

# Cas clinique: prise en charge d'une gémellaire en état de mal épileptique

Dr G Louis  
Réanimation polyvalente Hôpital de Mercy  
ILAR le 14 juin 2014

## Mme C. 28 ans

- Brachycéphalie opérée en 1984, 1989 et 1991
- Épilepsie séquellaire, pharmacorésistante
- Médicaments anti-épileptiques (MAE): Lamictal 500 mg /j et Depakine 1000 mg/j
- Accouchement par césarienne en 2004 pour souffrance fœtale (grossesse sous Depakine avec absence de crises)→ enfant autiste

## Situation avant la grossesse

- Stabilité électro-clinique depuis 2008 sous Lamictal 500 mg et Depakine 1000 mg/J
- Aucune modification du traitement
- Excellente compliance rapportée par son neurologue.

## Projet de grossesse

- Modification du traitement par neurologue
- Switch Depakine pour Urbanyl 5 mg/j
- Dose Lamictal idem

## Anamnèse

- Grossesse gémellaire bi-choriale bi-amniotique à 25 SA + 1 jour
- Crises à type absences depuis 6 semaines
- Adressée au SAU pour crise convulsive généralisée spontanément résolutive
- Cliniquement: apyrétique, normotendue, glasgow 15 sans déficit

## Evolution vers état de mal

- Échec de 10 +10 mg de Valium
- « Contre-indication » de Gardenal et Prodilantin par neurologue de garde
- IOT sous Nesdonal Celocurine et relai par Nesdonal 3 mg/kg/h pour VM
- Absence d'EEG au SAU (22H00)

## Examens de première intention

- Natrémie, calcémie, glycémie, hémogramme, fonction rénale, hémostase, BH, schizocytes RAS
- Dosage Lamictal: effondré
- TDM cérébral non injecté: Hypodensités frontales gauche et droite d'allure séquellaires
- Écho obstétricale: grossesse gémellaire évolutive sans décollement placentaire ni hématome. doppler ombilical normal
- Absence de protéinurie

## Prise en charge neurologique

- EEG biquotidien: état de mal persistant jusqu'à J3 nécessitant:
  - Augmentation Nesdonal 8 mg/kg/h
  - Introduction Hypnovel jusqu'à 0.5 mg/kg/h
  - Majoration Lamictal à 800 mg/j
  - Introduction Keppra 2 g/j
- Burst-suppression pour 48 heures

## Examens de deuxième intention

- Ponction lombaire: 1 cellule, absence de proteinorachie
- IRM cérébral: pas de thrombose veineuse
- Échographie fœtale: biométries concordantes, fœtus eutrophes et explorations doppler satisfaisantes. