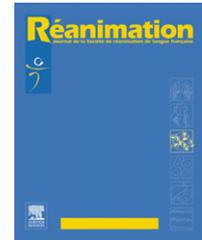




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



RAPPORTS D'EXPERTS

Champ 8 – Traitement pharmacologique de l'état de mal épileptique réfractaire[☆]

Pharmacological treatment of refractory status epilepticus

A.O. Rossetti^{a,*}, F. Santoli^c

^a Service de neurologie, CHUV, université de Lausanne, Suisse

^b CHUV-BH07, CH-1011 Lausanne, Suisse

^c Service de réanimation, hôpital André-Grégoire, Montreuil, France

Disponible sur Internet le 9 octobre 2008

MOTS CLÉS

État de mal épileptique réfractaire ;
Traitement ;
Anesthésie générale ;
Thiopental ;
Propofol ;
Midazolam

KEYWORDS

Refractory status epilepticus ;
Treatment ;
General anesthesia ;
Thiopental ;

Résumé Le traitement de l'état de mal épileptique (EME) réfractaire aux benzodiazépines et à d'autres antiépileptiques repose sur l'utilisation de médicaments induisant un coma pharmacologique, tels que le thiopental, le propofol, ou le midazolam. Ces substances présentent des caractéristiques pharmacodynamiques et surtout pharmacocinétiques assez différentes, mais n'ont pas bénéficié d'une comparaison directe prospective. Leur utilisation est clairement conseillée lors d'EME généralisés convulsifs, alors que l'approche lors d'EME partiel-complexes ou d'absence est souvent moins radicale au vu du pronostic plus bénin de ces dernières conditions. L'aspect le plus important ne paraît donc pas être relatif au médicament spécifique utilisé, mais plutôt à la pose de bonnes indications et dosages. Il est conseillé de cibler un tracé électroencéphalographique de *burst-suppression* pendant au moins 24 heures, avant de réduire progressivement le dosage sous contrôle EEG. Lors de l'échec de cette approche, l'utilisation d'autres substances, y compris des anesthésiques volatiles, a été rapportée.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Status epilepticus (SE) refractory to benzodiazepines and other antiepileptic agents is managed with intravenous anesthetic compounds such as thiopental, propofol, or midazolam. These drugs display quite different pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, but have not been prospectively compared to date. Their use is clearly advocated for the treatment of generalized convulsive SE, whereas partial-complex, or absence SE are generally managed less aggressively, in consideration of the better prognosis of the latter. The most important aspect seems to be related to the correct use of these anesthetics in the right context, rather than the choice of one specific compound.

[☆] Conférence formalisée d'experts : état de mal épileptique.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : andrea.rossetti@chuv.ch (A.O. Rossetti).

Propofol;
Midazolam

An electroencephalographic burst-suppression should be targeted for about 24 hours, before progressive weaning of the dosage under EEG monitoring. If this approach proves unsuccessful, the use of other drugs, including inhalational anesthetics, has been described.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Définition et épidémiologie

L'état de mal réfractaire (EMR) est défini généralement comme un état de mal épileptique (EME) résistant aux médicaments antiépileptiques (MAE) de première ligne (benzodiazépines) et seconde ligne (phénytoïne, phénobarbital, ou valproate). Certains auteurs y adjoignent une notion de temps – en moyenne 60 minutes – de crises non contrôlées cliniquement ou électriquement [1–6], mais la majorité ne pose l'accent que sur l'échec face à deux ou trois MAE [7–12].

L'épidémiologie de l'EMR est extrêmement mal estimée ; on ne dispose d'aucune étude de population. Selon trois séries hospitalières rétrospectives récentes, cette entité se développerait chez 31 à 44% de patients souffrant d'EME, entraînant une mortalité entre 16 et 23% [3,11,13,14]. Ces chiffres sont passablement hétérogènes du fait de la définition choisie : lorsque l'application d'un anesthésique est nécessaire, 44% des patients sont considérés dans une étude [11], alors que d'autres auteurs retiennent un EMR dans tous les cas de résistance à deux MAE : la série allemande montre que 43% des malades n'ont pas répondu à deux MAE et que dans la moitié de cas un anesthésique s'est rendu nécessaire (22% du total) [13,14]. Les données de la série new yorkaise décrivent une résistance aux deux premiers MAE dans 31% des épisodes, alors que le pourcentage ayant nécessité l'induction d'un coma médicamenteux n'est pas claire [3]. Aussi, la possibilité d'un biais de sélection dans les approches rétrospectives, augmentant potentiellement ces valeurs, doit être envisagée, d'autant plus qu'une étude observationnelle prospective monocentrique montre que seulement neuf patients sur 55 (16%) avec EME étaient résistants à deux MAE, dont cinq (9% du total) ont nécessité un coma médicamenteux [15]. En dépit de cet impact clinique non négligeable, très peu d'études se sont penchées sur le traitement de l'EMR : en particulier, il est intéressant de relever que les trois essais cliniques majeurs conduits dans le contexte d'EME chez les adultes se sont focalisés uniquement au traitement de première ligne [15–18].

Rappel pathophysiologique

Il est admis que l'EME, en particulier dans la forme généralisée convulsive, devient d'autant plus résistant au traitement qu'il se prolonge dans le temps [19,20]. De ce fait, l'induction d'un coma médicamenteux avec des médicaments anesthésiques est envisagée lors de la résistance aux premières lignes de traitement [10]. Les substances les plus utilisées à ce sujet sont les barbituriques, le propofol et le midazolam. La résistance au traitement pharmacologique peut être la conséquence d'une inefficacité progressive de l'inhibition par le système GABA. Différents mécanismes ont été évoqués pour expliquer cette particularité : une sous-régulation des récepteurs (avec invagination dans la

cellule), un changement allostérique ou bien une modification du milieu ionique induisant un rôle excitateur du récepteur [21]. Cela se superpose à une activation des récepteurs du glutamate *N*-methy-d-aspartate (NMDA), qui sont normalement bloqués par des ions magnésium. En effet, c'est seulement après la dépolarisation du milieu cellulaire par le biais d'une activation d'autres canaux excitateurs glutamatergiques appelés « non-NMDA », tels que l' α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionate (AMPA) ou le kainate, que les canaux NMDA libèrent du magnésium permettant l'influx de calcium dans la cellule et conduisant à la mise en route d'un cercle vicieux excitotoxique [19,22]. Dans ce contexte, il est intéressant de relever que des antagonistes purs NMDA peuvent induire une souffrance neuronale ; de ce fait, la combinaison avec une composante agoniste GABA est recommandée [23].

Rappel pharmacologique

L'agent optimal pour aborder l'EMR devrait donc disposer d'une activité GABA_A agoniste et NMDA antagoniste, avoir une action rapide, avec une courte demi-vie et un rapport risque/bénéfice favorable (en d'autres termes, une bonne marge thérapeutique). Les caractéristiques pharmacologiques des barbituriques, du propofol et du midazolam sont résumées dans le [Tableau 1](#).

Les barbituriques tels que le thiopental en Europe, ou un de ses métabolites actifs (le pentobarbital) en Amérique du Nord, présentent une longue demi-vie d'élimination après administration continue [24,25]. Il y a également une considérable tendance à l'accumulation dans les tissus graisseux qui peut prolonger le besoin de ventilation mécanique. Lors de l'induction, en effet, on observe à l'EEG une réversibilité rapide de la « suppression » du tracé, requérant donc l'administration de plusieurs bolus afin d'atteindre une action stable et continue. Un dosage quotidien des taux sériques afin de limiter cet effet a été proposé surtout si son emploi est supérieur à 72 heures [4], même si la longue demi-vie d'élimination rend problématique toute adaptation thérapeutique. L'action principale est GABA_A-agoniste, avec une possible influence additionnelle modulatrice sur les canaux calciques [26]. Les deux agents présentent un antagonisme NMDA *in vitro* [27,28]. Par ailleurs, il a été postulé, toujours *in vitro*, que les barbituriques peuvent avoir une action immuno-inhibitrice [29]. Des effets hypotenseurs ont été décrits pour tous les anesthésiques utilisés couramment dans l'EMR [30] ; la question d'une moindre action hypotensive du pentobarbital par rapport au thiopental [31] reste disputée.

Le propofol a une demi-vie courte [32], qui permet une titration et un sevrage rapide, avec une tendance modeste à l'accumulation. En revanche, il peut induire une tachyphylaxie [33], même si cet effet est probablement moins important qu'avec le midazolam. Le propofol agit principa-

Tableau 1 Caractéristiques pharmacologiques des anesthésiques utilisés dans l'état de mal réfractaire.

	Barbituriques	Propofol	Midazolam
	Avant 1960 ^a	Fin 1980 ^a	Début 1990 ^a
Mécanisme d'action			
GABA _A -agoniste	+++	+++	+++
NMDA antagoniste	+	(+)	
Modulation canaux Ca	(+)	(+)	
Modulation canaux Na		(+)	
Demi-vie d'élimination après administration prolongée	THP : 14–36 h PTB : 15–22 h	1–2 h	6–50 h
Tendance à l'accumulation	+++	(+)	++
Tachyphylaxie		+	+++
Hypotension	+++	+++	+
Autres effets indésirables	Inhibition immunologique	« Syndrome de perfusion »	
Administration [8,10,12,41,65,67]			
Dose de charge	THP : 2–7 mg/kg PTB : 5–15 mg/kg	2 mg/kg	0,1–0,3 mg/kg
Dose d'entretien	THP : 3–5 mg/kg h PTB : 1–5 mg/kg h	2–10 mg/kg h	0,05–0,6 mg/kg h
Notes	Temps de sevrage long	Limité à 48 h, combiner avec BDZ	Tachyphylaxie importante

THP : thiopental ; PTB : pentobarbital ; BDZ : benzodiazépines.

^a Utilisés depuis.

lement comme agoniste GABA_A ; la modulation de canaux calciques et sodiques est par ailleurs également discutée [34], de même que son effet controversé sur les récepteurs du glutamate de type NMDA [28,35]. Comme les barbituriques, le propofol réduit la pression intracrânienne et le métabolisme du cerveau [23,34]. De plus, il présente probablement des propriétés bronchodilatatrices et anti-inflammatoires [34]. Au niveau de la tolérance, le syndrome de perfusion au propofol (*propofol infusion syndrome* ou PRIS) représente une complication sérieuse et potentiellement fatale. Il associe une défaillance cardiocirculatoire, une acidose lactique, une hypertriglycéridémie et une rhabdomyolyse. Le PRIS a été initialement décrit surtout chez les jeunes enfants [36] où une dysfonction du métabolisme mitochondrial est discutée en analogie avec le syndrome de Reye et chez les adultes traumatisés crâniens [37] ; il a été rapporté très rarement, à ce jour, parmi les sujets ayant reçu un traitement dans le cadre d'un EMR [38,39]. Un dosage périodique des lactates, des triglycérides et des créatininases (CK) devrait permettre de dépister à temps le PRIS et d'arrêter, en conséquence, l'administration du propofol [38]. Du moment que la dose totale de propofol paraît jouer un rôle important dans le déclenchement du PRIS, on recommande de ne pas dépasser le débit de 5 mg/kg par heure en cas d'administration au-delà des 48 heures [37,38]. Il faut relever, dans ce contexte, qu'il existe également un cas rapporté de « syndrome de perfusion » au thiopental [40]. L'association d'une perfusion de benzodiazépines paraît diminuer le taux de propofol nécessaire pour atteindre les objectifs thérapeutiques en réduisant donc les risques de complications liées à son utilisation [41,42]. La notion d'induction de crises convulsives par le propofol, décrite parfois dans la littérature, est très vraisemblable-

ment la conséquence d'une interprétation incorrecte de mouvements anormaux résultants de l'action sous-corticale du médicament (dopaminergique et glycine-antagoniste) [41,43].

Le midazolam est une benzodiazépine qui présente une demi-vie extrêmement variable après administration prolongée [44] et qui induit une tachyphylaxie importante dans les 24 à 48 heures [45]. Les benzodiazépines sont des GABA_A-agonistes sans action notable sur les récepteurs NMDA. L'effet hypotenseur pourrait être moins important comparé aux barbituriques et au propofol, même si lors d'administration prolongée à haut dosage on observe fréquemment des chutes tensionnelles.

Études cliniques

À ce jour, aucun essai prospectif dans le cadre de l'EMR nécessitant l'induction d'un coma médicamenteux n'a été publié ; une seule étude est en cours (NCT00265616). Avant l'administration d'un anesthésique, il apparaît que l'utilisation en série de MAE « classiques », après un ou deux échecs chez le même sujet, ne permet pas d'améliorer le pronostic de façon notable ; au contraire, cela pourrait mener à une perte de temps critique : l'étude des Vétérans a en effet montré que lors d'un EME convulsif généralisé, le premier MAE a un taux de succès de 56 %, le deuxième de 7 % et le troisième de 2,3 %, les valeurs correspondantes pour l'EME convulsif généralisé larvé (EME « subtil ») sont de 15, 3 et 4,5 % [20].

La grande majorité des études sur le traitement de l'EMR publiées ces dix dernières années se résume à des séries de patients qui ont reçu un unique agent inducteur du coma.

Tableau 2 Résumé des données récentes sur les barbituriques, le propofol et le midazolam dans le traitement de l'état de mal réfractaire.

	Barbituriques	Propofol	Midazolam
Mortalité à court terme dans 7 études récentes [33,41,45–49]	20–55 %	26–88 %	17–69 %
Méta-analyse [30]			
Mortalité	48 %	52 %	46 %
Échec thérapeutique aigu (6 premières heures de traitement)	8 %	27 %	20 %
Crises persistantes (pendant l'administration)	12 %	15 %	51 %
Crises de sevrage (< 48 h après arrêt)	43 %	46 %	63 %
Hypotension nécessitant des agents vasopresseurs	77 %	42 %	30 %

Cet aspect ne correspond pas à la pratique quotidienne dans laquelle les traitements sont souvent combinés [11]. Si l'on considère les barbituriques, la mortalité a été rapportée à deux sur dix (20 %, [46]), quatre sur huit (50 %, [47]) et 22 sur 40 (55 %, [48]). Pour le propofol, les proportions correspondantes sont de sept sur 27 (26 %, [41]), cinq sur dix (50 %, [33]), huit sur 14 (57 %, [49]) et sept sur huit (88 %, [47]). Parmi les malades traités avec le midazolam, la mortalité oscille entre un et six (17 %, [49]) et 20 sur 29 (69 %, [45]). Une méta-analyse [30] n'a pas mis en évidence de différence significative entre ces trois classes de substances au niveau de la mortalité ; des variations, parfois notables, ont cependant été décrites en ce qui concerne la tolérance et l'efficacité à court terme (Tableau 2). Du moment que le monitoring du traitement, et donc les dosages correspondants, était extrêmement inhomogène et que les étiologies, en particulier l'anoxie cérébrale, présentaient une distribution bien asymétrique parmi les groupes de traitement, il faut interpréter ces données avec une très grande réserve ; cela est également illustré par la grande variabilité des données concernant la mortalité parmi les études souches (Tableau 2).

Il existe des EME «super-réfractaires» ou malins qui résistent donc à un premier anesthésique. Souvent, mais pas toujours, il s'agit de patients souffrant d'une encéphalite [13] ; l'étiologie de l'EME est vraisemblablement responsable de sa résistance au traitement. La reprise de l'anesthésique utilisé précédemment est envisageable ou bien le changement pour un des trois autres anesthésiques discutés ci-dessus. Dans ces cas, en général, tant que les examens complémentaires (en particulier neuro-radiologiques) ne montrent pas une atteinte irréversible du parenchyme cérébral, il ne faut pas se décourager même après plusieurs semaines [50] ; certains malades peuvent, en effet, sortir plus ou moins spontanément de l'EME après une période prolongée ; il s'agit donc d'essayer d'empêcher des crises épileptiques prolongées jusqu'au bon moment. D'autres options sont utilisées parfois (quoique rarement [51]) dans ces situations. La kétamine est un antagoniste NMDA qui a un profil très favorable sur le versant de la dépression cardiocirculatoire, même si les risques potentiels d'hypertension intracrânienne ou de toxicité neuronale [52] doivent être considérés. Des doses de charge de 2 mg/kg suivies par une perfusion jusqu'à 7,5 mg/kg par heure sont rapportées [53] ; il paraît opportun y associer une médication GABA-agoniste (benzodiazépines) [23]. Des anesthésiques inhalés tels que l'isoflurane ou le desflurane, sont également utilisés à une concentration de 1,2 à 5 % [54].

Lidocaïne, paraldéhyde ou étomidate sont aussi discutés dans ce contexte [55]. Enfin, des MAE de nouvelle génération ont été rapportés pour avoir un effet dans les EMR, probablement en raison de leur mécanisme d'action particulier : le topiramate [56], outre l'action modulant les canaux calciques et sodiques ainsi que les récepteurs GABA et la carboanhydrase, exerce également une inhibition sur les canaux AMPA ; le lévétiracétam [57–59], quant à lui, module probablement les vésicules synaptiques. Des alternatives plus anecdotiques telles que traitement avec corticostéroïdes, immunoglobulines ou plasmaphérese, magnésium, hypothermie, stimulation magnétique transcrânienne, stimulation vagale [60] ainsi que vérapamil [61] ont également été décrites.

Une analyse rétrospective, qui a considéré les combinaisons possibles au niveau de l'administration des agents pharmacologiques, n'a pas permis de montrer une différence notable concernant le pronostic parmi les différentes substances, utilisées seules ou bien en association [11]. Il y a également une incertitude considérable quant au degré de «suppression» électroencéphalographique qui doit être visé : il n'y a pas d'évidence pour favoriser la simple élimination des altérations épileptiformes à l'EEG plutôt que le classique tracé de bouffées-suppressions (*burst-suppression*) ou la suppression complète de l'activité électrique cérébrale [11,62]. La durée optimale du traitement reste également indéterminée à ce stade, de même que la cinétique de décroissance des traitements anesthésiques.

Recommandations pour la pratique clinique

Des études observationnelles récentes aux États-Unis [63] et en Europe [64] montrent que les barbituriques représentent la classe la plus fréquemment utilisée par les cliniciens lors d'un EMR, suivis par le propofol et le midazolam. Cependant, les préférences pharmacologiques et les stratégies thérapeutiques paraissent plutôt inhomogènes. La même constatation s'applique aux recommandations d'experts publiées récemment : on mentionne, d'une part, le midazolam ou le propofol titrés en vue d'éliminer l'activité épileptiforme sur l'EEG pendant une durée de 12 à 24 heures [10], d'autre part, le propofol ou les barbituriques administrés jusqu'à l'obtention de bouffées-suppressions pendant 12 heures au moins [12] ou encore le propofol, les barbituriques ou le midazolam pour obtenir soit des *burst-suppressions* soit l'absence de crise électroencépha-

lographiques pendant au moins 24 heures [8,9]. Même les protocoles de consensus nationaux européens récents sont bien peu uniformes. En Suisse, le midazolam représente le premier choix, suivi par le propofol, puis le thiopental, avec pour objectif une *burst-suppression* pendant 48 heures [65]. En Belgique, le propofol, le thiopental ou bien le midazolam sont recommandés, sans aucune spécification par rapport à la durée du traitement ou le tracé EEG souhaité [66]. Le consensus italien privilégie les barbituriques ou le propofol au midazolam, pour atteindre une *burst-suppression* durant 24 à 48 heures [67]. Il n'y a pas de recommandation par rapport au sevrage des agents anesthésiques ; il paraît logique, cependant, de l'aborder de façon progressive sur 12 à 48 heures. Un synopsis des paramètres d'administration utilisés en pratique clinique est donné dans le **Tableau 1**.

