de mal épileptique convulsivant généralisé ont présenté des mouvements anormaux non épileptiques associés à la sédation par propofol. Il est nécessaire d'informer les médecins réanimateurs de leur existence. Nous n'avons pas identifié de facteurs associés à leur survenue. Seul l'EEG continu permet à ce jour de les caractériser.

Tables des illustrations

Figures

Figure 1. Cascade physiopathologique induite par une crise d'épilepsie prolongée. Extrait de Betjemann et Lowenstein (11)	4
Figure 2. Algorithme de prise en charge de l'état de mal épileptique tonico-clonique généralisé. Extrait des recommandations formalisées d'experts de 2018 (16).....	6
Figure 3. Pharmacologie du propofol.	12
Figure 4. Hypothèse 1 physiopathologie des mouvements induits par le propofol ...	13
Figure 5. Hypothèse 2 physiopathologie des mouvements induits par le propofol ...	15
Figure 6. Méthode de recueil du critère de jugement principal	20
Figure 7. Diagramme de flux.	26

Tableaux

Tableau 1. Définition opérationnelle de l'état de mal épileptique basée sur une échelle temporelle. D'après Trinka et al (2).....	3
Tableau 2. Caractéristiques des molécules sédatives recommandées dans le traitement de l'état de mal épileptique tonico-clonique réfractaire. D'après The Pharmacological Basis of Therapeutics, Goodman and Gilman's. (24).....	7
Tableau 3. Caractéristiques de la population de l'étude et analyse univariée des potentiels facteurs associés au seizure like phenomena	28
Tableau 4. Mouvements anormaux ayant eu lieu au cours de la levée de sédation, en nombre de patients	29
Tableau 5. Description clinique de chacun des seizure like phenomena.	30
Tableau 6. Description clinique de chacun des mouvements anormaux secondaires à la reprise d'une activité épileptique.	31
Tableau 7. Prise en charge initiale des seizure like phenomena en fonction de leur manifestation clinique dominante.....	31
Tableau 8. Descriptif des demandes d'avis auprès des neurophysiologistes au moment de la prise en charge initiale du seizure like phenomena en fonction de leur moment de survenue.	33
Tableau 9. Analyse univariée de l'impact pronostic des seizure like phenomena.....	35

Bibliographie

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. avr 2014;55(4):475-82.
2. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. oct 2015;56(10):1515-23.
3. Walker MC. Pathophysiology of status epilepticus. *Neurosci Lett*. 22 févr 2018;667:84-91.
4. Mazarati AM, Baldwin RA, Sankar R, Wasterlain CG. Time-dependent decrease in the effectiveness of antiepileptic drugs during the course of self-sustaining status epilepticus. *Brain Res*. 14 déc 1998;814(1-2):179-85.
5. Naylor DE, Liu H, Wasterlain CG. Trafficking of GABA(A) receptors, loss of inhibition, and a mechanism for pharmacoresistance in status epilepticus. *J Neurosci*. 24 août 2005;25(34):7724-33.
6. Goodkin HP, Sun C, Yeh JL, Mangan PS, Kapur J. GABA(A) receptor internalization during seizures. *Epilepsia*. 2007;48 Suppl 5:109-13.
7. Naylor DE, Liu H, Niquet J, Wasterlain CG. Rapid surface accumulation of NMDA receptors increases glutamatergic excitation during status epilepticus. *Neurobiol Dis*. juin 2013;54:225-38.
8. Lado FA, Moshé SL. How do seizures stop? *Epilepsia*. oct 2008;49(10):1651-64.
9. Liu H, Mazarati AM, Katsumori H, Sankar R, Wasterlain CG. 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*. 27 avr 1999;96(9):5286-91.
10. Miller-Delaney SFC, Das S, Sano T, Jimenez-Mateos EM, Bryan K, Buckley PG, et al. Differential DNA methylation patterns define status epilepticus and epileptic tolerance. *J Neurosci*. 1 févr 2012;32(5):1577-88.
11. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol*. juin 2015;14(6):615-24.
12. Shorvon S, Sen A. What is status epilepticus and what do we know about its epidemiology? *Seizure*. févr 2020;75:131-6.
13. Leitingner M, Trinka E, Zimmermann G, Granbichler CA, Kobulashvili T, Siebert U. Epidemiology of status epilepticus in adults: Apples, pears, and oranges - A critical review. *Epilepsy Behav*. févr 2020;103(Pt A):106720.
14. DeLorenzo RJ, Pellock JM, Towne AR, Boggs JG. Epidemiology of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol*. juill 1995;12(4):316-25.
15. Sutter R, Dittrich T, Semmlack S, Rüegg S, Marsch S, Kaplan PW. Acute Systemic Complications of Convulsive Status Epilepticus-A Systematic Review. *Crit Care Med*. janv 2018;46(1):138-45.
16. Outin H, Guèye P, Alvarez V, Auvin S, Clair B, Convers P, et al. Prise en charge des états de mal épileptiques en préhospitalier, en structure d'urgence et en réanimation dans les 48 premières heures (à l'exclusion du nouveau-né et du nourrisson). *Méd Intensive Réa* [Internet]. 30 juill 2020 [cité 21 juill 2024]; Disponible sur: <https://revue-mir.srlf.org/index.php/mir/article/view/85>

