

# Etat de mal épileptique et cancer

*J. Devriendt*

chu **b**rugmann

# Plan

- Cas clinique
- Définition
- Etiologies
- Traitement

# Plan

- Cas clinique
- Définition
- Etiologies
- Traitement

# Cas Clinique

- **M. Hélène**
- **DN 08/1942**
- **DA 06/2009**
- **Etat de mal épileptique**

# Cas Clinique

- **Antécédents: HTA, Hypercholestérolémie, Raynaud**
- **Mode de vie: tabagisme, éthyliste**
- **Affection actuelle: Crises d'épilepsie répétées, mouvements cloniques hémicorps droit, secondairement généralisées**

# Cas Clinique

- **Traitement:**

- **Lorazépam (Temesta<sup>®</sup>) IV avec succès,**
- **Levetiracetam (Keppra<sup>®</sup>) IV puis PO**



# Cas Clinique

- **Traitement:**
- **Examen physique: après arrêt des crises:**
  - **Pas de déficit neurologique sauf dysarthrie**
  - **TA 180/70, RC 71/min RSR, t° 36.5**
  - **Carotides soufflantes bilatéralement**
  - **SS Ao 2/6**
  - **Amyotrophie**

# Cas Clinique

- **Examens biologiques: VCM 97 fL,  $\gamma$ GT 70 UI/L, Na 132 mEq/L**
- **CT scan cérébral (C-): Hypodensité temporo-pariétale droite rentrant probablement dans le cadre d'un AVC récent avec petit foyer de conversion hémorragique, hypodensité de la substance blanche frontale à prédominance gauche (séquelle ischémique?). A compléter par IRM**



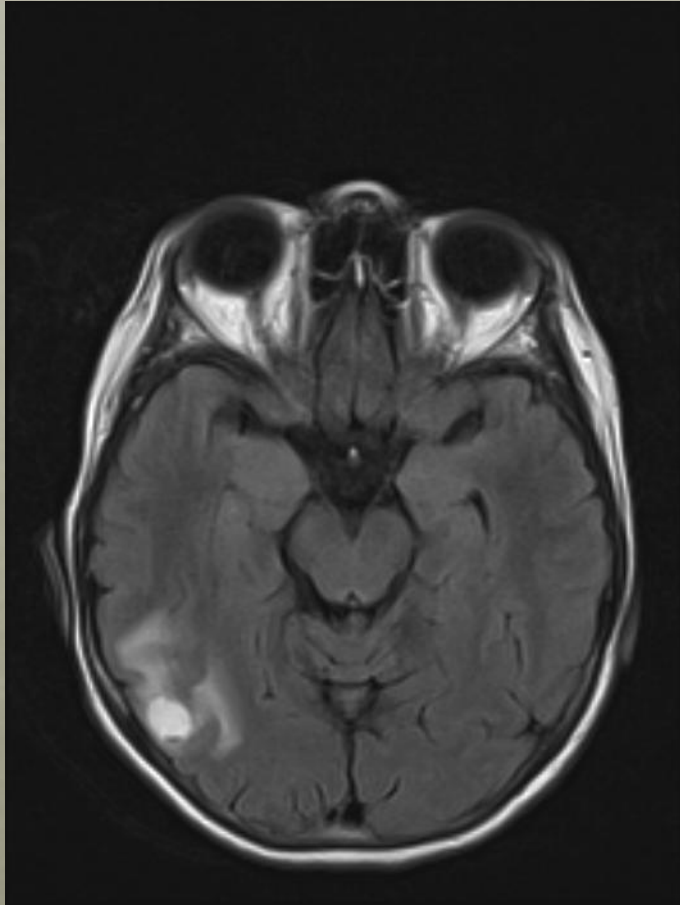


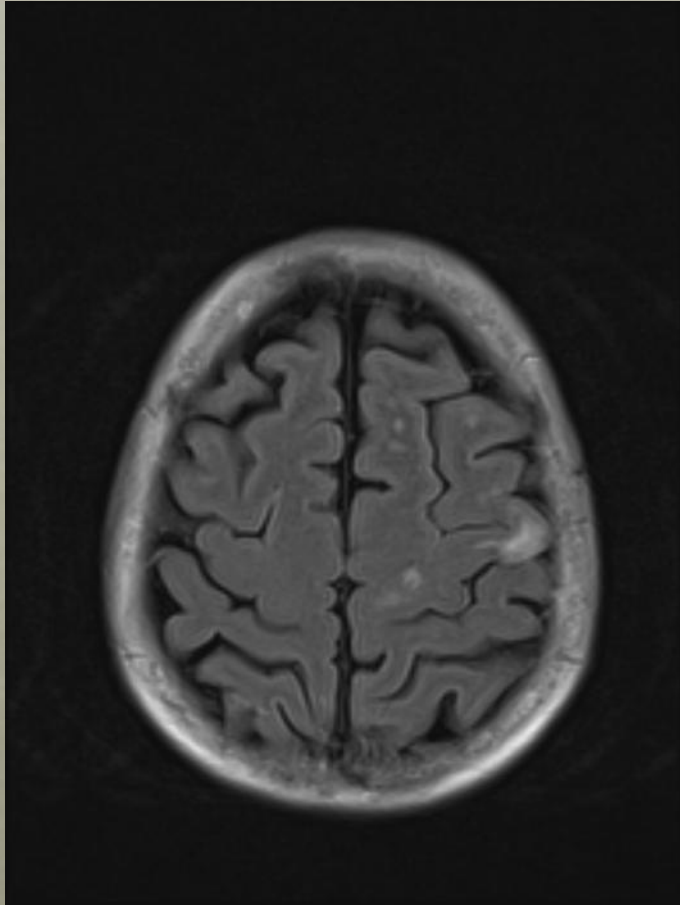
# Cas Clinique

- **Rx thorax: discret infiltrat d'allure séquellaire apical droit**
- **EEG: activité épileptique pariétale G**
- **Conclusion J1: Epilepsie probablement sur AVC récent chez une patiente par ailleurs éthylique (sevrage?) et hyponatrémique; faire IRM et mise au point**

# Cas Clinique

- **Echo doppler artères cou (j4) : athéromatose calcifiée des axes carotidiens bilatéralement, pas de sténose significative au niveau des axes carotido-vertébraux.**
- **IRM cérébrale: présence de 3 lésions suggestives de lésions métastatiques: temporo-occipitale droite, convexité pariétale gauche, gyrus précentral gauche (images spontanément hyperdenses et rehaussées par le contraste)**



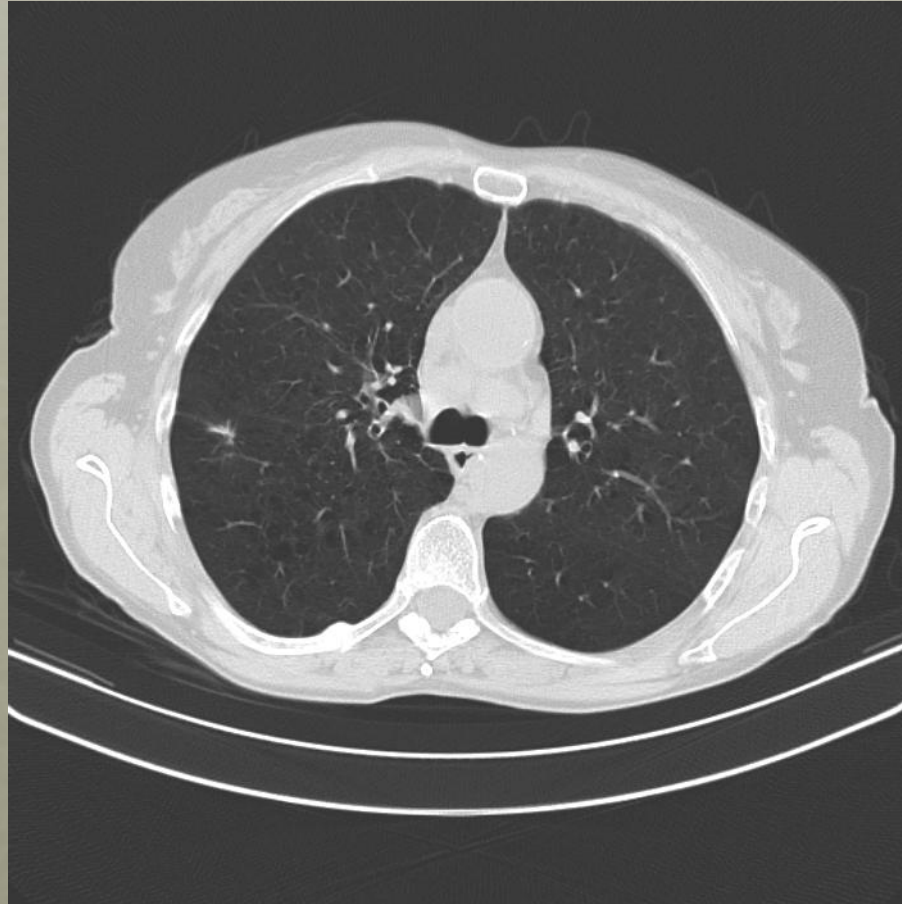




# Cas Clinique

- **Conclusion: Epilepsie sur métastases cérébrales, primitif à rechercher**
- **CT scan thorax (C+) (j8): emphysème, lésions d'aspect séquellaire des deux apex (D>G), lésion spiculée segment apical LID, nodule calcifié postéro-basal LID, adénopathies médiastinales ⊙ 2 cm max**
- **CT scan abdominal: kyste ovarien, stéatose hépatique**
- **PET scan foyers hypermétaboliques médiastinaux et hilaires droit**





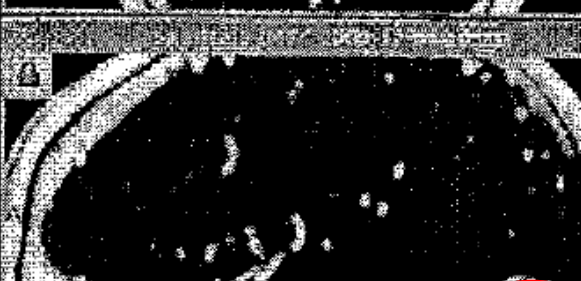
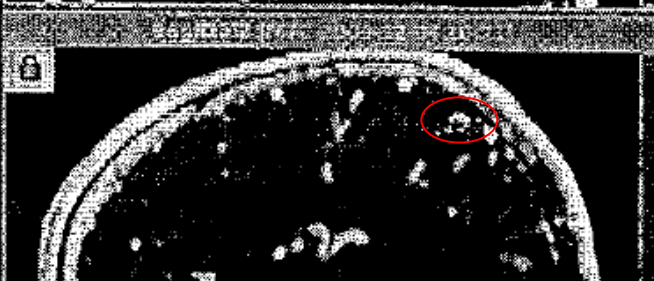
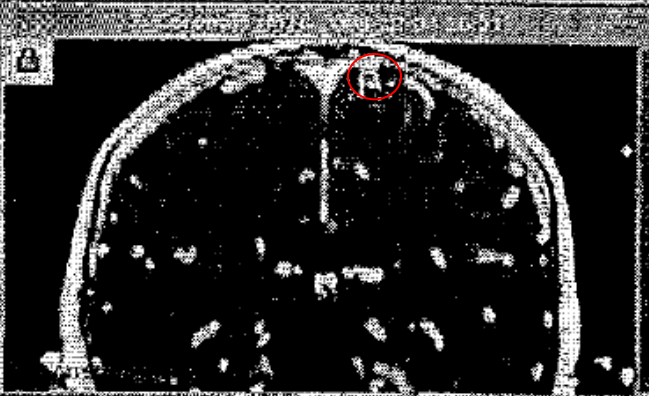
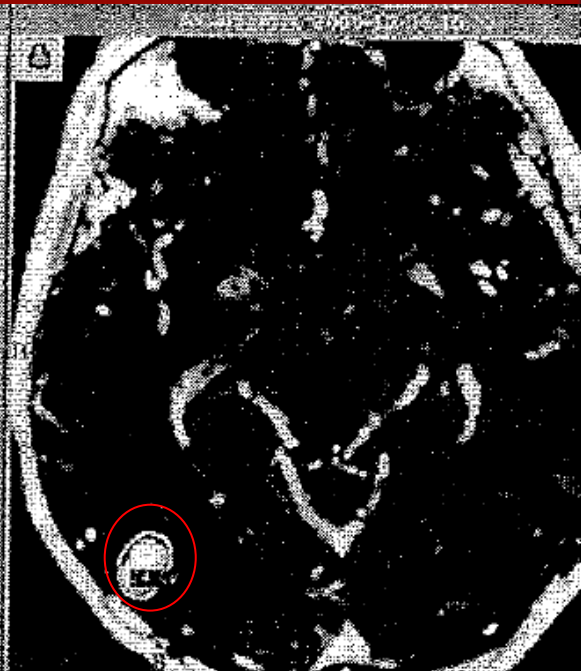
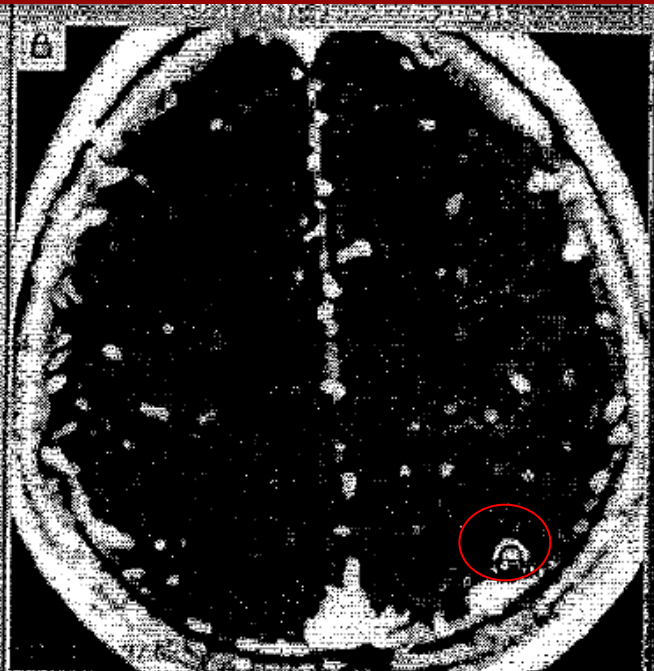
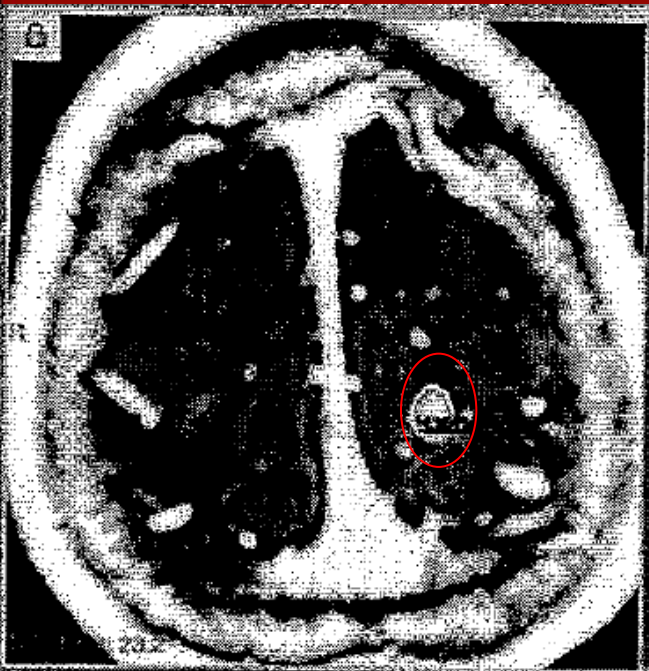
# Cas Clinique

- **Ponction biopsie adénopathies médiastinales:  
Adénocarcinome**
- **NSCLC de type adénocarcinome avec  
envahissement médiastinal et cérébral  
T1N3M1**

# Cas Clinique

- **Traitement:**
  - ✓ **Keppra 1500 mg/j**
  - ✓  **$\gamma$ Knife (avec régression des lésions / IRM)**
  - ✓ **Chimiothérapie:**
    - ✧ **Cisplatine Alimta 11/2009 avec après 5 cures disparition complète de l'hypermétabolisme au PET scan**





# Cas Clinique

- **Traitement:**
  - ✓ **Reprise traitement par Tarceva 150 mg/j en 04/2011 vu la récurrence au PET scan 03/2011**
  - ✓ **Aggravation lésions médiastinales PET scan 09/2011**
  - ✓ **Pas d'aggravation au niveau cérébral**

