



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Le monitoring par EEG continu dans
l'état de mal épileptique convulsivant généralisé
permet-il
de diminuer la durée de ventilation mécanique ?**

Présentée et soutenue publiquement le 3 octobre 2024 à 18h
Au Pôle Recherche
Par Léo BOURNISIEN

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Philippe DERAMBURE

Madame le Docteur Natalie DE SA

Monsieur le Docteur Nicolas DOGNON

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. Etat de mal épileptique	2
A. Définition.....	2
B. Physiopathologie.....	4
C. Conséquences systémiques	7
2. Prise en charge thérapeutique de l'état de mal épileptique	9
A. Première et deuxième lignes thérapeutiques.....	9
B. Troisième ligne thérapeutique : place de la sédation.....	10
C. Le monitoring par électroencéphalogramme	12
3. Hypothèse et objectif de travail	14
Matériel et méthodes	15
1. Design de l'étude	15
2. Collection des données.....	15
A. Recherche des patients éligibles.....	15
B. Données démographiques	16
C. Critère de jugement principal et critères de jugement secondaires.....	18
3. Mise en place de l'EEG discontinu et de l'EEG continu.....	19
4. Analyse statistique	19
5. Ethique	20
Résultats	21
1. Caractéristiques de la population	21
2. Comparaison des groupes EEG discontinu et EEG continu	22
3. Résultats des critères de jugement principal et secondaires	23
4. Analyse multivariée.....	25
Discussion	26
1. Principaux résultats.....	26
2. Forces et limites de l'étude	28
3. Présentation d'un algorithme décisionnel pour le monitoring par EEG continu.....	30
Conclusion	33
Tables des illustrations.....	34
Bibliographie	35

Liste des abréviations

ACSOS : Agressions cérébrales secondaires d'origine systémique

ECBT : Examen cytbactériologique trachéal

EEG : Électro-encéphalogramme

EME : État de mal épileptique

EMETCG : État de mal épileptique tonico-clonique généralisé

ILAE : *International league against epilepsy*

IOT : Intubation orotrachéale

PAVM : Pneumonie associée à la ventilation mécanique

PNP : Pneumopathie

RFE : Recommandations formalisées d'experts

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

SFAR : Société française d'anesthésie et de réanimation

SRLF : Société de réanimation de langue française

Introduction

1. Etat de mal épileptique

A. Définition

Une crise d'épilepsie est définie selon l'*international league against epilepsy* (ILAE) et l'*international bureau for epilepsy* comme « l'apparition transitoire de signes et/ou de symptômes dus à une activité neuronale cérébrale excessive ou anormalement synchrone »(1). Il existe ainsi diverses présentations cliniques selon la région du cortex cérébral impliquée (1).

L'état de mal épileptique (EME) est une crise d'épilepsie prolongée résultant de l'échec des mécanismes physiologiques permettant un arrêt spontané de la crise et de l'implication de facteurs pérennisant l'activité épileptique (2).

La fréquence de l'état de mal épileptique est assez variable selon les études, une méta-analyse de 2017 estime son incidence annuelle à 12,6 pour 100 000 personnes-années (3).

Les facteurs de risques de survenue d'EME dépendent de l'existence ou non d'antécédents épileptiques. Chez les adultes non épileptiques, l'accident vasculaire cérébral ischémique peut expliquer jusqu'à 50% des EME. Quant aux patients suivis pour une maladie épileptique, la non-observance du traitement est la principale cause de crise (4,5).

La mortalité est élevée et est estimée selon les différentes données épidémiologiques entre 8% et 33%. Cette grande variabilité de la mortalité s'explique, entre autres, par l'inclusion ou non des comas post-anoxiques au sein de ces études (4,6). Les différentes études retiennent que l'âge et l'étiologie de l'EME sont les principaux facteurs de risques de mauvais pronostic et de mortalité (7,8).

Afin de décrire le continuum entre la crise d'épilepsie et l'état de mal épileptique, et d'optimiser leur prise en charge, l'ILAE a mis au point une définition opérationnelle avec l'introduction de deux temps. Le temps t1 indique la nécessité d'introduire un traitement antiépileptique devant une crise épileptique qui se pérennise et dont l'arrêt spontané devient de moins en moins probable. Le temps t2 correspond à l'apparition de conséquences et de séquelles à long terme ; il justifie une intensification du traitement en cas de poursuite de l'activité épileptique. Ces deux marqueurs temporels diffèrent selon le type de crise épileptique, ils sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous (9).

Présentation clinique de l'état de mal épileptique	Temps t1	Temps t2
Tonico-clonique généralisé	5 minutes	30 minutes
Focal sans trouble de la conscience	10 minutes	≥ 60 minutes
Absence	10–15 minutes	Inconnu

Tableau 1: Définition opérationnelle de l'état de mal épileptique d'après le consensus de la ligue internationale contre l'épilepsie (9)

Ce travail a pour vocation de se concentrer sur l'état de mal épileptique tonico-clonique généralisé (EMETCG) nécessitant une ventilation mécanique, qui représente la forme la plus sévère. En effet, cette forme d'état de mal épileptique met en jeu le pronostic vital à court terme et peut engendrer des séquelles fonctionnelles à long terme (7).

Nous allons, dans cette introduction, présenter les processus physiopathologiques impliqués dans la non-résolution de la crise et conduisant au continuum vers un état de mal épileptique, nous développerons ensuite les conséquences systémiques de l'EME. Après une présentation des différentes lignes thérapeutiques de l'EME, nous évoquerons la place de la sédation. Enfin, nous discuterons du bénéfice que peut

apporter un monitoring par électroencéphalogramme (EEG) continu dans cette situation.

B. Physiopathologie

L'état de mal épileptique peut être considéré comme une continuité de la crise convulsive résultant de la mise en place de mécanismes d'auto-entretien et de l'incapacité des mécanismes endogènes à arrêter la crise convulsive, maintenant ainsi un état d'hyperexcitabilité (10). Cela se fait en plusieurs étapes :

- Dès les premières secondes de la crise, la libération de neurotransmetteurs, la phosphorylation des protéines ainsi qu'un changement de configuration des canaux ioniques induisant notamment une entrée de calcium dans la cellule neuronale provoquent un état d'excitabilité renforcé favorisant l'apparition d'une crise prolongée (11).
- Ces événements moléculaires provoquent un mouvement des récepteurs et une modification de leur expression à la surface synaptique. La conséquence principale à court terme est l'internalisation des récepteurs inhibiteurs à l'acide gamma-aminobutyrique de type A (GABA) et l'augmentation de l'expression des récepteurs excitateurs glutamatergiques, α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazolepropionique (AMPA) et N-méthyl-D-aspartate (NMDA) dans la fente synaptique. La perte des récepteurs GABA en post-synaptique est le principal facteur physiopathologique expliquant la diminution d'efficacité des benzodiazépines et l'apparition d'une pharmacorésistance (10,12). Il en résulte alors une balance déséquilibrée en faveur d'une activité pro-épileptogène par l'augmentation de la transmission excitatrice au détriment de celle inhibitrice.

Ce changement d'expression de ces récepteurs au sein de la synapse est représenté dans la figure 1.

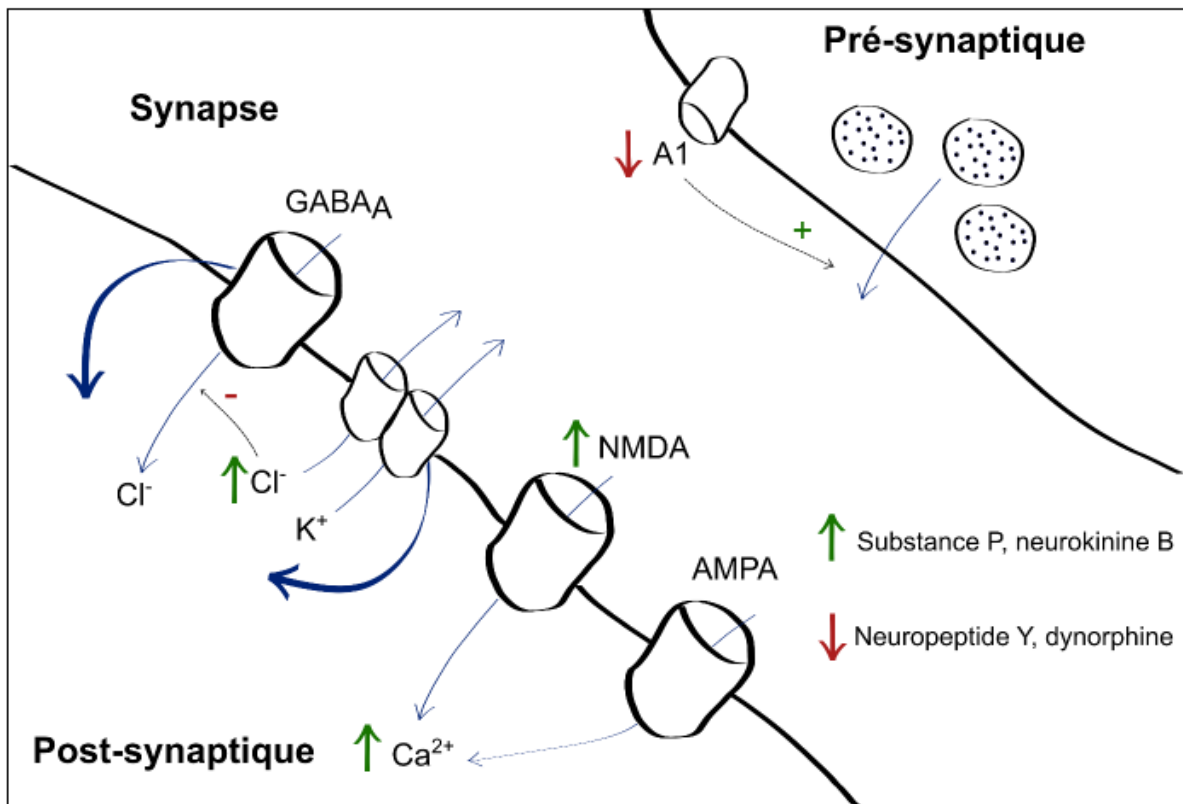


Figure 1: Principaux mécanismes responsables de l'entretien de l'activité épileptique, extrait du travail de thèse de M. Dhoisne (13)

Abréviations : A1, récepteur à l'adénosine A1 ; GABA_A, Récepteur à l'acide gamma-aminobutyrique de type A ; NMDA, récepteur au N-méthyl-D-aspartate ; AMPA, récepteur à l' α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-isoxazolepropionique ; Cl⁻, ions chlorures ; K⁺, ions potassiques ; Ca²⁺, ions calciques.

- Puis dans les jours suivant l'EME, des modifications d'expressions de gènes peuvent entraîner des conséquences plus durables, en lien avec un processus d'épileptogénèse. L'activité neuronale excessive peut conduire à une activation des facteurs de transcription et à la synthèse de protéines neurogénèses et synaptogénèses ainsi qu'une dérégulation des micro ARN pouvant induire des lésions neuronales (14). Il existe des interactions multiples et complexes pouvant conduire à une réorganisation neuronale. Ces lésions sont diffuses dans le néocortex mais peuvent toucher également l'hippocampe et le cervelet

(11,14–16). Ces changements structuraux et chimiques associés à l'EME ont des conséquences à long terme, majorant le risque de récurrence d'une crise épileptique spontanée au décours et aboutissant au diagnostic d'épilepsie maladie (15).

L'ensemble de ces différentes étapes expliquant la physiopathologie de l'EME est résumé dans la figure 2 ci-dessous.

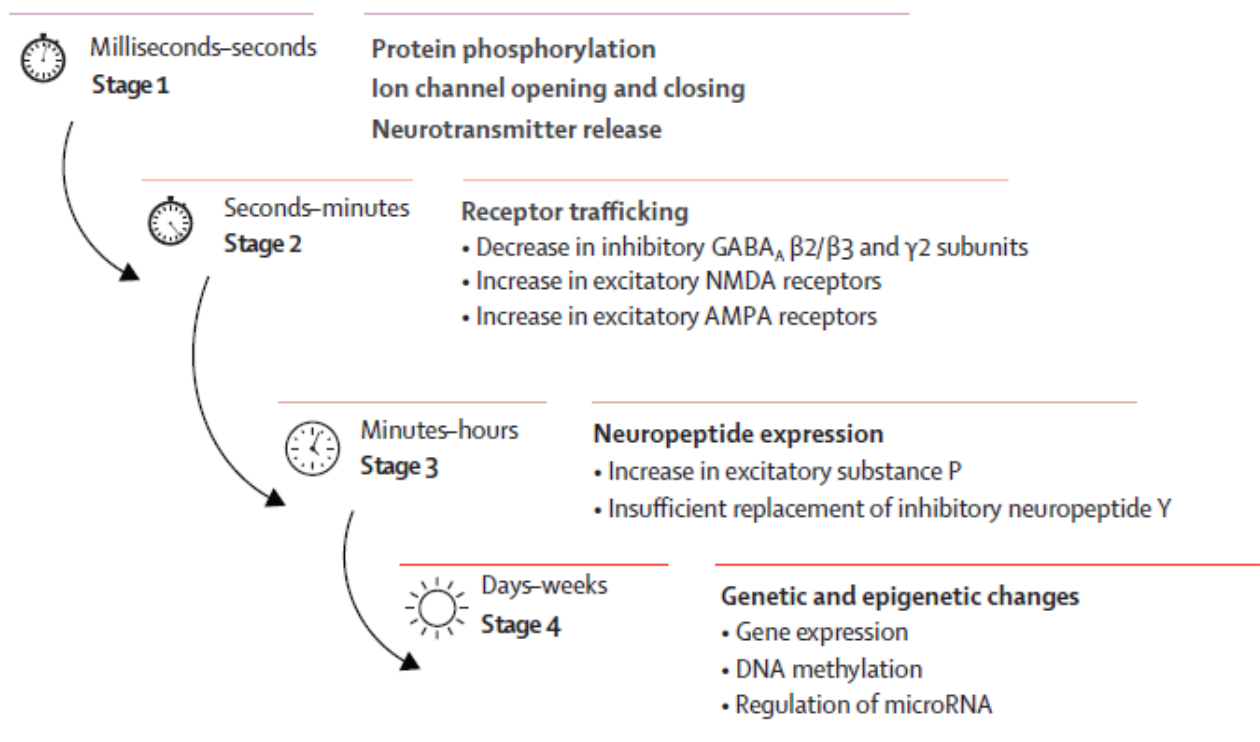


Figure 2: Cascade physiopathologique neuronale induite par une crise d'épilepsie prolongée induisant un passage vers un état de mal épileptique. Extrait de Betjemann et Lowenstein (11)

De nombreux mécanismes sont responsables des lésions neurologiques mais la concentration intracellulaire de calcium et le dysfonctionnement mitochondrial semblent être au centre du processus. En effet, l'hyperactivité neuronale induite par le

glutamate peut contribuer à une excitotoxicité, impliquant un influx de calcium intracellulaire et une dysfonction mitochondriale pouvant aboutir à une apoptose (17).

C. Conséquences systémiques

La perte de l'homéostasie en lien avec l'EME ainsi que l'agression cérébrale aiguë ont des conséquences systémiques. Elles peuvent être source de complications extra-neurologiques et aggraver le pronostic neurologique par les facteurs d'agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS) (18). Elles sont représentées dans la figure 3 et peuvent être synthétisées en plusieurs points :

- La défaillance respiratoire est la complication la plus fréquemment retrouvée et peut être responsable de lésions neurologiques hypoxiques (18).
- Les conséquences métaboliques sont essentiellement responsables de dysglycémies, de rhabdomyolyse pouvant être source d'insuffisance rénale et des déséquilibres acido-basiques correspondant le plus fréquemment à des acidoses respiratoires ou métaboliques (18).
- Les complications infectieuses sont principalement d'origine pulmonaire et sont un facteur indépendant de mauvais pronostic (19,20).
- Le stress sympathique excessif peut causer des défaillances d'organes notamment, une cardiomyopathie de stress, un œdème pulmonaire neurogénique ou un ulcère gastro-intestinal de stress (21).
- La perte de l'autorégulation de la circulation sanguine cérébrale durant l'EME rend la perfusion cérébrale dépendante de la pression sanguine systémique. Il est donc recommandé de maintenir une pression artérielle dans les normes avec l'utilisation au besoin de vasopresseurs afin d'éviter toute hypoperfusion cérébrale (15).

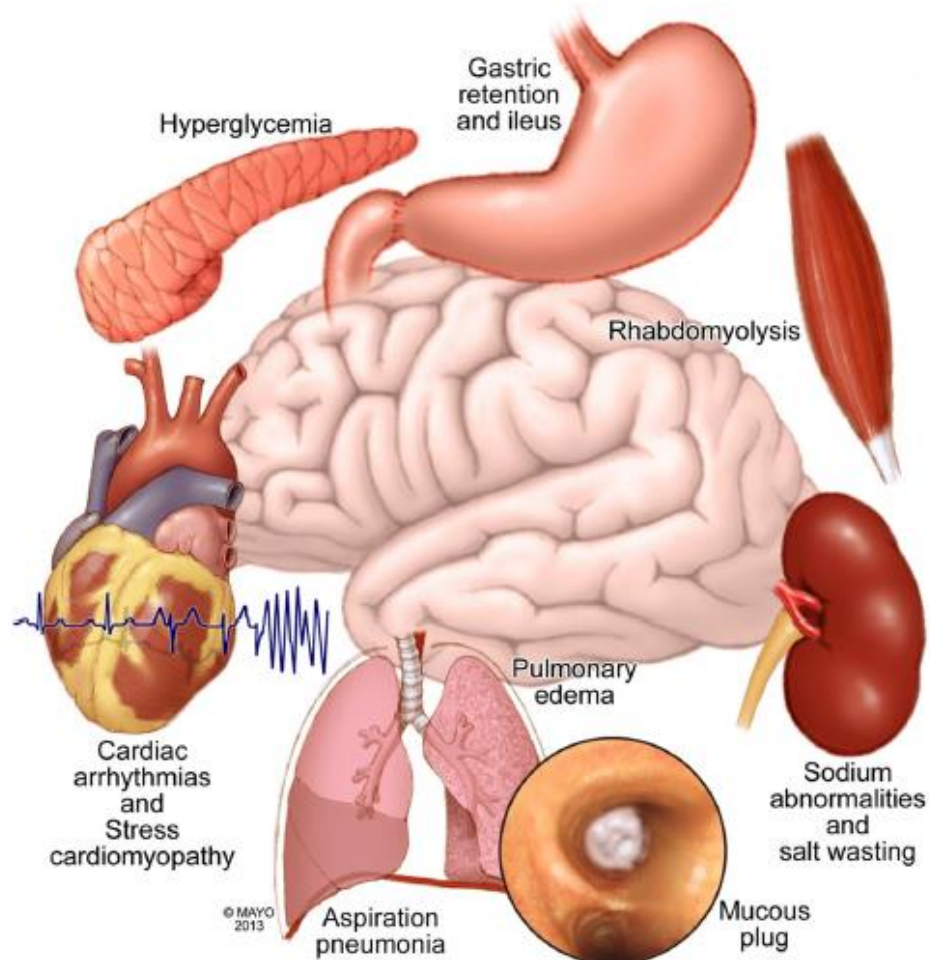


Figure 3: Principales conséquences systémiques d'une agression cérébrale aiguë, d'après Wijdicks et al (21)

L'ensemble de ces conséquences systémiques peuvent avoir un impact secondaire neurologique. Il est donc important de mettre en place de manière concomitante, d'une part, les thérapeutiques spécifiques de la crise épileptique, d'autre part, des traitements de support d'organe afin de rétablir rapidement l'homéostasie, de lutter contre les ACSOS et à terme d'améliorer le pronostic neurologique (22). Ce principe est rappelé dans les recommandations formalisées d'experts (RFE) de prise en charge de l'EME de 2018, les paramètres systémiques à monitorer et à corriger sont présentés dans le tableau 2 (23).