17. Meierkord H, Boon P, Engelsen B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol*. mars 2010;17(3):348-55.
18. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr*. 2016;16(1):48-61.
19. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, Barsan W, Cloyd J, Lowenstein D, et al. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med*. 28 nov 2019;381(22):2103-13.
20. Rai S, Drislane FW. Treatment of Refractory and Super-refractory Status Epilepticus. *Neurotherapeutics*. juill 2018;15(3):697-712.
21. Legriel S, Mourvillier B, Bele N, Amaro J, Fouet P, Manet P, et al. Outcomes in 140 critically ill patients with status epilepticus. *Intensive Care Med*. mars 2008;34(3):476-80.
22. Trapani G, Altomare C, Liso G, Sanna E, Biggio G. Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships, and drug delivery. *Curr Med Chem*. févr 2000;7(2):249-71.
23. Legriel S, Oddo M, Brophy GM. What's new in refractory status epilepticus? *Intensive Care Med*. avr 2017;43(4):543-6.
24. Hastings RC. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. *JAMA*. 25 sept 1996;276(12):999.
25. Rossetti AO, Claassen J, Gaspard N. Status epilepticus in the ICU. *Intensive Care Med*. janv 2024;50(1):1-16.
26. Walder B, Tramèr MR, Seeck M. Seizure-like phenomena and propofol: a systematic review. *Neurology*. 14 mai 2002;58(9):1327-32.
27. Leibetseder A, Eisermann M, LaFrance WC, Nobili L, von Oertzen TJ. How to distinguish seizures from non-epileptic manifestations. *Epileptic Disord*. 1 déc 2020;22(6):716-38.
28. Li Y, Shuai B, Liu J, Wu L. Propofol induced seizure-like phenomena: A case report and literature review. *Asian J Surg*. sept 2023;46(9):3822-4.
29. Hickey KS, Martin DF, Chuidian FX. Propofol-induced seizure-like phenomena. *J Emerg Med*. nov 2005;29(4):447-9.
30. Yanaru T, Sugi Y, Higa K, Shono S, Katori K, Nitahiara K. [Propofol-induced generalized tonic-clonic seizure: a case report]. *Masui*. août 2010;59(8):1036-8.
31. Yasukawa M, Yasukawa K. [Convulsion in two non-epileptic patients following induction of anesthesia with propofol]. *Masui*. mars 1999;48(3):271-4.
32. Iwasaki F, Mimura M, Yamazaki Y, Hazama K, Sato Y, Namiki A. [Generalized tonic-clonic seizure induced by propofol in a patient with epilepsy]. *Masui*. févr 2001;50(2):168-70.
33. Zubair S, Patton T, Smithson K, Sonmez Turk HH, Arain A, Abou-Khalil B. Propofol withdrawal seizures: non-epileptic nature of seizures in a patient with recently controlled status epilepticus. *Epileptic Disord*. mars 2011;13(1):107-10.
34. Borgeat A, Dessibourg C, Popovic V, Meier D, Blanchard M, Schwander D. Propofol and spontaneous movements: an EEG study. *Anesthesiology*. janv 1991;74(1):24-7.
35. Sutherland MJ, Burt P. Propofol and seizures. *Anaesth Intensive Care*. déc 1994;22(6):733-7.
36. San-juan D, Chiappa KH, Cole AJ. Propofol and the electroencephalogram. *Clin Neurophysiol*. juill 2010;121(7):998-1006.