Le futur

Les barbituriques, le propofol ou le midazolam représentent des alternatives valables pour le traitement de l'EMR ; cependant, il y a une carence substantielle d'information contrôlée et comparative de bon niveau scientifique. Une telle approche agressive peut induire des complications médicales liées au séjour prolongé en unité de soins intensifs (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, neuropathie, myopathie...) ainsi qu'à l'utilisation de la ventilation mécanique (pneumonie nosocomiale, lésions trachéales...). Il n'est pas clair si cette stratégie est justifiée dans toutes les formes d'EMR ou seulement lors d'EME généralisé convulsif ou EME larvé [19,68–72] ; le traitement des anoxies cérébrales, dont l'interprétation nosologique du tracé électrique peut être ardue, reste très controversé. De plus, les incertitudes par rapport à la cible optimale du traitement au niveau électroencéphalographique et la longueur du coma médicamenteux, persistent. Ces aspects doivent être investigués par des études prospectives bien dessinées.

Il est primordial, premièrement, d'associer le traitement pharmacologique discuté ci-dessus à des MAE, souvent administrés par voie intraveineuse, afin d'assurer, après le sevrage des anesthésiques, une couverture antiépileptique efficace et, deuxièmement, d'essayer de traiter l'étiologie de l'EME car souvent les traitements antiépileptiques ne sont que « symptomatiques ». De plus, il faut constamment veiller à ne pas « sur-traiter » des sujets, dont les données cliniques et électroencéphalographiques peuvent mimer un EME telles que des encéphalopathies toxiques ou métaboliques ou des manifestations psychogènes [73].

Du moment que, selon les données actuellement disponibles, les facteurs indépendants de pronostic de l'EME tels que l'étiologie, l'âge, l'étendue de la perturbation de l'état de conscience paraissent déterminer davantage le destin du malade souffrant d'EMR que le type traitement administré [11,73,74], il semble judicieux, jusqu'à l'identification d'un agent *gold-standard*, que la meilleure stratégie, à ce stade, soit encore celle de Galien : *primum non nocere*.

Références

- [1] Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence : prise en charge de l'état de mal épileptique. Société de réanimation de langue française. *Reanim Urg* 1995;4:387–96.
- [2] Bleck TP. Refractory status epilepticus. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:117–20.
- [3] Mayer SA, et al. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol* 2002;59(2):205–10.
- [4] Outin H, et al. Management of adult refractory convulsive status epilepticus in the intensive care unit. *Rev Neurol (Paris)* 2002;158:1059–68.
- [5] Treiman D. Effective treatment for status epilepticus. In: Schmidt D, Schachter S, editors. *Epilepsy problem solving in clinical practice*. London, UK: Martin Dunitz; 2000. p. 253–65.
- [6] Wijdicks EFM. Status epilepticus. In: Wijdicks EFM, editor. *The clinical practice of critical care neurology*. New York, NY: Oxford University Press; 2003. p. 389–402.
- [7] Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's working group on status epilepticus. *JAMA* 1993;270:854–9.
- [8] Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol* 2006;5:246–56.
- [9] Holtkamp M. The anaesthetic and intensive care of status epilepticus. *Curr Opin Neurol* 2007;20:188–93.
- [10] Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med* 1998;338:970–6.
- [11] Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus: effect of treatment aggressiveness on prognosis. *Arch Neurol* 2005;62:1698–702.
- [12] Shorvon S. The management of status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:1122–7.
- [13] Holtkamp M, et al. A "malignant" variant of status epilepticus. *Arch Neurol* 2005;62:1428–31.
- [14] Holtkamp M, et al. Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:534–9.
- [15] Rossetti AO. Personal observation.
- [16] Alldredge BK, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001;345:631–7.
- [17] Leppik IE, et al. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. *JAMA* 1983;249:1452–4.
- [18] Treiman DM, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans affairs status epilepticus cooperative study group. *N Engl J Med* 1998;339:792–8.
- [19] Fountain NB, Lothman EW. Pathophysiology of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1995;12:326–42.
- [20] Treiman D, Walton N, Collins J. Treatment of status epilepticus if first drug fails. *Epilepsia* 1999;40:243.
- [21] Hope O, Blumenfeld H. Cellular physiology of status epilepticus. In: Drislane FW, editor. *Status epilepticus. A clinical perspective*. Totowa, NJ: Humana press; 2005. p. 159–80.
- [22] Borris DJ, Bertram EH, Kapur J. Ketamine controls prolonged status epilepticus. *Epilepsy Res* 2000;42:117–22.
- [23] Jevtovic-Todorovic V, et al. Propofol and sodium thiopental protect against MK-801-induced neuronal necrosis in the posterior cingulate/retrosplenial cortex. *Brain Res* 2001;913:185–9.
- [24] Bayliff CD, Schwartz ML, Hardy BG. Pharmacokinetics of high-dose pentobarbital in severe head trauma. *Clin Pharmacol Ther* 1985;38:457–61.
- [25] Cordato DJ, et al. Pharmacokinetics of thiopental enantiomers during and following prolonged high-dose therapy. *Anesthesiology* 1999;91:1693–702.
- [26] Rogawski MA, Loscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:553–64.
- [27] Charlesworth P, Jacobson I, Richards CD. Pentobarbitone modulation of NMDA receptors in neurones isolated from the rat olfactory brain. *Br J Pharmacol* 1995;116:3005–13.
- [28] Zhan RZ, et al. Intravenous anesthetics differentially reduce neurotransmission damage caused by oxygen-glucose depriva-