Paramètres à monitorer et à corriger	Valeurs cibles
Oxygénation sanguine	SpO ₂ = [95 – 99] %
Capnie	PaCO ₂ = [35 – 45] mmHg
Pression artérielle moyenne	PAM [70 – 90] mmHg
Rythme cardiaque	Troubles de conduction / rythme à corriger
Glycémie	[1,4 – 1,8] g/l
Natrémie	[135 – 145] mmol/l
Calcémie	[1,1 – 1,3] mmol/l
pH	[7,35 – 7,45]
Température	Normothermie [36,5 – 38] °C

Tableau 2: Paramètres systémiques à monitorer et à surveiller au cours d'un état de mal épileptique, d'après les recommandations formalisées d'experts de 2018 (23)

2. Prise en charge thérapeutique de l'état de mal épileptique

A. Première et deuxième lignes thérapeutiques

La prise en charge initiale de l'état de mal épileptique généralisé tonico-clonique est définie par les RFE de 2018 sous l'égide de la société de réanimation de langue française (SRLF) et de la société française de médecine d'urgence. Elle est présentée dans la figure 4 (23).

Elle peut être résumée en plusieurs points :

- Le traitement est initié à partir de 5 minutes de crises (correspondant au temps t1 selon la définition de l'ILAE (9)) par une benzodiazépine.
- Celle-ci est répétée en cas d'inefficacité 5 minutes après la première injection.
- En cas de persistance de la crise, il est proposé d'utiliser un antiépileptique de longue durée d'action. Selon les caractéristiques du patient, les éventuels traitements antiépileptiques antérieurs, l'étiologie, les habitudes des prescripteurs, il est proposé d'utiliser le valproate de sodium, la fosphénytoïne, le phénobarbital ou le lévétiracétam.

- En cas d'échec de ces deux thérapeutiques, l'EME devient réfractaire, le temps t2 est dépassé. Il faut alors recourir probablement à la sédation avec des agents anesthésiques, tels que le propofol, le midazolam ou le thiopental. Nous allons en discuter plus précisément dans la partie suivante.

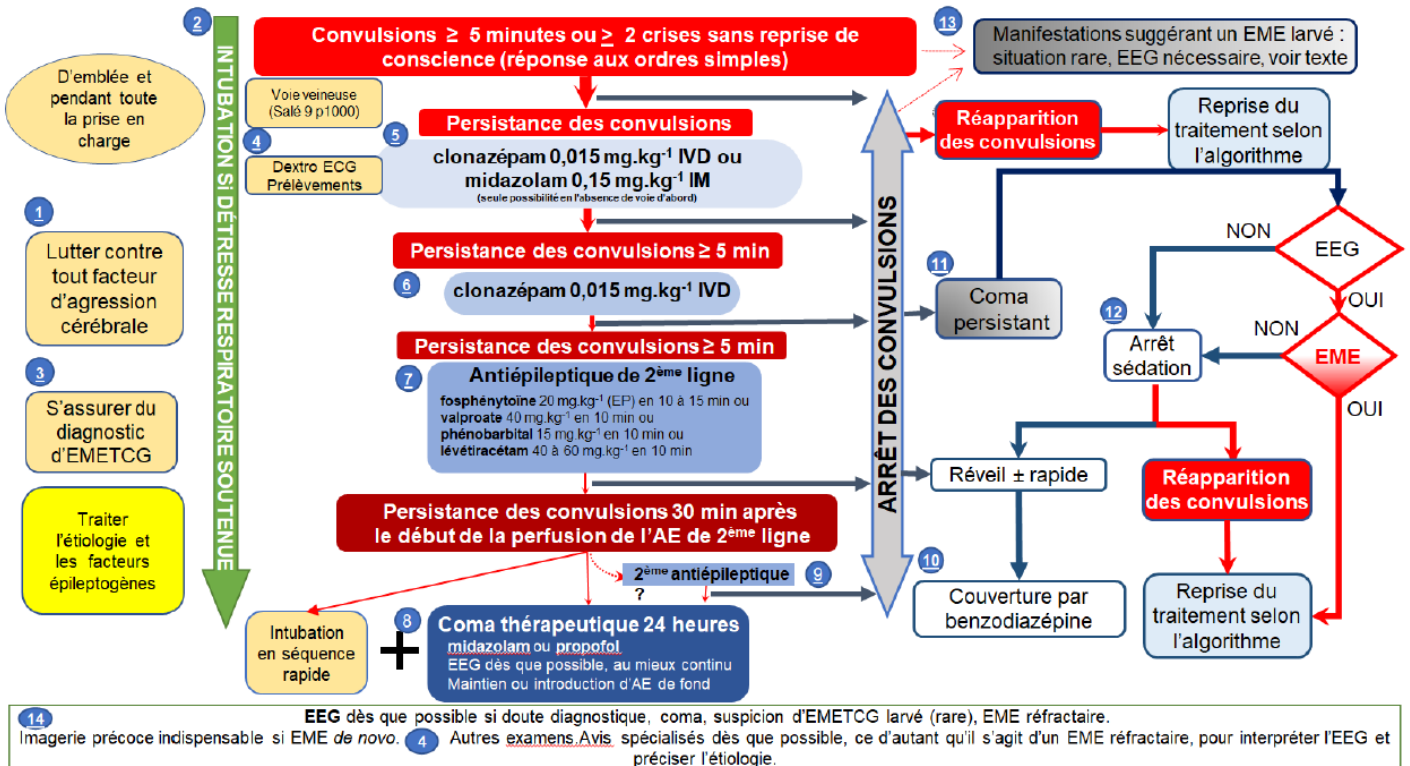


Figure 4: Algorithme de prise en charge de l'état de mal épileptique tonico-clonique généralisé. Extrait des recommandations formalisées d'experts de 2018 (23)

B. Troisième ligne thérapeutique : place de la sédation

En cas d'échec thérapeutique et de persistance des convulsions malgré les deux premières lignes de traitement à savoir une benzodiazépine et un antiépileptique non sédatif d'action prolongée, l'avis d'experts recommande la mise en place d'une sédation ayant pour objectif une absence de crises à l'EEG voire un tracé de « *burst-suppression* » pendant au moins 24 heures. Cette thérapeutique est en accord avec les recommandations européennes et américaines (10,24). Cette prise en charge ne s'appuie cependant sur aucun essai contrôlé et se base uniquement sur un

argumentaire physiopathologique ainsi que la notion d'augmentation de la mortalité en cas de crise prolongée (25).

De plus, certaines données suggèrent que la sédation dans cette indication serait associée à des effets indésirables avec notamment une augmentation potentielle de la mortalité et des infections (26).

Des données rétrospectives retrouvent une association significative entre l'utilisation de la sédation dans le traitement de l'EME et l'augmentation de la mortalité. Cette association est conservée même après ajustement sur les facteurs confondants tels que la durée et la sévérité de l'EME (8,27,28).

De la même manière, l'objectif électroencéphalographique de « *burst-suppression* » pour traiter un EME réfractaire est discutable avec peu de données de la littérature. Cet objectif est remis en question par certaines études qui semblent mettre en évidence un rapport bénéfice–risque défavorable avec une association entre le « *burst-suppression* » et la ventilation mécanique prolongée, la nécessité d'utiliser des vasopresseurs et une augmentation de la durée du séjour en unité de soins intensifs (29).

En parallèle, un autre travail met en évidence une association entre une sédation prolongée et la survenue de récurrences de crises épileptiques pendant le sevrage de celle-ci. Cette association persiste après la prise en compte des différents facteurs confondants. La sédation prolongée induit également une hospitalisation prolongée et une ventilation mécanique plus longue. Les données suggèrent qu'une sédation profonde et plus courte que celle actuellement recommandée pour traiter un EME pourrait diminuer les récurrences épileptiques lors de la levée des sédations ainsi que les complications (30).

Cependant, toutes ces données sont rétrospectives et sont sensibles aux différents facteurs confondants. Elles ne sont pas assez robustes pour modifier les pratiques.

C. Le monitoring par électroencéphalogramme

En s'appuyant sur les recommandations européennes et américaines, les recommandations formalisées d'experts français de 2018 ont précisé la place de l'EEG en soins intensifs neurologiques (23,31,32). Ainsi dans le cadre de la prise en charge d'un EME, l'EEG est recommandé :

- En cas d'état postcritique prolongé ou d'absence de retour à l'état de base faisant suspecter un EME larvé.
- En cas de doute de manifestation dissociative.
- Dans le but d'apporter des arguments en faveur de certaines causes d'EME notamment en cas d'encéphalite sous-jacente.

En plus d'un enregistrement classique d'une vingtaine de minutes on peut également comme le soulignent les différentes recommandations utiliser un monitoring par un EEG continu, celui-ci aurait plusieurs avantages mis en avant dans la littérature :

- La surveillance par un EEG continu après le traitement de la crise initiale permet de détecter la persistance de crises électro-graphiques voire les EME non convulsivants associés à une augmentation de la morbi-mortalité (33,34).
- Comme nous l'avons vu précédemment l'objectif de « *burst-suppression* » est parfois remis en question, l'EEG continu est nécessaire pour guider le traitement dans le but de stopper les crises et d'adapter la sédation en fonction de la cible électroencéphalographique (31). D'autant plus qu'il existe une variabilité inter et intra individuelle importante dans la réponse à la mise en

place de ces thérapeutiques, le monitoring par EEG continu semble utile pour évaluer la profondeur du coma tout au long de la sédation (35).

- L'EEG permet d'évaluer le risque de récurrence de crises. En effet des tracés électro-graphiques tels que des décharges latéralisées périodiques, une activité rythmique delta latéralisée ou des décharges périodiques généralisées sont associées à une augmentation du risque de crises épileptiques (36).
- L'EEG permet de distinguer une crise dissociative d'un événement épileptique dont la différence n'est pas toujours facile à identifier et qui est source de iatrogénie quand elle est considérée et traitée à tort comme une crise voire un EME (37).
- Le propofol fréquemment utilisé dans le traitement de l'EME, est parfois associé à l'apparition de mouvements anormaux (« *seizure-like phenomena* »), notamment lors des variations de posologie. Ils peuvent alors être interprétés comme des mouvements épileptiques. Un EEG continu permettrait d'en faire le diagnostic et éviterait une reprise inappropriée de la sédation (38).
- Enfin, certains travaux mettent en évidence une diminution de la mortalité associée à l'utilisation de l'EEG continu en unité de soins intensifs. Dans une large cohorte rétrospective, il est retrouvé une diminution de la mortalité associée à l'utilisation de l'EEG continu, comparativement à un EEG discontinu chez des patients admis en soins intensifs et nécessitant une ventilation mécanique quelle que soit l'étiologie sous-jacente (39). Dans une étude plus récente, une association est mise en évidence entre l'utilisation de l'EEG continu et la diminution de la mortalité dans une population admise pour EME ou hémorragie sous arachnoïdienne ou trouble de la vigilance. L'EEG pourrait ainsi être une aide pour une prise en charge plus efficace (40).

- Pour préciser l'intérêt de ce monitoring, une étude randomisant l'EEG continu et l'EEG discontinu a été réalisée chez des patients hospitalisés en unité de soins intensifs pour des troubles de la conscience quelle que soit l'étiologie. Les résultats ne mettaient pas en évidence de différence de mortalité à 6 mois entre les deux groupes. Cependant, ces résultats ne sont pas extrapolables aux patients admis en unité de soins intensifs pour une crise épileptique ou un EME puisque les patients ayant présenté une crise épileptique ou un état de mal épileptique récent (respectivement 36 heures et 96 heures avant la randomisation) ont été exclus de l'étude (41).

3. Hypothèse et objectif de travail

Les données du monitoring par EEG continu dans la prise en charge de l'état de mal épileptique sédaté sont faibles. Comme discuté précédemment, il semble intéressant de mettre en place un enregistrement continu dans cette population du fait de la difficulté de la surveillance clinique et du risque de survenue de crise infraclinique dans cette population. Cependant il n'y a pas de données dans la littérature documentant l'impact de l'EEG dans le traitement de l'EME.

Nous avons donc réalisé un travail ayant pour but d'analyser l'impact d'un monitoring EEG sur la prise en charge en réanimation des états de mal épileptiques généralisés convulsivants, intubés, dans le service de médecine intensive-réanimation du CHU de Lille.

Notre hypothèse de travail est que la mise en place d'un EEG continu dans cette population permettrait de diminuer plus rapidement les sédations, de permettre une extubation plus précoce et de diminuer les complications associées à la réanimation.

Matériel et méthodes

1. Design de l'étude

Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique au sein du service de médecine intensive–réanimation au CHU de Lille entre janvier 2013 et mars 2023.

Nous avons inclus les patients admis en réanimation de plus de 18 ans, présentant un état de mal épileptique tonico-clonique généralisé nécessitant la mise en place d'une sédation et d'une ventilation mécanique.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Les patients dont la prise charge initiale a consisté en un arrêt précoce des sédations à l'arrivée en réanimation c'est-à-dire dans les 4 premières heures de la prise en charge.
- Les patients ayant bénéficié d'un EEG continu en seconde intention c'est-à-dire en cas d'échec d'un premier arrêt des sédations.
- Le refus du patient ou de ses proches à être inclus dans l'étude.

2. Collection des données

A. Recherche des patients éligibles

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

- Selon le motif d'hospitalisation « État de mal épileptique » dans l'observation d'entrée du logiciel de réanimation ICCA (*IntelliSpace Critical Care and Anesthesia, Philips Healthcare, Pays-Bas*)
- Selon le codage CIM 10 (Code G419 (« État de mal épileptique »))

B. Données démographiques

Afin d'évaluer la comparabilité des deux groupes nous avons recueilli, pour chaque patient, les données démographiques, les antécédents médicaux notamment épileptiques, la présentation clinique de l'EME et sa gravité ainsi que les différents traitements antiépileptiques.

Le score STESS a été utilisé pour évaluer la gravité de l'EME, il est présenté dans le tableau 3, il prend en compte 4 variables à savoir le score de Glasgow, le type d'EME, l'âge et la présence ou non d'antécédents de crise d'épilepsie pour évaluer le risque de mortalité et de séquelles neurologiques (42).

	Caractéristiques cliniques	Score
Niveau de conscience	Alerte, somnolent, ou confus	0
	Coma	1
Type d'EME	Partiel (simple ou complexe), myoclonique, absence.	0
	EMETCG	1
	EME non convulsif	2
Age	< 65 ans	0
	≥ 65 ans	2
Antécédent de crise épileptique	Oui	0
	Non	1

Tableau 3: Score STESS, score de gravité d'un état de mal épileptique

Plus le score est élevé, plus il est prédictif d'un mauvais pronostic (42)

Abréviations : EME, état de mal épileptique ; EMETCG, état de mal épileptique tonico-clonique généralisé

Le Score IGS II (index de gravité simplifié II) évaluant le risque de décès en réanimation, a été utilisé pour évaluer la gravité initiale des patients (43).

Pour prendre en compte dans l'analyse statistique les différents facteurs confondants qui interfèrent dans le sevrage respiratoire, nous avons également recueilli la présence d'antécédents cardio-pulmonaires, de complications respiratoires notamment infectieuses.

La pneumopathie d'inhalation bactérienne était définie par l'association d'un sepsis, d'une opacité à la radiographie de thorax et d'une documentation bactérienne à

l'examen cytobactériologique trachéal (ECBT) dans les 48 heures suivant l'intubation oro-trachéale (IOT) ; en cas d'absence de documentation bactérienne, on considérait le patient comme présentant une pneumopathie chimique (44). La colonisation bactérienne était définie par la présence d'un ECBT positif sans sepsis pulmonaire associé. Les pneumonies associées à la ventilation mécanique (PAVM) ont été diagnostiquées selon les critères des RFE conjointes de la société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) et de la SRLF sur les pneumonies associées aux soins de réanimation (45).

Les différentes étiologies ont été définies selon la classification temporelle proposée par l'ILAE (9):

- Les EME causés par une pathologie « aiguë » (« *Acute* »), comprenant par exemple, les EME dus aux AVC, aux intoxications et aux encéphalites.
- Les EME dont l'origine est l'existence d'une lésion cérébrale ancienne et non évolutive (« *Remote* »), secondaire notamment à un AVC, à une encéphalite ancienne ou à un traumatisme crânien. Ces EME surviennent à distance de l'épisode initial.
- Les EME dont l'étiologie est en lien avec une lésion évolutive (« *Progressive* ») telle qu'une tumeur cérébrale ou une maladie neuro-dégénérative.
- Les EME en lien avec une épilepsie préexistante, sans étiologie lésionnelle retrouvée (« *Cryptogenic* »).
- Les EME de diagnostic inconnu, sans étiologie retrouvée.

C. Critère de jugement principal et critères de jugement secondaires

Le critère de jugement principal de notre étude est la durée de ventilation mécanique. Elle a été définie par la durée entre l'intubation et la dernière extubation. Cette définition inclut les échecs d'extubation durant l'hospitalisation en réanimation qu'ils soient d'origine épileptique ou respiratoire.

Les critères de jugement secondaires sont :

- La durée de sédation et la durée de sevrage de celle-ci
- Les complications de réanimation
- La durée d'hospitalisation
- Le pronostic fonctionnel à 3 mois

L'autonomie des patients à la prise en charge initiale et les éventuelles séquelles fonctionnelles à 3 mois ont été évaluées avec l'échelle modifiée de Rankin (46), présentée dans le tableau 4. Le mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois est défini par un score de Rankin modifié supérieur à 1 et différent du score avant l'admission en réanimation.

Score	Etat clinique
0	Aucun symptôme
1	Pas de handicap significatif hormis quelques symptômes, capable d'assumer ses rôles et ses activités
2	Handicap léger, reste autonome pour les actes de la vie quotidienne mais limitation par rapport aux activités précédentes
3	Handicap modéré, nécessite certaines aides mais reste capable de marcher sans aide
4	Handicap modérément sévère, a besoin d'aide pour la marche et la plupart des activités de la vie quotidienne
5	Handicap important, confiné au lit nécessitant des soins de nursing continu
6	Décès

Tableau 4: Échelle modifiée de Rankin (46)

3. Mise en place de l'EEG discontinu et de l'EEG continu.

Les EEG ont été réalisés en réanimation avec un montage à 19 électrodes positionnées selon le système 10–20. Le signal a été digitalisé à un échantillonnage de 256 Hz en utilisant le système EEG proposé par Micomed (Micromed, S.p.A., Mogliano Veneto, Treviso, Italie) puis stocké sur notre base de données. Chaque EEG a été interprété par un médecin neurophysiologiste.

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 pré-requis.

Une analyse multivariée est prévue pour analyser la durée de ventilation mécanique, en fonction de possibles facteurs confondants. Les variables incluses étaient déterminées ainsi : utilisation d'un monitoring EEG, variables ayant un *p* inférieur à 0,10 dans l'analyse univariée entre les patients monitorés en EEG continu et les autres, pertinence clinique. La multi-colinéarité était évaluée par l'analyse du facteur d'inflation de la variance, avec une limite déterminée à 5. Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel *RStudio* (*R version 4.2.2 (2022-10-31)*).

5. Ethique

Notre étude a fait l'objet d'une déclaration auprès du délégué à la protection des données du CHU de Lille (DEC19-432 et DEC206354) dans le cadre de la méthodologie de référence MR-004. Ce travail a été approuvé par le comité éthique de la société de réanimation de langue française (CE SRLF 21-38).

Résultats

1. Caractéristiques de la population

Entre janvier 2013 et mars 2023, 246 patients ont été hospitalisés pour un état de mal épileptique convulsivant généralisé ayant nécessité une sédation. Parmi eux, 192 (78%) ont été inclus dans l'étude. Le diagramme de flux est présenté en figure 5.

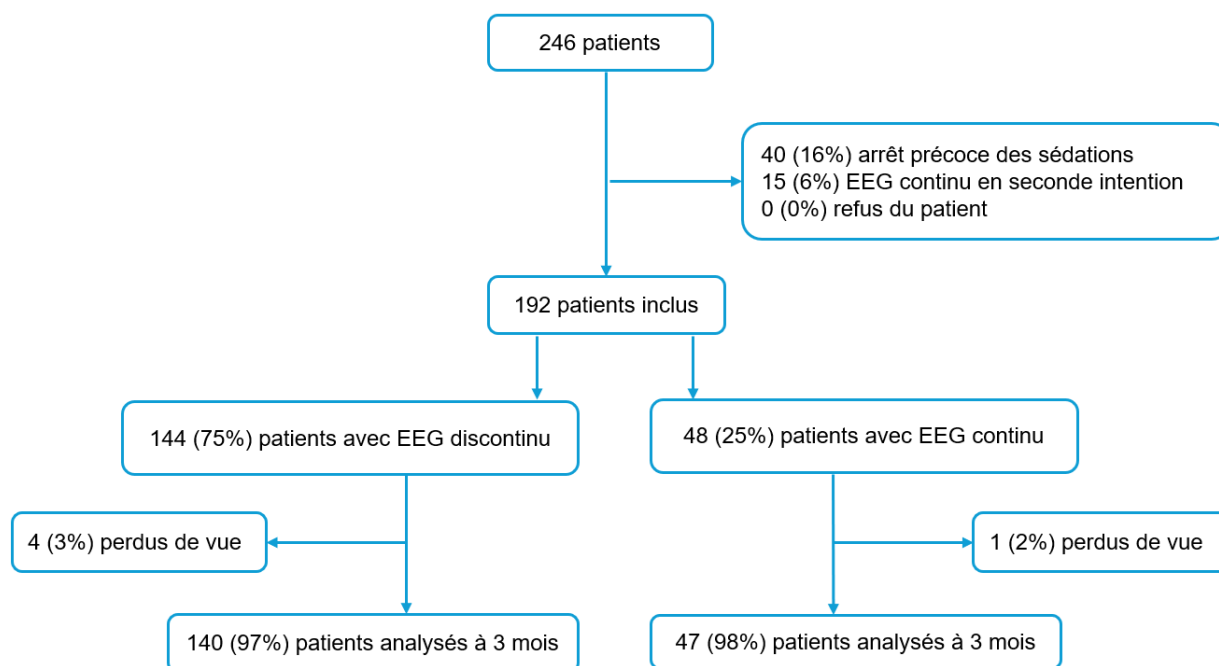


Figure 5: Diagramme de flux

A noter qu'un même patient a eu un arrêt précoce des sédations et a bénéficié d'un EEG continu en seconde intention

Les patients inclus étaient principalement de sexe masculin (124, 65%), avec un âge moyen de 53 (16) ans. La moitié d'entre eux (97 patients soit 51%) avait un antécédent épileptique, mais seulement 37 patients (19%) de la cohorte avaient un antécédent d'EME. Cent quatre patients (54%) avaient un antécédent de lésion cérébrale (par exemple une séquelle d'AVC ou une tumeur cérébrale). Les principales caractéristiques de la cohorte sont présentées dans le tableau 5.

Dans cette cohorte, 48 patients (25%) ont bénéficié d'un monitoring par EEG continu et 144 (75%) ont été pris en charge par EEG discontinu uniquement.

Variables	Cohorte n=192	EEG Continu n=48	EEG Discontinu n=144	p
Caractéristiques démographiques				
Sexe masculin n (%)	124 (65)	31 (65)	93 (65)	1,00
Age *	53 (16)	50 (19)	54 (14)	0,13
Rankin (à l'admission) >1 n (%)	111 (58)	28 (58)	83 (58)	0,93
IGS II *	54 (16)	52 (13)	55 (17)	0,35
Antécédents médicaux				
Epilepsie n (%)	97 (51)	31 (65)	66 (46)	0,02
Etat de mal épileptique n (%)	37 (19)	11 (23)	26 (18)	0,46
Lésions cérébrales n (%)	104 (54)	25 (52)	79 (55)	0,74
Intoxication éthylique n (%)	69 (36)	12 (25)	57 (40)	0,07
Tabagisme n (%)	52 (27)	18 (38)	34 (24)	0,06
Caractéristiques de l'état de mal épileptique				
Score STESS*	3 (1)	3 (1)	3 (1)	0,74
Clonies à l'admission n (%)	39 (20)	16 (33)	23 (16)	<0,01
EME réfractaire n (%)	48 (25)	10 (21)	38 (26)	0,44
Etiologie de l'état de mal épileptique †				
Aiguë n (%)	61 (32)	8 (17)	53 (37)	<0,01
Chronique n (%)	90 (47)	23 (48)	67 (47)	0,87
Progressive n (%)	29 (15)	12 (25)	17 (12)	0,03
Cryptogénique n (%)	8 (4)	2 (4)	6 (4)	1,00†
Crise dissociative n (%)	4 (2)	3 (6)	1 (1)	0,05†
Traitement de l'état de mal épileptique				
Sédation par propofol n (%)	189 (98)	47 (98)	142 (99)	1,00†
Sédation par midazolam n (%)	25 (13)	14 (29)	11 (8)	<0,001
Sédation par thiopental n (%)	5 (3)	1 (2)	4 (3)	1,00†

Tableau 5: Principales caractéristiques de la cohorte

Abréviations : IGS II, index de gravité simplifié II ; EME, état de mal épileptique

*Résultats présentés par leur moyenne (déviations standard), sauf quand spécifié, † Selon la classification de l'ILAE (9), † test statistique réalisé avec un test de Fisher exact. Les valeurs de p sont présentées en gras quand inférieures au seuil de significativité retenu à 0,05.

2. Comparaison des groupes EEG discontinu et EEG continu

Les groupes ne présentaient pas de différence significative concernant les caractéristiques démographiques. Le poids, le sexe, l'autonomie évaluée par l'échelle de Rankin et la gravité évaluée par l'IGS II étaient similaires à la prise en charge initiale.

On peut cependant mettre en exergue quelques différences entre les deux groupes, concernant la notion d'antécédents épileptiques, la présentation clinique et l'étiologie de l'EME, qui peuvent être résumées en quelques points :

- Il y avait significativement plus de patients aux antécédents d'épilepsie dans le groupe « EEG continu » ($p = 0,02$).
- Les patients présentant des clonies à l'admission en réanimation étaient plus souvent pris en charge avec un EEG continu ($p < 0,01$).
- Les EME d'étiologie aiguë étaient plus représentés dans le groupe « EEG discontinu » ($p < 0,01$) et l'étiologie dite progressive était davantage présente dans le groupe « EEG continu » ($p = 0,03$).

La comparaison des principales caractéristiques à la prise en charge initiale entre les deux groupes est présentée dans le tableau 5.

3. Résultats des critères de jugement principal et secondaires

La durée de ventilation mécanique était significativement allongée pour les patients avec un EEG continu, elle était en moyenne de 7 (7) jours contre une moyenne de 5 (7) jours chez les patients pris en charge avec un EEG discontinu ($p = 0,05$), sans retentissement significatif sur la durée d'hospitalisation ($p = 0,54$) ni le score de Rankin à 3 mois ($p = 0,23$).

La durée de sédation totale ne différait pas entre les deux groupes ($p = 0,28$). On peut souligner que les déviations standards dans les deux groupes étaient élevées (1157 dans le groupe « EEG continu » et 126 dans le groupe « EEG discontinu »), témoignant d'une hétérogénéité importante entre les patients.

Le délai avant le début du sevrage était significativement plus long pour les patients monitorés avec un EEG continu, en moyenne de 31 (27) heures contre 21 (29) heures pour les patients bénéficiant d'un EEG discontinu ($p = 0,03$). Cette différence est à mettre en perspective avec le délai de mise en place de l'EEG continu qui a été en moyenne de 32 (28) heures.

Durant la prise en charge en réanimation, bien qu'il n'y ait pas eu de différence significative en termes de contrôle de l'EME, on observe qu'il y a eu plus de sevrages de sédations interrompus chez les patients bénéficiant d'un EEG continu (15 patients soit 31% des patients sous EEG continu contre 21 patients (15%) avec un EEG discontinu ($p = 0,01$)).

Parmi les 156 patients n'ayant pas nécessité d'interruption de levée des sédations, le sevrage a été en moyenne plus long pour les patients bénéficiant d'un EEG continu 26 (31) heures contre 14 (16) heures pour ceux pris en charge avec un EEG discontinu ($p = 0,03$).

L'analyse univariée du critère de jugement principal et des critères secondaires est présentée dans le tableau 6.

Variables	Cohorte <i>n</i> =192	EEG Continu <i>n</i> =48	EEG Discontinu <i>n</i> =144	<i>p</i>
Prise en charge en réanimation				
Durée de sédation (heures)*	110 (590)	248 (1157)	64 (126)	0,28
Délai avant début du sevrage (h)*	23,6 (28,9)	30,9 (26,5)	21,2 (29,4)	0,03
Durée du sevrage des sédations (h)* ^a	16,2 (20,7)	25,9 (31,0)	13,6 (16,1)	0,03
Complications				
EME non contrôlé <i>n</i> (%)	29 (15)	10 (21)	19 (13)	0,20
Décroissance sédation interrompue <i>n</i> (%)	36 (19)	15 (31)	21 (15)	0,01
PNP inhalation bactérienne <i>n</i> (%)	50 (26)	14 (29)	36 (25)	0,57
PAVM <i>n</i> (%)	33 (17)	16 (33)	17 (12)	< 0,001
Critères de jugement principal et secondaires				
Durée de ventilation mécanique (Jours)*	5,2 (7,1)	7,0 (7,2)	4,6 (7,0)	0,05
Séjours en USI (Jours)*	9,6 (13,2)	12,4 (16,7)	8,6 (11,7)	0,16
Durée d'hospitalisation (Jours)*	21,7 (40,5)	19,6 (17,5)	22,4 (45,7)	0,54
Mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois <i>n</i> (%) ^b	65 (34)	13 (28)	52 (37)	0,23

Tableau 6: Caractéristiques de prise en charge et analyse univariée des critères de jugements

Le mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois est défini par un score de Rankin modifié (46) supérieur à 1 et différent du score avant l'admission en réanimation. Les valeurs de *p* sont présentées en gras quand inférieures au seuil de significativité retenu à 0,05.

Abréviations : h, heures ; EME, état de mal épileptique ; PNP, Pneumopathie ; PAVM, Pneumopathie associée à la ventilation mécanique ; USI, Unité de soins intensifs.