# Cas clinique: conclusions:

- **Etat de mal épileptique:**
  - **Etiologies multiples, étiologie pas toujours évidente et parfois multifactorielle**
  - **Traitement d'une part symptomatique, d'autre part étiologique**
  - **Dans le cas d'un patient présentant une néoplasie, traitement multidisciplinaire nécessitant une concertation**



# Plan

- Cas clinique
- Définition
- Etiologies
- Traitement

# DEFINITION de l'état de mal convulsivant

- **Activité épileptique continue ou répétition de crises sans restauration de la vigilance durant 30 minutes**
- **En pratique: durée de 30 minutes n'est pas "opérationnelle"**
- **DH Lowenstein: définition "opérationnelle" = crise > 5 minutes**  
**Conférence de consensus française:**
- **Prise en charge de l'état de mal épileptique SFAR-SRLF 1995: constatation de 3 crises successives sans reprise de conscience ou lorsqu'une activité convulsive continue se prolonge au delà de 5-10 minutes**
- **En pratique: toute personne en train de convulser à l'arrivée des secours**

# Plan

- Cas clinique
- Définition
- Etiologies
- Traitement

# Etiologies

## Box 2 Common causes of seizures in the MICU

- ▶ Anoxia–hypoxia
- ▶ Electrolyte disturbances
- ▶ Drugs:
  - antibiotics: imipenem, quinolones (for example, ciprofloxacin), penicillins
  - bronchodilators: theophyllines, aminophylline, terbutaline
  - antiarrhythmics: lignocaine, flecainide
  - immunosuppressants: cyclosporine, FK506, OKT3
- ▶ Stroke
- ▶ Alcohol withdrawal
- ▶ Narcotic agent withdrawal
- ▶ Hypoglycaemia/hyperglycaemia

### Parameters to monitor

- ▶ Sodium, potassium, and renal function
- ▶ Calcium
- ▶ Magnesium
- ▶ Blood sugar—high and low
- ▶ EEG—often difficult

# Etiologies

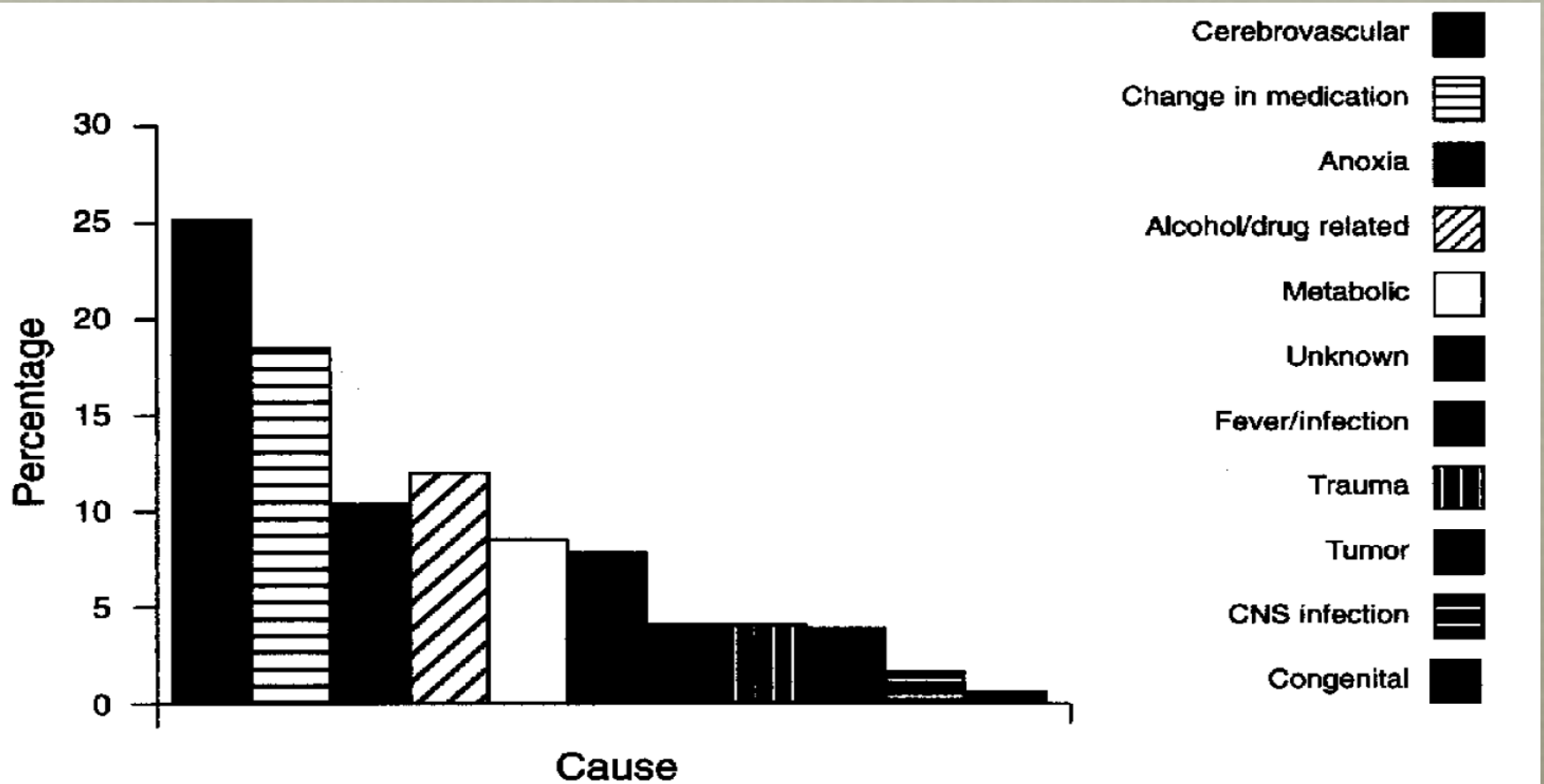


Figure 3. Causes of status epilepticus in adults (>16 years). CNS = central nervous system. Adapted from Bone.<sup>13</sup>

# Etiologies: néoplasies

- **Néoplasiques**
- **Cérébro-vasculaires**
- **Métaboliques**
- **Toxicité médicamenteuse**
- **Para néoplasiques**

-



# Etiologies: néoplasies

- **Néoplasiques**
- **Cérébro-vasculaires**
- **Métaboliques**
- **Toxicité médicamenteuse**
- **Para néoplasiques**

-

# Etiologies: néoplasies

- **Incidence des convulsions dans les tumeurs cérébrales primitives = 30% à 70%**
- **Incidence des convulsions dans les métastases cérébrales = 15 à 20%[ melanoma (67%), lung (29%), and GI (21%)].**
- **Patients cancéreux sans lésion cérébrale : convulsions dans 4 %.**
- **Etat de mal épileptique : rare: lors du diagnostic ou après, pendant le traitement ou lors progression.**
- **38% des tumeurs cérébrales primitives et 20% des métastases cérébrales se présentent avec des convulsions comme premier symptôme.**

•

# Etiologies néoplasiques

Origine néoplasie	Nouveaux cas USA 1993	Décès USA 1994	tumeur intracrânienne à l'autopsie	Estimation nombre de décès avec présence tumeur intracrânienne
Tous sites	1.208.000	538.000	24 %	129.120
SNC	17.500	12.600	100 %	12.600

# Etiologies néoplasiques

Primitif	Nv cas	Décès	% lésion IC	DCD tum I C
Poumon	172.000	153.000	34	52.020
Sein	183.000	46.300	30	13.890
Colon	149.000	56.000	7	3.920
Rein + VU	78.800	21.900	23	5.037
Mélanome	32.000	6.900	72	4.968
Prostate	200.000	38.000	31 *	11.780
Pancréas	27.000	25.900	7	1.813
Leucémie	28.600	19.100	23°	4.393
Lymphomes	45.000	21.200	16°	3.392
Gynéco	75.300	25.200	7	1.764
SNC	17.500	12.600	100	12.600
Total	1.208.000	538.000	24	129.120

(\* surtout os et dure mère, ° surtout méningé)

# Etiologies: néoplasies

- Néoplasiques
- Cérébro-vasculaires
- Métaboliques
- Toxicité médicamenteuse
- Para néoplasiques

-



# Complications vasculaires neurologiques chez les patients cancéreux

**Série d'autopsies: 500 patients sur 3424 ( 15%) des patients  
cancéreux autopsiée dont 50 % symptomatiques)  
(Graus F, Rogers LR, Posner JB Medicine 1985)**