37. Kotani Y, Shimazawa M, Yoshimura S, Iwama T, Hara H. The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. *CNS Neurosci Ther.* 2008;14(2):95-106.
38. Hall RI, Sandham D, Cardinal P, Tweeddale M, Moher D, Wang X, et al. Propofol vs midazolam for ICU sedation : a Canadian multicenter randomized trial. *Chest.* avr 2001;119(4):1151-9.
39. Tanner KM, Obasi C, Herrick IA, Leung LS. Effects of propofol on hippocampal synaptic transmission in behaving rats. *Anesthesiology.* août 2000;93(2):463-72.
40. Sallard E, Letourneur D, Legendre P. Electrophysiology of ionotropic GABA receptors. *Cell Mol Life Sci.* juill 2021;78(13):5341-70.
41. Mäkelä JP, Iivanainen M, Pieninkeroinen IP, Waltimo O, Lahdensuu M. Seizures associated with propofol anesthesia. *Epilepsia.* 1993;34(5):832-5.
42. Hadipour-Jahromy M, Daniels S. Binary combinations of propofol and barbiturates on human alpha(1) glycine receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Eur J Pharmacol.* 12 sept 2003;477(2):81-6.
43. Tao L, Ye JH. Inhibition of glycine receptor function of native neurons by aliphatic n-alcohols. *Br J Pharmacol.* juin 2002;136(4):629-35.
44. Dudeck O, Lübben S, Eipper S, Knörle R, Kirsch M, Honegger J, et al. Evidence for strychnine-sensitive glycine receptors in human amygdala. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* sept 2003;368(3):181-7.
45. Misgeld U, Deisz RA, Dodt HU, Lux HD. The role of chloride transport in postsynaptic inhibition of hippocampal neurons. *Science.* 13 juin 1986;232(4756):1413-5.
46. Goyal MK, Chakravarthi S, Modi M, Bhalla A, Lal V. Status epilepticus severity score (STESS): A useful tool to predict outcome of status epilepticus. *Clin Neurol Neurosurg.* déc 2015;139:96-9.
47. Godinjak A, Iglica A, Rama A, Tančica I, Jusufović S, Ajanović A, et al. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit. *Acta Med Acad.* nov 2016;45(2):97-103.
48. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke.* mars 2007;38(3):1091-6.
49. Dhoisne M, Delval A, Mathieu D, Mazeraud A, Bournisien L, Derambure P, et al. Seizure recurrences in generalized convulsive status epilepticus under sedation: What are its predictors and its impact on outcome? *Revue Neurologique.* juin 2024;180(6):507-16.

Annexes

Auteur	Contribution
Hélène HIBLE	Méthodologie (<i>secondaire</i>) Dossier éthique (<i>principal</i>) Recueil des données (<i>principal</i>) Analyse statistique (<i>secondaire</i>) Analyse critique des résultats (<i>co-principal</i>) Écriture du manuscrit (<i>principal</i>) Amélioration du manuscrit (<i>principal</i>)
Romain TORTUYAUX	Conceptualisation de l'étude (<i>principal</i>) Méthodologie (<i>principal</i>) Dossier éthique (<i>secondaire</i>) Relecture des EEG (<i>principal</i>) Analyse statistique (<i>principal</i>) Analyse critique des résultats (<i>co-principal</i>) Relecture critique du manuscrit (<i>principal</i>) Amélioration du manuscrit (<i>secondaire</i>)
Mathieu DHOISNE	Relecture des EEG (<i>secondaire</i>)

Annexe 1. Contribution individuelle au travail



DIRECTION GENERALE

DEPARTEMENT DES RESSOURCES NUMERIQUES

N/Réf : DEC20-354

Attestation de déclaration d'un traitement informatique

*Philippe LECA
Directeur
Délégation du Système
d'Information*

*Guillaume DERAEDT
Data Protection Officer*

*Secrétariat
Tél. 03.20.44.44.26
Fax : 03.20.44.58.59*

Je soussigné, Monsieur Guillaume DERAEDT, en qualité de Data Protection Officer (Délégué à la Protection des Données) du GHT Lille métropole Flandre intérieure atteste que le fichier de traitement ayant pour finalité : **Etat de mal épileptique bénéficiant d'un monitoring EEG en réanimation (retro-epileptiCUs)** mis en œuvre en **2020**, a bien été déclaré par Romain TORTUYAUX.

La déclaration est intégrée dans le registre de déclaration normale du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

Attestation réalisée pour valoir ce que de droit.

Fait à LILLE, le **08/01/2021**



Toute correspondance devra être adressée à :
CHRU de Lille
Département Ressources Numériques
ex Clinique Fontan - 2^{ème} étage – rue du Professeur Laguesse
59037 LILLE Cedex

Annexe 2. Autorisation du Délégué à la Protection des Données pour la réalisation de cette étude



COMITE ETHIQUE POUR LA RECHERCHE EN ANESTHESIE REANIMATION

Paris, le 11/01/2024

Numéro d'enregistrement : IRB 00010254 - 2023 – 129

Dr Héliane HIBLE
Service de Réanimation
CHRU de Lille

Chère collègue,

Vous nous avez sollicités à propos d'un projet intitulé :

« Est-ce que tous les mouvements anormaux chez les patients intubés pour un état de mal épileptique sont d'origine épileptique ? Une étude retrospective monocentrique au CHU de Lille chez des patients ayant bénéficié d'un monitoring vidéo-EEG »

Cette étude rétrospective monocentrique a été examinée par 3 rapporteurs indépendants qui ont conclu qu'elle ne pose pas de problème éthique particulier et ne relève pas du champ d'application de la réglementation sur les recherches impliquant la personne humaine, telle que définie à l'article L.1121-1 & R.1121-1.