*résultats présentés par leur moyenne (déviations standard), sauf quand spécifié, † test statistique réalisé selon Fisher

^a : variable analysée pour les patients n'ayant pas eu de décroissance interrompue (soit 156 patients (192-36)); ^b : 5 perdus de vue (2,6%) (4 (2,7%) dans le groupe « EEG discontinu » et 1 (2,1%) dans le groupe « EEG continu »)

Nous avons vu que l'utilisation de l'EEG continu était associée à un allongement de la durée de ventilation mécanique, ce résultat est cependant soumis à différents facteurs confondants. D'une part, il y a significativement plus de PAVM parmi les patients monitorés par un EEG continu que dans le groupe « EEG discontinu ». D'autre part, il y a une tendance, non significative, à une proportion plus importante de patients présentant un antécédent d'intoxication tabagique dans le groupe « EEG continu », ce qui pourrait allonger le sevrage respiratoire indépendamment de l'EME (47,48). Afin de prendre en compte ces différents facteurs confondants nous avons mené une analyse multivariée.

4. Analyse multivariée

Nous avons donc réalisé une analyse multivariée afin d'expliquer la variable « durée de ventilation mécanique » (jours). Nous avons inclus dans le modèle la variable « monitoring EEG » (qui différencie les deux groupes d'intérêt de ce travail). A partir de l'analyse univariée et de leur pertinence clinique, nous avons inclus les variables suivantes : étiologie aiguë, utilisation de midazolam (en bithérapie avec le propofol), survenue d'une PAVM, épilepsie, tabagisme, intoxication éthylique.

Aucune valeur n'entraînait un dépassement du seuil d'inflation de la variance à 5. L'utilisation d'un monitoring EEG n'était pas associée à la durée de ventilation mécanique ($p = 0,50$). La seule variable associée était la présence d'une PAVM (odds ratio 13,61 [11,57–15,66], $p < 0,001$).

Discussion

1. Principaux résultats

Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence une diminution de la ventilation mécanique chez les patients ayant bénéficié d'un EEG continu durant leur prise en charge pour un EMETCG. Après l'analyse multivariée prenant en compte les facteurs confondants, seule la survenue de PAVM était associée significativement à l'allongement de la durée de ventilation mécanique mais sans retentissement sur les autres critères de jugement analysés.

Au terme de leur prise en charge, les patients ne présentaient pas de différence sur la durée d'hospitalisation ni le pronostic fonctionnel à 3 mois selon le monitoring utilisé, un EEG continu ou un EEG discontinu.

Plusieurs éléments peuvent contribuer à expliquer ces résultats.

Tout d'abord, le délai moyen d'installation de l'EEG continu étant de 32 (28) heures a pu allonger la durée de sédation d'un EME contrôlé. L'analyse du délai de mise en place du premier EEG discontinu n'a pas été réalisée car la décroissance des sédations était souvent entreprise avant l'obtention de ce premier tracé.

L'utilisation de l'EEG continu pendant le sevrage des sédations a potentiellement entraîné une levée des sédations plus progressive afin de s'assurer de l'absence de récurrence épileptique, d'évaluer le risque de récurrence épileptique durant cette période et éventuellement d'adapter les différents traitements antiépileptiques aux données électroencéphalographiques tout au long du sevrage des sédations.

L'EEG continu a également pu contribuer à un surtraitement des tracés électroencéphalographiques. En effet, bien que le traitement initial de la crise puis de

l'EMETCG soient bien codifiés (23), le traitement de crises non convulsives ainsi que celui de certains tracés d'EEG associés à la récurrence épileptique restent débattus (49,50).

Les différences de répartitions de certaines caractéristiques épileptiques entre les groupes « EEG continu » et « EEG discontinu » étaient potentiellement le reflet de pathologies épileptiques plus difficilement contrôlables majoritairement présentes parmi les patients monitorés avec un EEG continu. Il y avait en effet significativement plus d'EME en lien avec une pathologie évolutive selon la classification de l'ILAE qui est associée à un pronostic défavorable (51,52). Cependant, nous n'avons pas mis de distance entre les deux groupes sur les scores STESS, IGS II et la proportion d'état de mal réfractaire.

Une sédation et une ventilation prolongées aggravent le pronostic et augmentent le risque de complications (8,27,28,53), il semble donc important de mettre en place une stratégie de réduction du temps de sédation et de ventilation tout en assurant un bon contrôle de la maladie épileptique. Notre objectif est de mieux cibler les patients à monitorer par un EEG continu précoce dont l'accès pourra être assuré 24 heures sur 24 via une astreinte. Puisqu'il semblerait qu'une sédation courte et profonde pourrait être tout aussi efficace et sûre dans le traitement de l'EMETCG, l'EEG continu mis en place en urgence permettrait de diminuer le délai avant le début du sevrage des sédations. D'autant plus qu'une sédation de plus 35 heures a été associée à une augmentation des récurrences épileptiques et une aggravation du pronostic neurologique (30).

D'autre part, un monitoring EEG montrant un contrôle de la pathologie épileptique durant les premières heures de surveillance est associé à une nette diminution du risque de récurrence. Une étude évaluant le risque de survenue de crises d'épilepsie chez des patients hospitalisés en unité de soins intensifs a mis en évidence qu'après 2 heures de surveillance sans anomalies à l'EEG le risque de survenue de crises étaient de moins de 5% (54). La durée de sevrage des sédations pourrait être diminuée.

Pour finir, on peut noter que les patients monitorés par un EEG continu avaient une tendance à présenter davantage d'intoxication tabagique, ce qui au vu des données de la littérature a pu retarder l'arrêt des sédations et l'extubation dans ce groupe (55,56). Cependant, après la prise en compte des facteurs confondants, seule la survenue de PAVM était associée à un allongement de la durée de ventilation mécanique ce qui est en concordance avec les données de la littérature (57,58).

Ainsi, bien qu'un monitoring par EEG continu semble intéressant sur de nombreux points pour la prise en charge de l'état de mal épileptique convulsivant généralisé ayant nécessité la mise en place d'une sédation et d'une ventilation mécanique (31,33–40), son utilisation dans notre étude n'a pas permis de mettre en évidence de différence en termes de durée de ventilation mécanique, de durée d'hospitalisation ni de pronostic fonctionnel à 3 mois. Le délai d'installation de l'EEG continu semble être le principal facteur limitant à un sevrage rapide des sédations dans notre étude.

2. Forces et limites de l'étude

A notre connaissance, il s'agit de la première étude évaluant l'impact clinique d'un EEG continu durant le sevrage des sédations chez les patients présentant EMETCG.

Nous avons mené une étude sur une durée de 10 ans permettant d'analyser une grande cohorte, comparable aux études multicentriques ou prospectives présentes dans la littérature (30,33). La prise en charge des patients est restée homogène durant cette période avec une grande majorité (98%) des patients ayant bénéficié d'une sédation par propofol.

De plus nous avons peu de données manquantes et peu de patients perdus de vue lors de notre évaluation pronostique fonctionnelle à 3 mois.

Notre étude présente cependant quelques limites.

Tout d'abord il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique, impliquant la présence de biais et de limites inhérents à ce type d'étude.

Les deux groupes n'étaient pas parfaitement comparables notamment sur les étiologies épileptiques qui sont l'un des facteurs les plus importants concernant le pronostic des EME (7,8). Nous avons mené une analyse multivariée afin de limiter ce biais.

Les causes d'arrêt de levée de sédations n'ont pas été analysées. Le recueil de ces données aurait été à l'origine d'erreurs trop importantes du fait du caractère rétrospectif de notre étude.

De la même manière, le recueil rétrospectif des données concernant la sédation des patients peut être sujet à des erreurs notamment par le défaut de report informatique automatique de la vitesse des seringues auto-pulsées, par des prescriptions effectuées en différé par rapport à l'acte infirmier et par des erreurs de recueil liées à la multiplicité des données.

Devant l'absence de protocole établi, le monitoring EEG n'était pas lu en temps réel au cours des périodes de garde. L'interprétation était donc communiquée en heures

ouvrables. Il existait de plus une possible source d'erreur d'interprétation de la lecture de l'EEG par le médecin réanimateur non formé, impliquant des thérapeutiques inadéquates mises en place notamment en garde. Ce point n'a pas été spécifiquement analysé sur ce travail, du fait de la difficulté de recueillir ces informations sur une cohorte rétrospective.

3. Présentation d'un algorithme décisionnel pour le monitoring par EEG continu

Dans le but d'améliorer la prise en charge des patients hospitalisés en réanimation pour un EMETCG, nous proposons un algorithme afin de mieux cibler les patients pouvant bénéficier d'un monitoring par EEG continu et de pouvoir mettre en place une astreinte afin de diminuer le délai de mise en place de ce monitoring.

Cet algorithme est basé sur les données de la littérature et les différents travaux déjà réalisés au CHU de Lille que nous détaillons ci-dessous.

Un travail réalisé au CHU de Lille a mis en évidence que le risque de récurrence épileptique était principalement lié à l'étiologie de l'EME (59). Une étiologie aiguë d'origine toxique ou métabolique était associée à un meilleur contrôle de l'EME (du fait de la correction rapide du facteur déclenchant). Tandis qu'une étiologie infectieuse ou tumorale était associée à un risque de récurrence épileptique plus importante, l'EEG continu semble particulièrement intéressant pour ces patients.

Il nous paraît important d'obtenir un diagnostic étiologique de l'EME et de discuter, en fonction de celui-ci, de l'indication d'un monitoring par EEG continu. Il ne faut pas de plus oublier que la mise en place d'un EEG continu est ensuite incompatible avec la réalisation d'une IRM encéphalique.

Nous présentons l'algorithme en figure 6 dans ce sens.

La majorité des intubations au cours d'un EME a lieu avant la deuxième ligne de traitement antiépileptique du fait de la mauvaise tolérance respiratoire (60). Une étude réalisée au CHU de Lille ne retrouvait pas d'association entre le caractère réfractaire de l'EME et la nécessité d'une intubation. Seuls le tabagisme et la présentation de l'EME sous forme de crises intermittentes étaient retrouvés comme facteurs prédictifs d'intubation au cours de la prise en charge préhospitalière d'un EME (61). De plus, le caractère réfractaire de l'EME ne semble pas être associé à la récurrence de crises (59). Ainsi dans cet algorithme nous n'avons pas pris en compte le caractère réfractaire ou non de l'EME.

Une étude réalisée sur notre cohorte de patients bénéficiant d'un EEG continu n'a pas retrouvé de facteurs de risques associés à la survenue de « *seizure-like phenomena* » liée à l'utilisation du propofol, nous n'avons donc pas intégré cette indication dans la mise en place précoce de l'EEG continu, ne pouvant pas cibler les patients à risque.

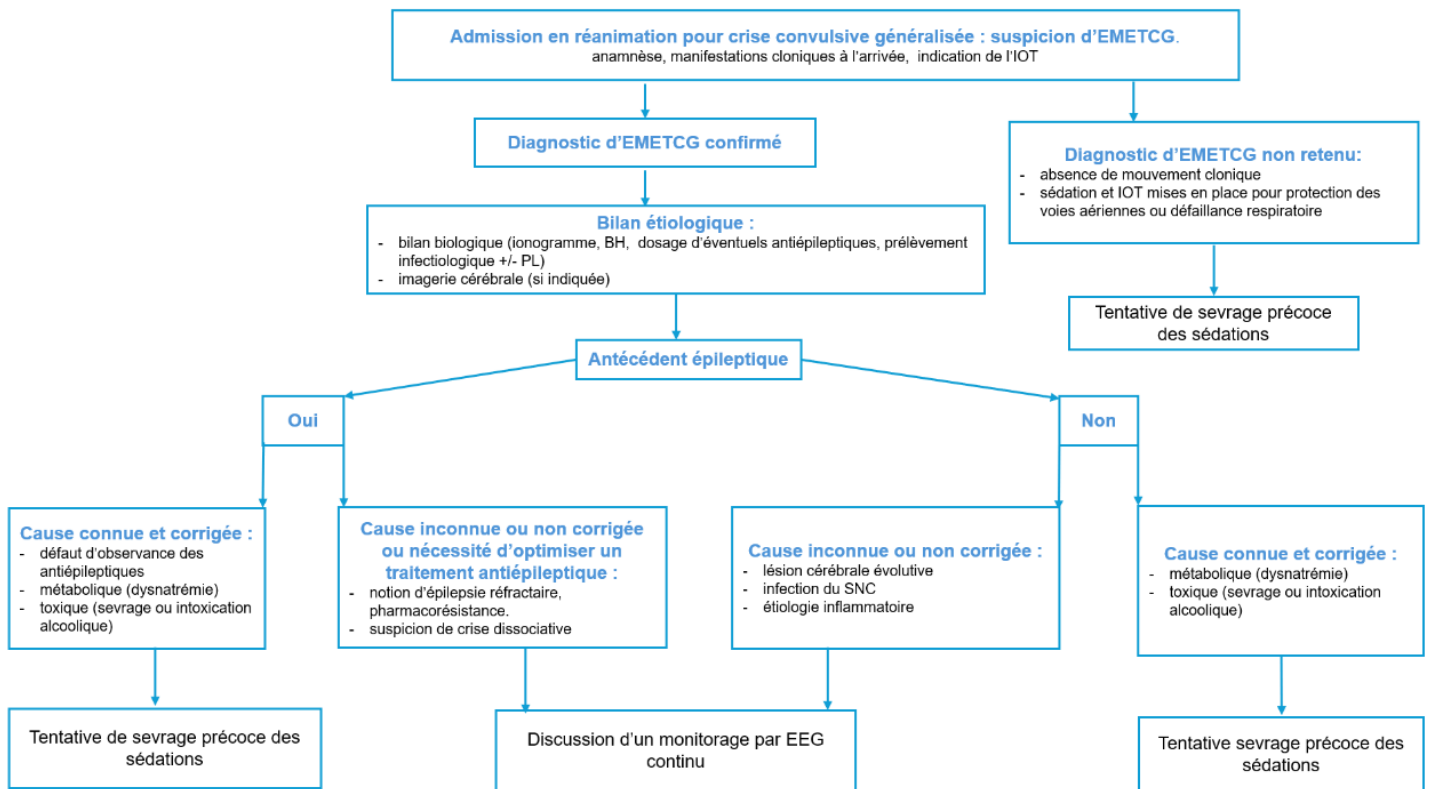


Figure 6: Place de l'EEG continu en phase aiguë d'un EME généralisé intubé au CHU de Lille

Abréviations : EMETCG, état de mal épileptique tonico-clonique généralisé ; IOT, intubation orotrachéale ; BH, bilan hépatique ; PL, ponction lombaire ; SNC, Système nerveux central ; EEG, électroencéphalogramme

Conclusion

Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence que l'utilisation d'un monitoring par un EEG continu dans la prise en charge des états de mal épileptiques tonico-cloniques généralisés diminuait la durée de ventilation mécanique. Une des explications pourrait être le délai de recours à l'EEG continu. Nous proposons donc à la suite de ce travail, un algorithme de mise en place de l'EEG continu en réanimation dont le bénéfice devra être étudié sur une étude prospective.

Tables des illustrations

Figures

Figure 1: Principaux mécanismes responsables de l'entretien de l'activité épileptique, extrait du travail de thèse de M. Dhoisne (13)	5
Figure 2: Cascade physiopathologique neuronale induite par une crise d'épilepsie prolongée induisant un passage vers un état de mal épileptique. Extrait de Betjemann et Lowenstein (11)	6
Figure 3: Principales conséquences systémiques d'une agression cérébrale aiguë, d'après Wijdicks et al (21).....	8
Figure 4: Algorithme de prise en charge de l'état de mal épileptique tonico-clonique généralisé. Extrait des recommandations formalisées d'experts de 2018 (23).....	10
Figure 5: Diagramme de flux	21
Figure 6: Place de l'EEG continu en phase aiguë d'un EME généralisé intubé au CHU de Lille	32

Tableaux

Tableau 1: Définition opérationnelle de l'état de mal épileptique d'après le consensus de la ligue internationale contre l'épilepsie (9).....	3
Tableau 2: Paramètres systémiques à monitorer et à surveiller au cours d'un état de mal épileptique, d'après les recommandations formalisées d'experts de 2018 (23)...	9
Tableau 3: Score STESS, score de gravité d'un état de mal épileptique.....	16
Tableau 4: Échelle modifiée de Rankin (46)	18
Tableau 5: Principales caractéristiques de la cohorte.....	22
Tableau 6: Caractéristiques de prise en charge et analyse univariée des critères de jugements	24

Bibliographie

1. Fisher RS, Boas WVE, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. avr 2005;46(4):470-2.
2. Engel J. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia*. sept 2006;47(9):1558-68.
3. Lv RJ, Wang Q, Cui T, Zhu F, Shao XQ. Status epilepticus-related etiology, incidence and mortality: A meta-analysis. *Epilepsy Research*. oct 2017;136:12-7.
4. Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR). *Neurology*. 12 sept 2000;55(5):693-7.
5. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology*. 1 avr 1996;46(4):1029-35.
6. Vignatelli L, Tonon C, D'Alessandro R, Bologna Group for the Study of Status Epilepticus. Incidence and Short-term Prognosis of Status Epilepticus in Adults in Bologna, Italy: INCIDENCE AND SHORT-TERM PROGNOSIS OF SE. *Epilepsia*. 19 juin 2003;44(7):964-8.
7. Koubeissi M, Alshekhlee A. In-hospital mortality of generalized convulsive status epilepticus: A large US sample. *Neurology*. 28 août 2007;69(9):886-93.
8. Kowalski RG, Ziai WC, Rees RN, Werner JK, Kim G, Goodwin H, et al. Third-line antiepileptic therapy and outcome in status epilepticus: The impact of vasopressor use and prolonged mechanical ventilation*. *Critical Care Medicine*. sept 2012;40(9):2677-84.
9. 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.
10. Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults: Management of status epilepticus in adults. *European Journal of Neurology*. mars 2010;17(3):348-55.
11. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *The Lancet Neurology*. juin 2015;14(6):615-24.
12. 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.
13. Dhoisne M. Evolution qualitative et quantitative de l'EEG lors de la levée de sédation des états de mal épileptiques généralisés convulsifs sédatisés par propofol. 2023.
14. Roopra A, Dingleline R, Hsieh J. Epigenetics and epilepsy. *Epilepsia*. déc 2012;53(s9):2-10.
15. Pichler M, Hocker S. Management of status epilepticus. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 10 août 2023]. p. 131-51. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978044463600300009X>
16. Prisco L, Ganau M, Aurangzeb S, Moswela O, Hallett C, Raby S, 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*. févr 2020;75:153-64.
17. Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *The Lancet Neurology*. mars 2006;5(3):246-56.
18. Sutter R, Dittrich T, Semmlack S, Rüegg S, Marsch S, Kaplan PW. Acute Systemic Complications of Convulsive Status Epilepticus—A Systematic Review: *Critical Care Medicine*. janv 2018;46(1):138-45.
19. Zelano J, Möller F, Dobesberger J, Trinka E, Kumlien E. Infections in status epilepticus: A retrospective 5-year cohort study. *Seizure*. sept 2014;23(8):603-6.