	Nombre de patients	Nombre de patients symptomatiques
Hémorragique	244	138 (57%)
Ischémique	256	117 (46%)

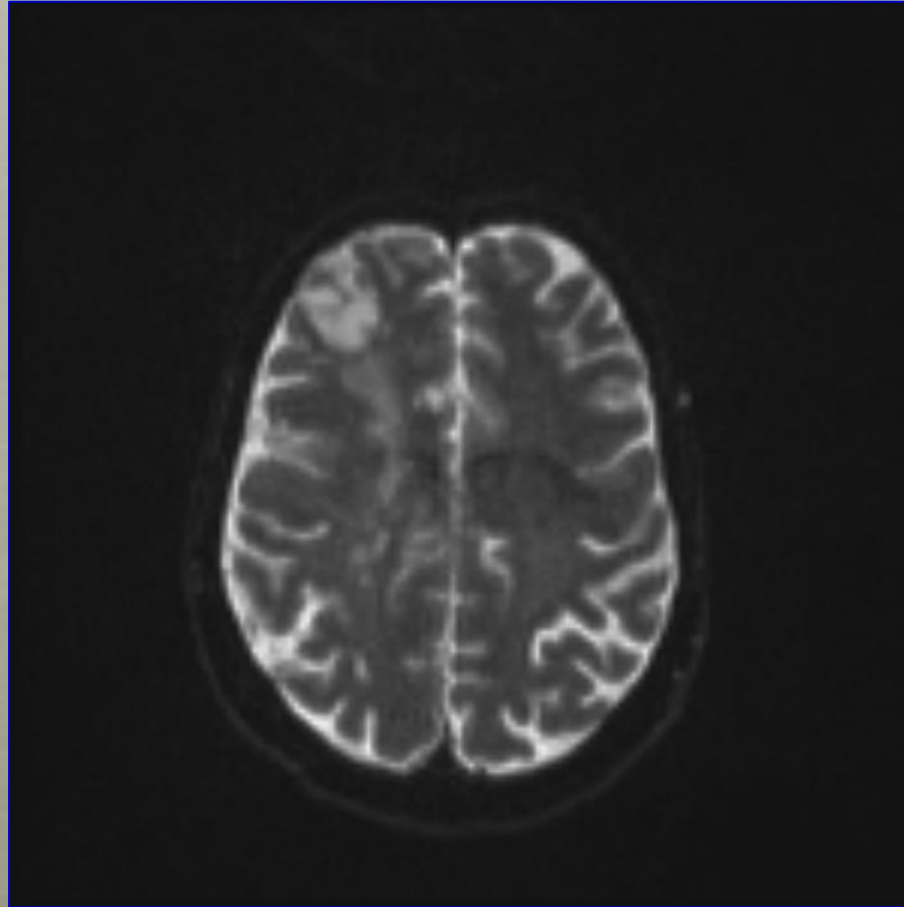
# Lésions hémorragiques

	Nombre de patients	Nombre de patients symptomatiques
Hématome intracérébraux		
Hématome intratumoral	60	47 (78%)
Hématome/ coagulopathie	88	57 (65%)
Hématome/HTA	9	8 (89%)
Hématome sous dural	63	16 (25%)
Hémorragie sous arachnoïdienne	24	10 (42%)

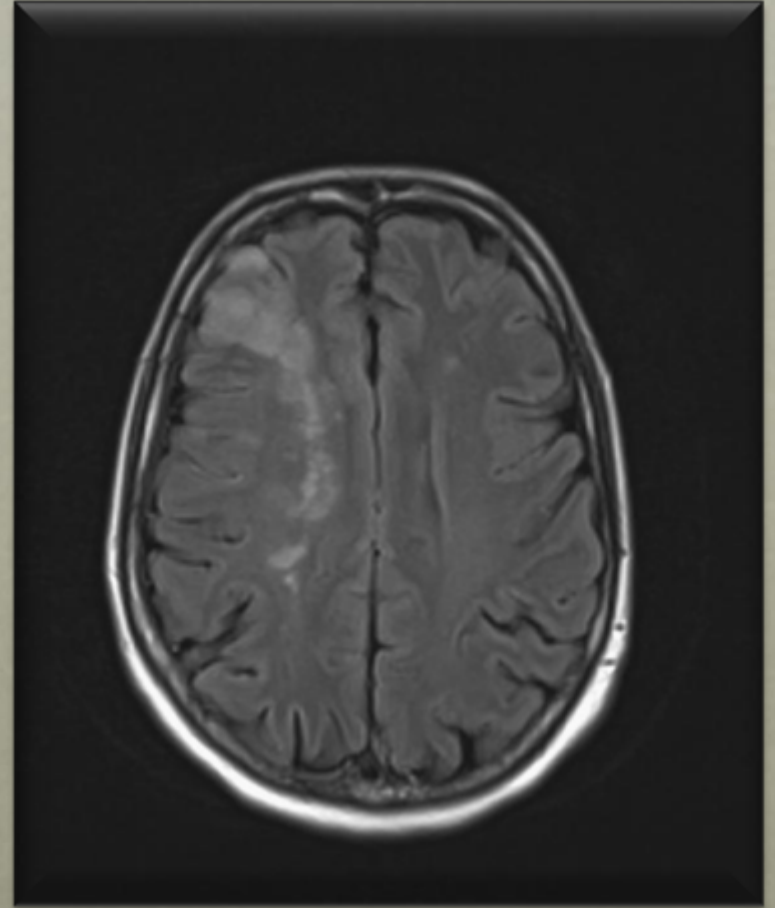
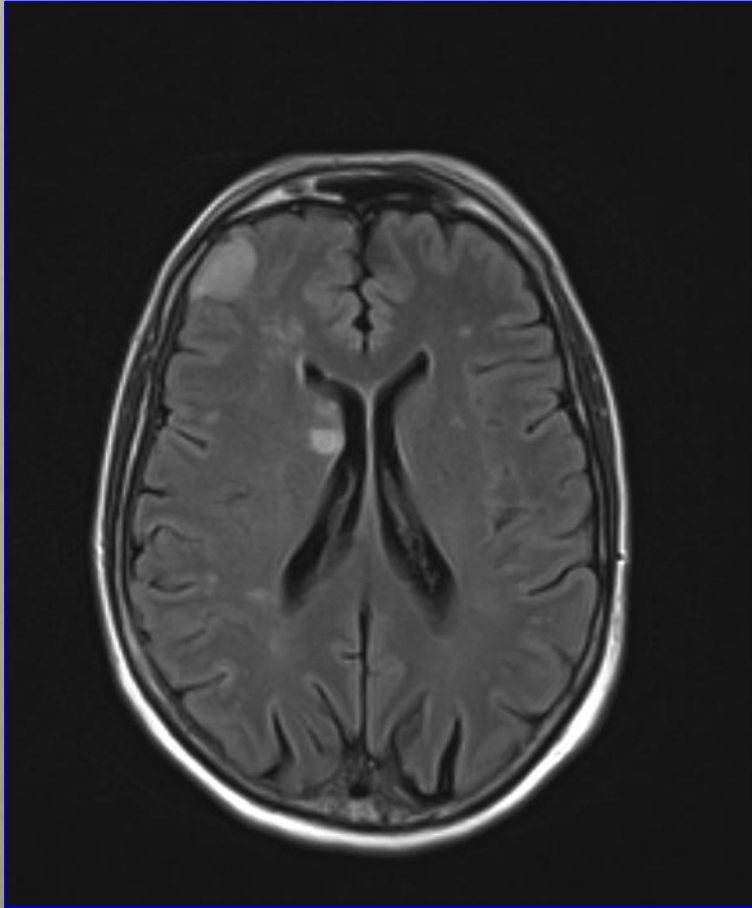
# Lésions ischémiques: étiologies

	Nombre de patients	Nombre de patients symptomatiques
Athérosclérose	73	17 (23%)
CID	39	28 (72%)
Endocardite thrombotique non bactérienne	42	32 (76%)
Embole septique	33	22 (67%)
Embole tumoral	12	4 (33%)
Thrombose veineuse	33	6 (18%)
Divers	24	8 (33%)

# Lésions emboliques: RMN diffusion J+2

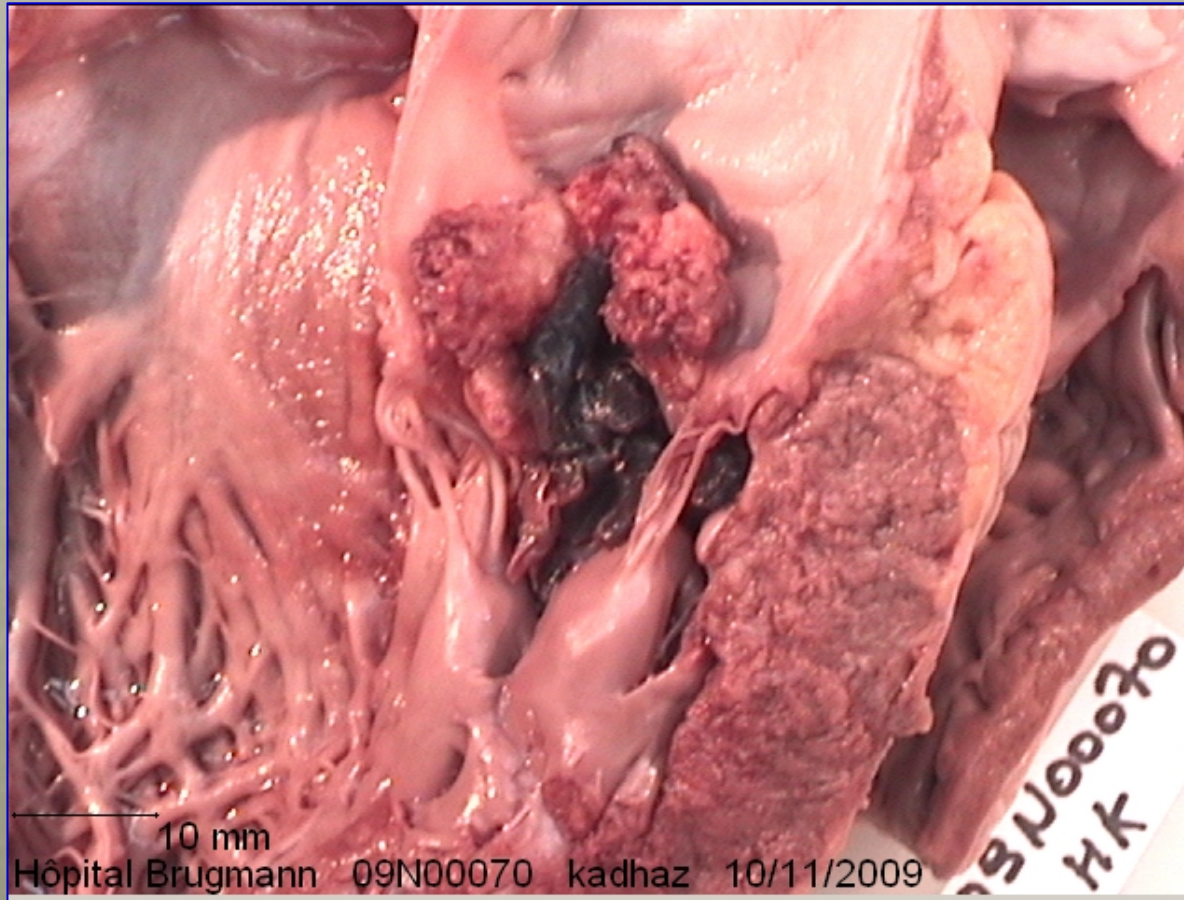


# Lésions emboliques RMN FLAIR J+2





# Lésion embolique: endocardite marastique



# Etiologies: néoplasies

- Néoplasiques
- Cérébro-vasculaires
- Métaboliques
- **Toxicité médicamenteuse**
- Para néoplasiques

-

# Toxicité anti-cancéreux

Classe	Agent	Effets secondaires neurologiques
Alkylants	Cisplatine	Neuropathie périphérique, neuropathie dysautonomique, signe de Lhermitte, encéphalopathie, névrite optique, cécité corticale, PRES, céphalées, myélopathie
	Carboplatine	Neuropathie périphérique, névrite optique, PRES, encéphalopathie, <u>crises convulsives</u> , cécité corticale
	Oxaliplatine	Neuropathie périphérique, altération du champ visuel, PRES
	Ifosphamide	Encéphalopathie, <u>crises convulsives</u> , coma, neuropathie périphérique, syndrome extrapyramidal, <u>syndrome cérébelleux</u>
	Cytarabine	Syndrome cérébelleux, <u>crises convulsives</u> , encéphalopathie, neuropathie périphérique, syndrome démentiel, méningite aseptique
	Carmustine	Encéphalopathie
	Busulfan	Crises convulsives
	Chlorambucil	Crises convulsives, encéphalopathie
	Cyclophosphamide	Encéphalopathie, troubles visuels, <u>crises convulsives</u>
	Temozolomide	Céphalées
Thiotepa	Méningite aseptique, myélopathie, encéphalopathie, myélopathie	
Antimétabolites	Méthotrexate	Méningite aseptique, encéphalopathie, myélopathie si intrathécal, <u>crises convulsives</u> , syndrome démentiel, PRES, céphalées, cécité corticale
	5-Fluorouracil	Syndrome cérébelleux, encéphalopathie, <u>crises convulsives</u> , syndrome extrapyramidal
	Capecitabine	Confusion
	Hydroxycarbamide	Céphalées, encéphalopathie, <u>crises convulsives</u>
	Cladribine	Confusion, Céphalées, neuropathie périphérique, tétraparésie
	Fludarabine	Céphalées, confusion, paresthésies, syndrome démentiel, cécité corticale, <u>crises convulsives</u> , coma, encéphalopathie
	Gemcitabine	Somnolence, paresthésies, PRES
Cytarabine	Encéphalopathie, myélopathie, <u>crises convulsives</u> , céphalées, syndrome cérébelleux	
Inhibiteurs de la topo-isomérase	Topotecan	Céphalées, paresthésies
	Irinotecan hydrochloride	Encéphalopathie, PRES
	Etoposide	Neuropathie axonale sensitivomotrice, syndrome de Guillain-Barré, encéphalopathie, céphalées, <u>crises convulsives</u>
Alcaloïdes végétaux	Paclitaxel	Neuropathie périphérique, encéphalopathie
	Docétaxel	Neuropathie périphérique, myélopathie, signe de Lhermitte
	Vincristine	Neuropathie périphérique, neuropathie dysautonomique, ataxie, céphalées, <u>crises convulsives</u> , cécité corticale, PRES, syndrome extrapyramidal
	Vinblastine	Neuropathie périphérique, ataxie, diplopie
l-asparaginase	Encéphalopathie, <u>crises convulsives</u> , céphalées	
Thalidomide	Somnolence, neuropathie périphérique, céphalées, tremblements, encéphalopathie, <u>crises convulsives</u> , syndrome cérébelleux	



# Toxicité anti-cancéreux

Tableau 7 (Suite)

Classe	Agent	Effets secondaires neurologiques
	Corticoides Tamoxifène	Tremblements, troubles visuels
Inhibiteur ADN polymerase	Suramin	Neuropathie axonale sensitivomotrice, syndrome Guillain-Barré, encéphalopathie, céphalées
AC monoclonal anti-CD20	Rituximab	Céphalées, paresthésies, PRES
AC monoclonal anti-ErbB2	Trastuzumab	Céphalées, paresthésies
AC monoclonal anti-CD33	Gentuzumab	Céphalées
Inhibiteur des tyrosine kinase	Imatinib	Céphalées, confusion
Cytokines immu- nomodulatrices	interferon-alfa	Encéphalopathie, PRES, céphalées, crises convulsives, syndrome démentiel, myélopathie, syndrome extrapyramidal
	interleukin-2	Encéphalopathie, PRES, céphalées, crises convulsives, syndrome démentiel, cécité corticale, syndrome cérébelleux
Anti angiogéniques	Bévacizumab Sunitinib RAF kinase inhibitor BAY 43-9006	Encéphalopathie, PRES Encéphalopathie, PRES Encéphalopathie, PRES
Immunoglobulines intraveineuses		Encéphalopathie, PRES
Globulines anti-lymphocyte		Encéphalopathie, PRES
Agents immuno- suppresseurs	Cyclosporine A Tacrolimus (FK 506) Sirolimus Corticothérapie forte dose	Encéphalopathie, PRES Encéphalopathie, PRES Encéphalopathie, PRES Encéphalopathie, PRES, céphalées, myélopathie
Facteurs de croissance hématopoïétiques		Encéphalopathie, PRES, crises convulsives, cécité corticale
Antibiotiques antitumoraux	Mitomycine C Doxorubicine	Encéphalopathie Encéphalopathie, myélopathie, méningite aseptique
Erythropoïétine		Crises convulsives, PRES, cécité corticale

PRES: posterior reversible encephalopathy syndrome.