Nous attirons néanmoins votre attention sur le fait que, dans ce contexte, du fait de l'enregistrement de nombreuses données et informations, il vous appartient de vous renseigner et de respecter les obligations liées aux déclarations auprès de la CNIL et à la sauvegarde et protection des données que vous enregistrez dans le cadre du respect de la *Méthodologie de Référence MR-004- Recherches n'impliquant pas la personne humaine, études et évaluations dans le domaine de la santé*.

Nous vous rappelons que le non-respect de ces obligations ou l'utilisation inappropriée de ce numéro d'enregistrement expose aux sanctions prévues aux articles 226-16 et suivants du Code Pénal.

Cordialement,

Dr Valérie BILLARD
Responsable du Comité d'Éthique pour
la Recherche en Anesthésie-Réanimation

SFAR – 74 rue Raynouard 75016 Paris

www.sfar.org

contact:cerar@sfar.org

Annexe 3. Avis favorable pour la réalisation de cette étude

AUTEUR : Nom : HIBLE

Prénom : Hélène

Date de soutenance : 30 septembre 2024

Titre de la thèse : Les mouvements anormaux chez les patients sédatisés pour un état de mal épileptique sont-ils tous d'origine épileptique ?

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Réanimation

DES : Anesthésie - Réanimation - Médecine périopératoire

Mots-clés : État de mal épileptique, propofol, mouvement anormal, *seizure like phenomena*, monitoring par électro-encéphalogramme continu

Contexte : Dans le cadre de la prise en charge des états de mal épileptique, il est nécessaire de recourir à une sédation par propofol si l'étiologie l'impose, si la détresse respiratoire le nécessite ou si l'état de mal épileptique est réfractaire. La levée de la sédation est une période critique de la prise en charge, avec deux possibilités : l'absence de récurrence de mouvements anormaux ou la survenue de mouvements anormaux, pouvant faire évoquer une récurrence épileptique. Parmi ces mouvements anormaux, il est décrit dans la littérature des mouvements anormaux d'origine non épileptique chez des patients sédatisés par propofol, appelés « *seizure like phenomena* ». L'objectif de notre étude est de définir la proportion de ces *seizure like phenomena* lors de la levée de sédation des états de mal épileptique généralisés convulsifs.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique en médecine-intensive réanimation au CHU de Lille entre le 1^{er} novembre 2020 et le 1^{er} décembre 2023. Les patients inclus étaient majeurs et pris en charge pour un état de mal épileptique convulsif généralisé, selon la définition de la ligue internationale contre l'épilepsie. Leur prise en charge avait nécessité une intubation et une sédation par propofol, quelle que soit l'indication. Ils devaient bénéficier d'un monitoring par enregistrement continu de l'électro-encéphalogramme avec vidéo au moment de la levée de sédation. Nous avons recueilli la proportion de *seizure like phenomena* parmi les mouvements anormaux qui se manifestaient en levée de sédation. Nous avons également caractérisé leur séméiologie, déterminé s'il existe des facteurs prédictifs de leur survenue, étudié leur prise en charge et déterminé leur impact sur la durée de ventilation mécanique, la durée de séjour en soins critiques et le mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois.

Résultats : 43 patients ont été inclus. Parmi eux 10 (23%) ont présenté un *seizure like phenomena*. Les manifestations cliniques sont variées, parfois focales, parfois généralisées. Les mouvements anormaux entraînent fréquemment une intervention thérapeutique : dans 8 cas (40%) il était administré un bolus d'hypnotique et dans 9 cas (45%) une augmentation des sédations. 6 patients (60%) ayant présenté un *seizure like phenomena* ont eu des mouvements anormaux avant la levée des sédations par propofol, au cours de l'induction ou de l'entretien de la sédation. Le fait d'avoir un *seizure like phenomena*, chez les patients monitorés par enregistrement vidéo-EEG, n'est pas associé à un allongement de la durée de sédation et de ventilation. Le fait d'avoir un *seizure like phenomena*, chez les patients monitorés par enregistrement vidéo-EEG, n'est pas un facteur de risque de mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois.

Conclusion : Un quart des patients intubés et sédatisés pour un état de mal épileptique convulsif généralisé ont présenté des mouvements anormaux non épileptiques associés à la sédation par propofol. Il semble nécessaire d'informer les médecins réanimateurs de leur existence. Nous n'avons pas identifié de facteurs associés à leur survenue. Seul le monitoring par électro-encéphalogramme continu permet à ce jour de les identifier.

Composition du Jury :

Président : Professeur Benoit TAVERNIER

Assesseurs : Professeur Philippe DERAMBURE, Docteur Alexis GIRARD, Docteur Erika PARMENTIER-DECRUCQ

Directeur de thèse : Docteur Romain TORTUYAUX