- tion in rat hippocampal slices in correlation with N-methyl-D-aspartate receptor inhibition. *Crit Care Med* 2001;29:808–13.
- [29] Kress HG, Segmuller R. Intravenous anesthetics and human neutrophil granulocyte motility in vitro. *Anaesthesist* 1987;36:356–61.
- [30] Claassen J, et al. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 2002;43:146–53.
- [31] Van Ness PC. Pentobarbital and EEG burst suppression in treatment of status epilepticus refractory to benzodiazepines and phenytoin. *Epilepsia* 1990;31:61–7.
- [32] Wessen A, et al. Clinical pharmacokinetics of propofol given as a constant-rate infusion and in combination with epidural blockade. *J Clin Anesth* 1994;6:193–8.
- [33] Parviainen I, et al. Propofol in the treatment of refractory status epilepticus. *Intensive Care Med* 2006;32:1075–9.
- [34] Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Curr Pharm Des* 2004;10:3639–49.
- [35] Orser BA, et al. Inhibition by propofol (2,6 di-isopropylphenol) of the N-methyl-D-aspartate subtype of glutamate receptor in cultured hippocampal neurones. *Br J Pharmacol* 1995;116:1761–8.
- [36] Parke TJ, et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ* 1992;305:613–6.
- [37] Cremer OL, et al. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet* 2001;357:117–8.
- [38] Vasile B, et al. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med* 2003;29:1417–25.
- [39] Zarovnya EL, Jobst BC, Harris BT. Propofol-associated fatal myocardial failure and rhabdomyolysis in an adult with status epilepticus. *Epilepsia* 2007;48:1002–6.
- [40] Enting D, et al. Total suppression of cerebral activity by thiopental mimicking propofol infusion syndrome: a fatal common pathway? *Anesth Analg* 2005;100:1864–5, author reply 1865.
- [41] Rossetti AO, et al. Propofol treatment of refractory status epilepticus: a study of 31 episodes. *Epilepsia* 2004;45:757–63.
- [42] Wilder-Smith OH, et al. Midazolam premedication reduces propofol dose requirements for multiple anesthetic endpoints. *Can J Anaesth* 2001;48:439–45.
- [43] Walder B, Tramer MR, Seecik M. Seizure-like phenomena and propofol: a systematic review. *Neurology* 2002;58:1327–32.
- [44] Naritoku DK, Sinha S. Prolongation of midazolam half-life after sustained infusion for status epilepticus. *Neurology* 2000;54:1366–8.
- [45] Claassen J, et al. Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 2001;57:1036–42.
- [46] Parviainen I, et al. High-dose thiopental in the treatment of refractory status epilepticus in intensive care unit. *Neurology* 2002;59:1249–51.
- [47] Stecker MM, et al. Treatment of refractory status epilepticus with propofol: clinical and pharmacokinetic findings. *Epilepsia* 1998;39:18–26.
- [48] Krishnamurthy KB, Drislane FW. Relapse and survival after barbiturate anesthetic treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 1996;37:863–7.
- [49] Prasad A, et al. Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2001;42:380–6.
- [50] Milligan TA, Bromfield EB. Severely refractory status epilepticus: etiologies and outcomes. *Neurology* 2007;68:A379.
- [51] Lowenstein DH. The management of refractory status epilepticus: an update. *Epilepsia* 2006;47:35–40.
- [52] Ubogu EE, et al. Ketamine for refractory status epilepticus: a case of possible ketamine-induced neurotoxicity. *Epilepsy Behav* 2003;4:70–5.
- [53] Sheth RD, Gidal BE. Refractory status epilepticus: response to ketamine. *Neurology* 1998;51:1765–6.
- [54] Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB. Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Arch Neurol* 2004;61:1254–9.
- [55] Ruegg SJ, Dichter MA. Diagnosis and treatment of nonconvulsive status epilepticus in an intensive care unit setting. *Curr Treat Options Neurol* 2003;5:93–110.
- [56] Towne AR, et al. The use of topiramate in refractory status epilepticus. *Neurology* 2003;60:332–4.
- [57] Rossetti AO, Bromfield EB. Determinants of success in the use of oral levetiracetam in status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2006;8:651–4.
- [58] Knake S, et al. Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:588–9.
- [59] Ruegg S, et al. Intravenous levetiracetam: treatment experience with the first 50 critically ill patients. *Epilepsy Behav* 2008;12:477–80.
- [60] Robakis TK, Hirsch LJ. Literature review, case report, and expert discussion of prolonged refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 2006;4:35–46.
- [61] Iannetti P, Spalice A, Parisi P. Calcium-channel blocker verapamil administration in prolonged and refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2005;46:967–9.
- [62] Krishnamurthy KB, Drislane FW. Depth of EEG suppression and outcome in barbiturate anesthetic treatment for refractory status epilepticus. *Epilepsia* 1999;40:759–62.
- [63] Claassen J, Hirsch LJ, Mayer SA. Treatment of status epilepticus: a survey of neurologists. *J Neurol Sci* 2003;211:37–41.
- [64] Holtkamp M, et al. The management of refractory generalised convulsive and complex partial status epilepticus in three European countries: a survey among epileptologists and critical care neurologists. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1095–9.
- [65] Leppert D, Stöckli HR, FP. Directives pour le traitement de l'état de mal épileptique. *Schweizerische Aerztezeitung*, 2005;86. www.saez.ch/status_epilepticus.f.pdf [consulté le 3 mars 2008].
- [66] van Rijckevorsel K, et al. Standards of care for non-convulsive status epilepticus: Belgian consensus recommendations. *Acta Neurol Belg* 2006;106:117–24.
- [67] Minicucci F, et al. Treatment of status epilepticus in adults: guidelines of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:9–15.
- [68] Aminoff MJ. Do nonconvulsive seizures damage the brain? No. *Arch Neurol* 1998;55:119–20.
- [69] Drislane FW. Evidence against permanent neurologic damage from nonconvulsive status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1999;16:323–31, discussion 353.
- [70] Jordan KG, Hirsch LJ. In nonconvulsive status epilepticus (NCSE), treat to burst-suppression: pro and con. *Epilepsia* 2006;47:41–5.
- [71] Kaplan PW. No, some types of nonconvulsive status epilepticus cause little permanent neurologic sequelae (or: "the cure may be worse than the disease"). *Neurophysiol Clin* 2000;30:377–82.
- [72] Young GB, Jordan KG. Do nonconvulsive seizures damage the brain? Yes. *Arch Neurol* 1998;55:117–9.
- [73] Holtkamp M, et al. Diagnosis of psychogenic nonepileptic status epilepticus in the emergency setting. *Neurology* 2006;66:1727–9.
- [74] Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. A clinical score for prognosis of status epilepticus in adults. *Neurology* 2006;66:1736–8.