# Etiologies: néoplasies

- **Néoplasiques**
- **Cérébro-vasculaires**
- **Métaboliques**
- **Toxicité médicamenteuse**
- **Para néoplasiques**

-



**Tableau 4** Orientation diagnostique syndromique face à la suspicion d'atteinte paranéoplasique du système nerveux central.

Localisation de l'atteinte	Type syndromique	Anticorps potentiellement en cause		
Encéphalique	Encéphalite limbique	Anti-Hu (ANNA-1) Anti-Ma2 (Ta) Anti-amphiphysin	Anti-CRMP3-4 Anti-GluRe2 Anti-CV2 (CRMP5) Anti-NR1/NR2 des récepteurs NMDA	ANNA-3 Anti-GAD Anti-VGKC
	Syndrome Opsoclonus Myoclonus	Anti-Ri (ANNA-2) Anti-Zic2	Anti-génomique APC (Adenomatous Polyposis Coli)	
Cervelet	Syndrome de dégénérescence cérébelleuse	Anti-Hu (ANNA-1) Anti-Yo (PCA-1) Anti-Ri (ANNA-2) Anti-CV2 (CRMP5) Anti-Ma2 (Ta)	Anti-Tr Anti-Zic 4 mGluR1 Anti-VGCC Anti-CARP VIII	Anti-Zic1, Zic4 Anti-PKC $\gamma$ Anti-protéasome ANNA-3
	Ataxie cérébelleuse	Anti-GAD		
Tronc cérébral	Encéphalite du tronc cérébral	Anti-Hu (ANNA-1)	Anti-Ri (ANNA-2)	Anti-Ma2 (Ta)
Médullaire	Myélite	Anti-Hu (ANNA-1)	Anti-amphiphysin	
	Syndrome du motoneurone	Non identifié		
	Myélopathie nécrosante	Non identifié		
	Syndrome de l'homme raide	Anti-amphiphysin	Anti-GAD	
Encéphale/cervelet/tronc cérébral/médullaire	Encéphalomyélite	Anti-Hu (ANNA-1) Anti-CV2 (CRMP5)	Anti-amphiphysin	Anti-Ma2 (Ta)
Rétinienne	Nevrite optique	Anti-CV2 (CRMP5)		
	Rétinopathie	Anti-Recoverin		
	Uvéite	Anti-CV2 (CRMP5)		
Nerveuse périphérique	Neuropathie sensitive	Anti-Hu (ANNA-1)	Anti-amphiphysin	Anti-CV2 (CRMP5)
	Pseudo occlusion intestinale chronique	Anti-Hu (ANNA-1)	Anti-CV2 (CRMP5)	
	Neuropathie sensitivomotrice	Anti-CV2 (CRMP5)		
	Neuropathie dysautonomique	Anti-Hu (ANNA-1)	Anti-nAChR	
Jonction neuromusculaire	Myasthénie	Anti-AChR		
	Syndrome myasténique de Lambert-Eaton	Anti-VGCC		
	Neuromyotonie acquise	Anti-VGKC		
Musculaire	Dermatopolymyosite	Anti-Mi2		
	Myopathie nécrosante aiguë	Non identifié		
	Chorée	Anti-CV2 (CRMP5)		

**Tableau 5** Orientation étiologique selon le type d'anticorps identifié face à la suspicion d'atteinte paranéoplasique du système nerveux central.

Anticorps en cause	Tumeur associée	Spécificité
Anti-Hu (ANNA-1)	Cancer pulmonaire à petite cellule Neuroblastome	Très spécifique
Anti-Yo (PCA-1)	Cancer de la prostate Cancers utérus, ovaires Cancer du sein	Très spécifique
Anti-Ri (ANNA-2)	Cancer pulmonaire non à petites cellules Cancers uterus Cancer du sein	Très spécifique
Anti-CV2 (CRMP5)	Cancer pulmonaire à petite cellule Thymome	Très spécifique
Anti-Ma2 (Ta)	Tumeur testiculaire germinale Cancers pulmonaires non à petite cellule Autres tumeurs solides	Très spécifique
Anti-amphiphysin	Cancer pulmonaire à petite cellule Cancer du sein Leucémies Lymphomes	Très spécifique
Anti-recoverin (Antiretinal)	Cancer pulmonaire à petite cellule Mélanome	Très spécifique
Anti-Zic 1, Anti-Zic 4	Cancers utérus, ovaires Cancer pulmonaire à petite cellule	Peu spécifique
Anti-protéasome	Cancer de l'ovaire	Peu spécifique
Anti-Tr	Lymphome de Hodgkin	Peu spécifique
Anti-mGluR1	Lymphome de Hodgkin	Peu spécifique
ANNA-3	Cancer pulmonaire à petite cellule	Peu spécifique
PCA2	Cancer pulmonaire à petite cellule	Peu spécifique
Anti-NR1/NR2 des récepteurs NMDA	Tératome de l'ovaire	Pas spécifique
Anti-VGKC	Thymome	Non spécifique
Anti-VGCC	Cancer pulmonaire à petite cellule	Non spécifique
Anti-AChR	Cancer pulmonaire à petite cellule	Non spécifique
Anti-nAChR	Thymome	Non spécifique
Anti-GAD	Cancer pulmonaire à petite cellule	Non spécifique
Anti-CARP VIII	Thymome	Non spécifique
Anti-PKC $\gamma$	Mélanome	Non spécifique
Anti-génomique APC	Cancers pulmonaires non à petite cellule	Non spécifique
Anti-Zic2	Cancer pulmonaire à petite cellule	Non spécifique
Anti-CRMP3-4	Cancer pulmonaire à petite cellule	Non spécifique
Anti-GluR $\delta$ 2	Thymome	Non spécifique
	Tératome de l'ovaire	Non spécifique

# Syndromes paranéoplasiques: encéphalite limbique

- Ac: anti-Hu, anti-Ma2 (Ta), anti-amphiphysin,...
- Cancer pulmonaire à petites cellules, prostate,...
- Développement subaigu (jours – semaines) troubles de la mémoire, personnalité, affectif, agitation, hallucination, insomnie, épilepsie temporale, désinhibition, confusion, troubles cognitifs
- EEG (épilepsie temporale), PL, RMN

# Plan

- Cas clinique
- Définition
- Etiologies
- Traitement



# Traitement: consensus belge (2005)

- **Standards of care for adults with convulsive status epilepticus: Belgian consensus recommendations (K Van Rijckervorsel, P Boon, H Hauman et al)**

**Acta neurologica belgica 2005**

- **1000 – 4000 patients/an en Belgique**
- **Mortalité 3 à 33%**



# Traitement: consensus belge (2005)

- **Mesures générales:**
  - **Ventilation, oxygénation, accès veineux, PS (dosage AE), glycémie, perfusion de NaCl 0.9%**
  - **50 ml G 50% si hypoglycémie**
  - **Thiamine 100 mg IV (chez patients à risque Wernicke (éthylique, dénutri), majoré par glucosé**
  - **Monitoring ECG, SaO<sub>2</sub>**

# Traitement: consensus belge (2005)

- **Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne:**
  - **Lorazepam:**
    - ✧ **pré hospitalier 2 mg Lorazépam IV**
    - ✧ **Lorazepam 0.1 MG/kg IV**
    - ✧ **4mg à répéter IV si nécessaire**

# Traitement de première ligne

The New England Journal of Medicine

## A COMPARISON OF FOUR TREATMENTS FOR GENERALIZED CONVULSIVE STATUS EPILEPTICUS

DAVID M. TREIMAN, M.D., PATTI D. MEYERS, M.P.A., NANCY Y. WALTON, Ph.D., JOSEPH F. COLLINS, Sc.D.,  
CINDY COLLING, R.Ph., M.S., A. JAMES ROWAN, M.D., ADRIAN HANDFORTH, M.D., EDWARD FAUGHT, M.D.,  
VINCENT P. CALABRESE, M.D., BASIM M. UTHMAN, M.D., R. EUGENE RAMSAY, M.D., AND MEENAL B. MAMDANI, M.D.,  
FOR THE VETERANS AFFAIRS STATUS EPILEPTICUS COOPERATIVE STUDY GROUP\*

September 17, 1998

- **Comparaison de 4 traitements anti-épileptiques IV:**
- **DIAZEPAM 0,15 mg/kg suivi de PHENYTOINE 18 mg/kg**
- **LORAZEPAM 0,1 mg/kg**
- **PHENOBARBITAL 15 mg/kg**
- **PHENYTOINE 18 mg/kg**

# Traitement de première ligne

The New England Journal of Medicine

## A COMPARISON OF FOUR TREATMENTS FOR GENERALIZED CONVULSIVE STATUS EPILEPTICUS

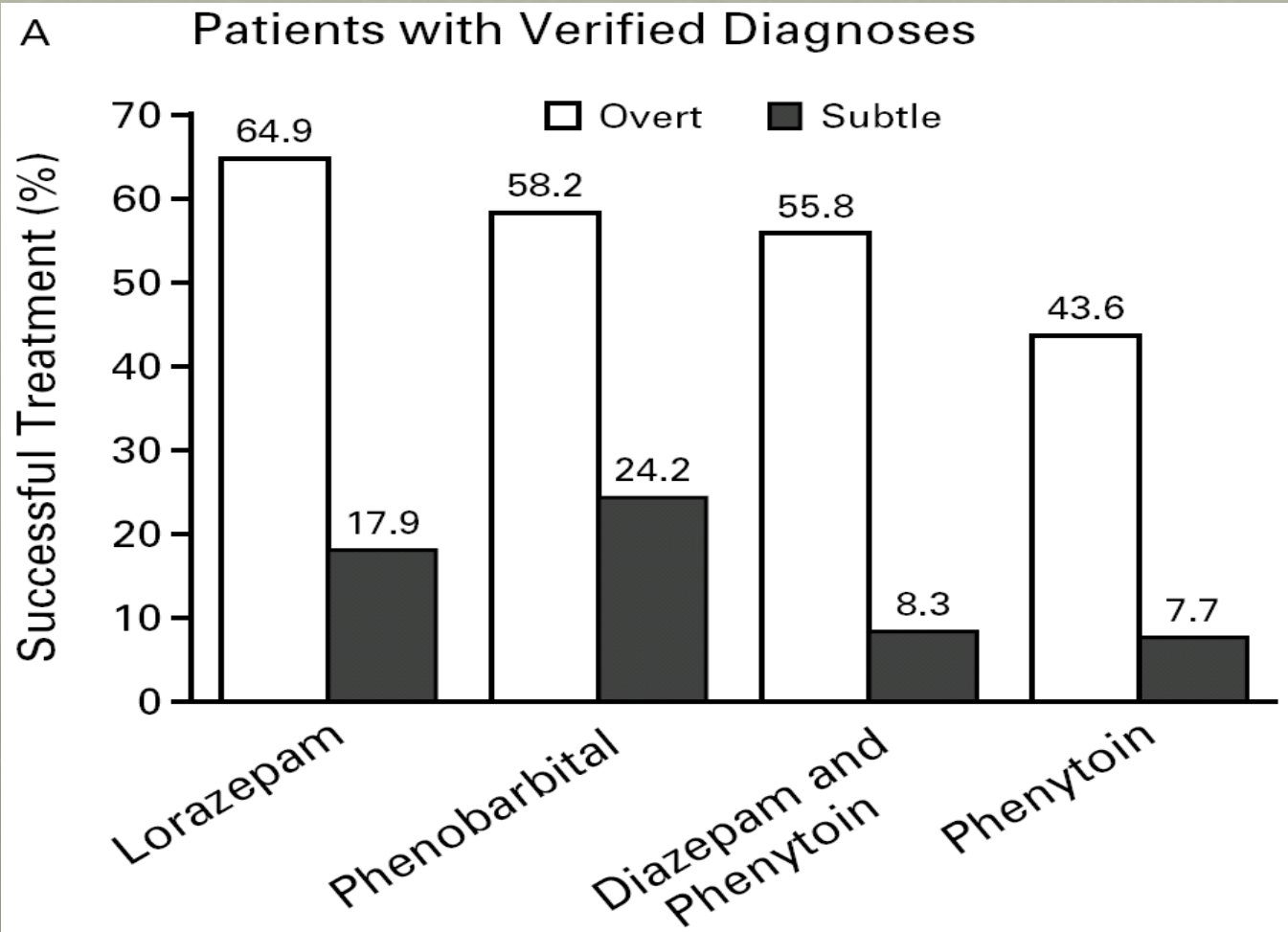
DAVID M. TREIMAN, M.D., PATTI D. MEYERS, M.P.A., NANCY Y. WALTON, Ph.D., JOSEPH F. COLLINS, Sc.D.,  
CINDY COLLING, R.Ph., M.S., A. JAMES ROWAN, M.D., ADRIAN HANDFORTH, M.D., EDWARD FAUGHT, M.D.,  
VINCENT P. CALABRESE, M.D., BASIM M. UTHMAN, M.D., R. EUGENE RAMSAY, M.D., AND MEENAL B. MAMDANI, M.D.,  
FOR THE VETERANS AFFAIRS STATUS EPILEPTICUS COOPERATIVE STUDY GROUP\*

September 17, 1998

- **Étude randomisée, en double aveugle, 504 patients**
- **$P = 0,02$**
- **EMCG = au moins 2 crises sans restauration d'un état de conscience normale ou des convulsions continues durant  $> 10$  minutes**

## A COMPARISON OF FOUR TREATMENTS FOR GENERALIZED CONVULSIVE STATUS EPILEPTICUS

DAVID M. TREIMAN, M.D., PATTI D. MEYERS, M.P.A., NANCY Y. WALTON, PH.D., JOSEPH F. COLLINS, SC.D.,  
CINDY COLLING, R.PH., M.S., A. JAMES ROWAN, M.D., ADRIAN HANDFORTH, M.D., EDWARD FAUGHT, M.D.,  
VINCENT P. CALABRESE, M.D., BASIM M. UTHMAN, M.D., R. EUGENE RAMSAY, M.D., AND MEENAL B. MAMDANI, M.D.,  
FOR THE VETERANS AFFAIRS STATUS EPILEPTICUS COOPERATIVE STUDY GROUP\*





# Traitement PRE- HOSPITALIER

## The New England Journal of Medicine

Copyright © 2001 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 345

AUGUST 30, 2001

NUMBER 9



### A COMPARISON OF LORAZEPAM, DIAZEPAM, AND PLACEBO FOR THE TREATMENT OF OUT-OF-HOSPITAL STATUS EPILEPTICUS

BRIAN K. ALLDREDGE, PHARM.D., ALAN M. GELB, M.D., S. MARSHAL ISAACS, M.D., MEGAN D. CORRY, E.M.T.-P., M.A.,  
FAITH ALLEN, M.D., SUEKAY ULRICH, R.N., M.S., MILDRED D. GOTTWALD, PHARM.D., NELDA O'NEIL, R.N., M.S.N.,  
JOHN M. NEUHAUS, PH.D., MARK R. SEGAL, PH.D., AND DANIEL H. LOWENSTEIN, M.D.

- **Convulsions continues ou répétées > 5 min**
- **Diazepam (5-10 mg) ou Lorazepam (2-4 mg) ou placebo**

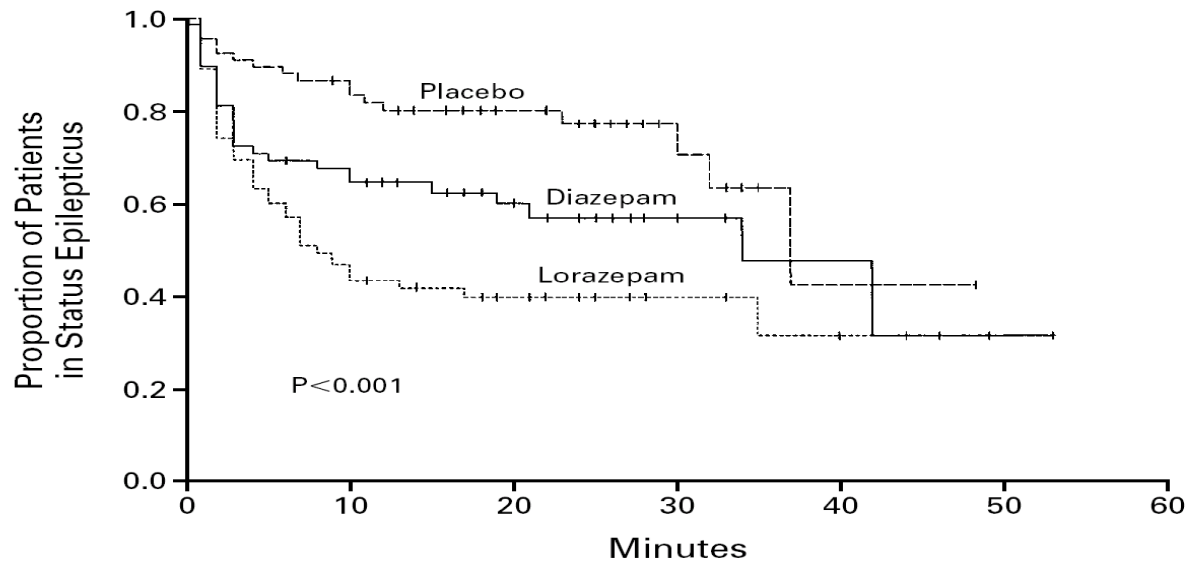
## LORAZEPAM, DIAZEPAM, AND PLACEBO FOR THE TREATMENT OF OUT-OF-HOSPITAL STATUS EPILEPTICUS

**TABLE 2.** STATUS EPILEPTICUS AT THE TIME OF ARRIVAL AT THE EMERGENCY DEPARTMENT.\*

VARIABLE	LORAZEPAM GROUP (N=66)	DIAZEPAM GROUP (N=68)	PLACEBO GROUP (N=71)
	no. of patients (%)		
Status epilepticus terminated	39 (59.1)	29 (42.6)	15 (21.1)
Ongoing status epilepticus	27 (40.9)	39 (57.4)	56 (78.9)
	LORAZEPAM VS. PLACEBO	LORAZEPAM VS. DIAZEPAM	DIAZEPAM VS. PLACEBO
Odds ratio (simultaneous 95 percent CI) for termination of status epilepticus			
Unadjusted	5.4 (2.3–13.2)	1.9 (0.9–4.3)	2.8 (1.2–6.7)
Adjusted†	4.8 (1.9–13.0)	1.9 (0.8–4.4)	2.3 (1.0–5.9)

\*CI denotes confidence interval.

†Each odds ratio was adjusted for race or ethnic group, the intervals from the onset of status epilepticus to study treatment and from study treatment to arrival at the emergency department, and cause of status epilepticus within each prognostic group.



	No. AT RISK					
Diazepam	68	41	21	8	2	1
Lorazepam	65	29	15	6	2	0
Placebo	67	53	26	10	1	0

**Figure 2.** Kaplan–Meier Curves Comparing the Durations of Out-of-Hospital Status Epilepticus after Treatment with Lorazepam, Diazepam, or Placebo.

Tick marks indicate censoring of data. The curves were significantly different from one another by the log-rank test ( $P < 0.001$ ).

**Conclusions** Benzodiazepines are safe and effective when administered by paramedics for out-of-hospital status epilepticus in adults. Lorazepam is likely to be a better therapy than diazepam. (N Engl J Med 2001; 345:631-7.)

# Traitement: consensus belge (2005)

- **Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne (échec 1<sup>ère</sup> ligne)**
  - **Répétition BZD ou**
  - **Phénytoïne IV ou**
  - **Valproate IV**

# Traitement: consensus belge (2005)

- **Traitement de 3<sup>ème</sup> ligne (échec 2<sup>ème</sup> ligne)**
  - **Pas de recommandation**
  - **Anesthésie**
  - **Tendance Midazolam ou Propofol > Phénobarbital ou Thiopenthal**



# Consensus européen (2009)

- **EFNS Guideline on the management of status epilepticus in adults**

**H Meierkord, P Boon, B Engelsen et al**

**European Journal of neurology 2009**

# Consensus européen (2009)

- **Assurer ventilation, monitoriser gaz sanguins (pH), ECG, TA;**
- **Glucose IV, Thiamine « as required »;**
- **PS: AE, électrolytes, Mg, Hémato, fct hépatiques et rénale;**
- **Recherche étiologie**

# Consensus européen (2009)

- **1<sup>ère</sup> ligne:**
  - **Lorazepam (Temesta<sup>®</sup>) 0.1 mg/kg IV (Niveau A) ou 4 mg IV, répété si inefficace à 10 minutes (Niveau B; 1x4 mg suffisants dans 80%); en pré hospitalier également, par 2mg**
  - **(ou, si Lorazepam non disponible, Diazepam IV (Valium<sup>®</sup>) 10 mg suivi de 18 mg/kg de Phenytoin IV**

# Consensus européen (2009)

- **2ème ligne:**
  - **Si échec 1<sup>ère</sup> ligne, hospitalisation à l'USI: état de mal réfractaire**
  - **Agents anesthésiants: Midazolam, Propofol ou Barbituriques (Thiopental ou Phénobarbital)**
  - **(Status epilepticus complexe partiel: Phénobarbital, Valproate, Levetiracetam)**

# Prise en charge thérapeutique

- **Début précoce du traitement = crucial**
- **Etudes cliniques:**
  - ↑ durée de convulsions → ↑ morbi-mortalité

**Lowenstein et al. Status epilepticus. NEJM 1998**

- **Perte de GABA récepteurs temps-dépendante → perte de la capacité de réponse aux BZD**



# Prise en charge thérapeutique

- **Traitement de la crise**
- **Traitement des facteurs favorisants**
- **Traitement de fond (initié simultanément?)**
- **Traitement de la cause**

# Antiépileptiques (AE): utilisation

- **Nouveaux AE: discordance recommandations et utilisation**
- **Sélection de(s) AEs doit être basée sur profil sécurité, pharmacocinétique, mode d'action**

# Pharmacocinétique des AE

## Absorption:

- Bonne absorption digestive mais prenant plusieurs heures et ralentie par aliments
- Forme IV: Phénytoïne, Phénobarbital, Benzodiazépines, Valproate et Levetiracetam (Keppra®)

## Metabolisme

- Tous AE sauf Gabapentine (Neurontin®) and Pregabaline (Lyrica®) sont métabolisés
- La majorité des AE est métabolisée par les enzymes du cytochrome P450 dans le foie et peuvent inhiber ou induire les isoenzymes and modifier la pharmacocinétique de nombreux médicaments

# AE et chimiothérapie

- Phénytoïne, Carbamazépine, Oxcarbazépine, et Phénobarbital sont inducteurs des enzymes cytochrome P450 et risquent de réduire les concentrations des anti-cancéreux
- Le Valproate est un inhibiteur CYP450 et peut augmenter les concentration d'autres médicaments
- AE sans effet sur système CYP: Gabapentine, Pregabaline, Levetiracetam, Lamotrigine (Lamictal<sup>®</sup>) et Topiramate (Topamax<sup>®</sup>)



# AE et Chimiothérapie

- **Cisplatine, carboplatine, carmustine, methotrexate, réduisent biodisponibilité des AE (absorption, induction CYP450 et liaison protéines)**
- **AE augmentent le métabolisme de nombreux agents chimiothérapeutiques dont Thiotepa, Taxanes, Irinotecan et Imatinib, Gefitinib, Temsirolimus, Erlotinib, and Tipifarnib**



# Traitement ?

- **Lorazepam 4 mg IV à répéter si nécessaire**
- **Si échec 2<sup>ème</sup> ligne ou succès Diphantoïne IV 18 mg/kg ou Keppra 1500 mg (puis, après 6 h, 1000 mg/12h)**
- **Si échec 3<sup>ème</sup> ligne anesthésie**
- **Keppra: patients polymédiqués, SI, cancérologie ?**

*(Rüegg S et al Epilepsy & Behavior 2008)*

# MODE D'ACTION DES ANTIEPILEPTIQUES (AE)

Bloqueurs Canal Na <sup>+</sup>	Bloqueurs Canal Ca <sup>++</sup>	GABAnergiques	Bloqueurs glutamate	Autres
Phénytoïne Carbamazépine Oxcarbazépine Lamotrigine Valproate	Ethusuxémide (T-Type) ?Lamotrigine (N-Type) Gabapentine & Pregabaline (Modulateur L- Type)	*GABA Agonistes (Canal Cl <sup>-</sup> ) Clobazam Clonazépam Phénobarbital Primidone Topiramate *GABA trans- aminase Inhibiteur Vigabatril (irréversible) *Potentiel GABA Gabapentine Valproate	Topiramate ?Lamotrigine	Levetiracetam Topiramate & Acétozolamide (Carbonic Anhydrase Inhibitor)