20. Sutter R, Tschudin-Sutter S, Grize L, Fuhr P, Bonten MJM, Widmer AF, et al. Associations between infections and clinical outcome parameters in status epilepticus: A retrospective 5-year cohort study. *Epilepsia*. sept 2012;53(9):1489-97.
21. Wijdicks EFM, Menon DK, Smith M. Ten things you need to know to practice neurological critical care. *Intensive Care Med*. févr 2015;41(2):318-21.
22. Lazaridis C, Rusin CG, Robertson CS. Secondary brain injury: Predicting and preventing insults. *Neuropharmacology*. févr 2019;145:145-52.
23. Outin, H. et al. Recommandations Formalisées d'Experts Prise en charge des états de mal épileptiques en préhospitalier, en structure d'urgence et en réanimation dans les 48 premières heures [Internet]. SRFL; 2018. Disponible sur: https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2018/06/22062018_RFE-Etat-de-mal-%C3%A9pileptique-SRLF-SFMU.pdf
24. Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee, Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, et al. Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. *Neurocrit Care*. août 2012;17(1):3-23.
25. Towne AR, Pellock JM, Ko D, DeLorenzo RJ. Determinants of Mortality in Status Epilepticus. *Epilepsia*. janv 1994;35(1):27-34.
26. Sutter R, Kaplan PW. Can anesthetic treatment worsen outcome in status epilepticus? *Epilepsy & Behavior*. août 2015;49:294-7.
27. Sutter R, Marsch S, Fuhr P, Kaplan PW, Ruegg S. Anesthetic drugs in status epilepticus: Risk or rescue?: A 6-year cohort study. *Neurology*. 25 févr 2014;82(8):656-64.
28. Marchi NA, Novy J, Faouzi M, Stähli C, Burnand B, Rossetti AO. Status Epilepticus: Impact of Therapeutic Coma on Outcome*. *Critical Care Medicine*. mai 2015;43(5):1003-9.
29. Fisch U, Jünger AL, Baumann SM, Semmlack S, De Marchis GM, Hunziker S, et al. Association Between Induced Burst Suppression and Clinical Outcomes in Patients With Refractory Status Epilepticus: A 9-Year Cohort Study. *Neurology*. 9 mai 2023;100(19):e1955-66.
30. Muhlhofer WG, Layfield S, Lowenstein D, Lin CP, Johnson RD, Saini S, et al. Duration of therapeutic coma and outcome of refractory status epilepticus. *Epilepsia*. mai 2019;60(5):921-34.
31. Claassen J, Taccone FS, Horn P, Holtkamp M, Stocchetti N, Oddo M. Recommendations on the use of EEG monitoring in critically ill patients: consensus statement from the neurointensive care section of the ESICM. *Intensive Care Med*. août 2013;39(8):1337-51.
32. Herman ST, Abend NS, Bleck TP, Chapman KE, Drislane FW, Emerson RG, et al. Consensus Statement on Continuous EEG in Critically Ill Adults and Children, Part I: Indications. *Journal of Clinical Neurophysiology*. avr 2015;32(2):87-95.
33. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, Boggs JG, Ko D, DeLorenzo GA, et al. Persistent Nonconvulsive Status Epilepticus After the Control of Convulsive Status Epilepticus. *Epilepsia*. août 1998;39(8):833-40.
34. Navarro V, Engrand N, Gelisse P. Champ 3- place de l'EEG dans l'état de mal épileptique☆. *Réanimation*. janv 2009;18(1):33-43.
35. An J, Jonnalagadda D, Moura V, Purdon PL, Brown EN, Westover MB. Variability in pharmacologically-induced coma for treatment of refractory status epilepticus. *Hahn CD, éditeur. PLoS ONE*. 31 oct 2018;13(10):e0205789.
36. Rodriguez Ruiz A, Vlachy J, Lee JW, Gilmore EJ, Ayer T, Haider HA, et al. Association of Periodic and Rhythmic Electroencephalographic Patterns With Seizures in Critically Ill Patients. *JAMA Neurol*. 1 févr 2017;74(2):181.
37. Mezouar N, Demeret S, Rotge JY, Dupont S, Navarro V. Psychogenic non-epileptic seizure-status in patients admitted to the intensive care unit. *Euro J of Neurology*. août 2021;28(8):2775-9.
38. Walder B, Tramer MR, Seeck M. Seizure-like phenomena and propofol: A systematic review. *Neurology*. 14 mai 2002;58(9):1327-32.

39. Ney JP, Van Der Goes DN, Nuwer MR, Nelson L, Eccher MA. Continuous and routine EEG in intensive care: Utilization and outcomes, United States 2005-2009. *Neurology*. 3 déc 2013;81(23):2002-8.
40. Hill CE, Blank LJ, Thibault D, Davis KA, Dahodwala N, Litt B, et al. Continuous EEG is associated with favorable hospitalization outcomes for critically ill patients. *Neurology*. 1 janv 2019;92(1):e9-18.
41. Rossetti AO, Schindler K, Sutter R, Rüegg S, Zubler F, Novy J, et al. Continuous vs Routine Electroencephalogram in Critically Ill Adults With Altered Consciousness and No Recent Seizure: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 1 oct 2020;77(10):1225.
42. Goyal MK, Chakravarthi S, Modi M, Bhalla A, Lal V. Status epilepticus severity score (STESS): A useful tool to predict outcome of status epilepticus. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. déc 2015;139:96-9.
43. Le Gall JR. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA*. 22 déc 1993;270(24):2957.
44. Marik PE. Aspiration Pneumonitis and Aspiration Pneumonia. *N Engl J Med*. mars 2001;344(9):665-71.
45. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud O, Dauter S, Gibot S, et al. Hospital-acquired pneumonia in ICU. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. févr 2018;37(1):83-98.
46. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, Van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. mai 1988;19(5):604-7.
47. Trudzinski FC, Neetz B, Bornitz F, Müller M, Weis A, Kronsteiner D, et al. Risk Factors for Prolonged Mechanical Ventilation and Weaning Failure: A Systematic Review. *Respiration*. 2022;101(10):959-69.
48. Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med*. mai 2020;46(5):888-906.
49. Rossetti AO, Hirsch LJ, Drislane FW. Nonconvulsive seizures and nonconvulsive status epilepticus in the neuro ICU should or should not be treated aggressively: A debate. *Clinical Neurophysiology Practice*. 2019;4:170-7.
50. Kaplan PW. No, some types of nonconvulsive status epilepticus cause little permanent neurologic sequelae (or: « The cure may be worse than the disease »). *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. déc 2000;30(6):377-82.
51. Hui ACF, Joynt GM, Li H, Wong KS. Status epilepticus in Hong Kong Chinese: aetiology, outcome and predictors of death and morbidity. *Seizure*. oct 2003;12(7):478-82.
52. Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory Status Epilepticus: Effect of Treatment Aggressiveness on Prognosis. *Arch Neurol*. 1 nov 2005;62(11):1698.
53. Baumann SM, Semmlack S, Rybitschka A, Kliem PSC, De Marchis GM, Rüegg S, et al. Prolonged mechanical ventilation in patients with terminated status epilepticus and outcome: An observational cohort study. *Epilepsia*. déc 2021;62(12):3042-57.
54. Westover MB, Shafi MM, Bianchi MT, Moura LMVR, O'Rourke D, Rosenthal ES, et al. The probability of seizures during EEG monitoring in critically ill adults. *Clinical Neurophysiology*. mars 2015;126(3):463-71.
55. Sandiumenge A, Torrado H, Muñoz T, Alonso MÁ, Jiménez MJ, Alonso J, et al. Impact of harmful use of alcohol on the sedation of critical patients on mechanical ventilation: A multicentre prospective, observational study in 8 Spanish intensive care units. *Medicina Intensiva*. mai 2016;40(4):230-7.
56. Ghauri SK, Javaeed A, Mustafa KJ, Khan AS. Predictors of prolonged mechanical ventilation in patients admitted to intensive care units: A systematic review. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2019;13(6):31-8.
57. Papazian L, Bregeon F, Thirion X, Gregoire R, Saux P, Denis JP, et al. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. *Am J Respir Crit Care Med*. juill 1996;154(1):91-7.

58. Semmlack S, Tschudin-Sutter S, Widmer AF, Valença M, Rüegg S, Marsch S, et al. Independent impact of infections on the course and outcome of status epilepticus: a 10-year cohort study. *J Neurol.* juill 2016;263(7):1303-13.
59. 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.
60. Zeidan S, Rohaut B, Outin H, Bolgert F, Houot M, Demoule A, et al. Not all patients with convulsive status epilepticus intubated in pre-hospital settings meet the criteria for refractory status epilepticus. *Seizure.* mai 2021;88:29-35.
61. Mercier A. Prise en charge préhospitalière des états de mal épileptiques convulsivants généralisés et facteurs prédictifs d'intubation sur défaillance respiratoire ou neurologique. Lille; 2021.

AUTEUR : Nom : BOURNISIEN

Prénom : Léo

Date de soutenance : 3 octobre 2024

Titre de la thèse : Le monitoring par EEG continu dans l'état de mal épileptique convulsivant généralisé permet-il de diminuer la durée de ventilation mécanique ?

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Réanimation

DES : Anesthésie – Réanimation - Médecine périopératoire

Mots-clés : état de mal épileptique, électroencéphalogramme continu, ventilation mécanique.

Objectif : Déterminer si la mise en place d'un EEG continu permet de diminuer la durée de ventilation mécanique des états de mal épileptiques tonico-cloniques généralisés (EMETCG). Le critère de jugement principal était la durée de ventilation mécanique. Les critères de jugement secondaires étaient la durée d'hospitalisation, le pronostic fonctionnel à 3 mois.

Méthode : Étude rétrospective monocentrique dans le service de médecine intensive-réanimation du CHU de Lille entre janvier 2013 et mars 2023. Inclusion des patients de plus de 18 ans, présentant un EMETCG ayant nécessité la mise en place d'une ventilation mécanique. Comparaison des deux groupes (monitorage par EEG continu versus EEG discontinu). Analyse multivariée sur la durée de ventilation mécanique et détermination du devenir (complications en réanimation, pronostic fonctionnel à 3 mois).

Résultats : La population étudiée était constituée de 192 patients, 48 patients (25%) ont bénéficié d'un EEG continu et 144 patients (75%) ont été pris en charge par un EEG discontinu. Le délai de mise en place de l'EEG continu était en moyenne de 32 (28) heures. Les groupes étaient similaires dans les caractéristiques démographiques. Le groupe « EEG discontinu » présentait plus de patients épileptiques connus ($p = 0,02$) et d'EME d'origine aiguë ($p < 0,01$). Il y avait autant d'états de mal réfractaires ($p = 0,44$) dans chaque groupe, sans différence sur le score STESS ($p = 0,74$). On notait plus de bithérapies propofol midazolam dans le groupe monitoré ($p < 0,001$). On notait une tendance vers une ventilation mécanique plus longue dans le groupe monitoré ($p = 0,05$), qui disparaissait après ajustement avec de possibles confondants ($p = 0,50$). Dans notre modèle multivarié, seule la survenue d'une PAVM était associée à une durée de ventilation mécanique plus longue ($p < 0,001$). Il n'y avait pas de différence sur le pronostic fonctionnel à 3 mois ($p = 0,23$).

Conclusion : Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence que l'utilisation d'un monitoring par EEG continu dans la prise en charge des EMETCG diminuait la durée de ventilation mécanique. Une des explications pourrait être le délai d'installation de l'EEG continu. Nous proposons un algorithme décisionnel de mise en place de l'EEG continu pour optimiser la prise en charge des EMETCG.

Composition du Jury :

Président : Professeur Benoît TAVERNIER

Asseseurs : Professeur Philippe DERAMBURE, Docteur Natalie DE SA, Docteur Nicolas DOGNON

Directeur de thèse : Docteur Romain TORTUYAUX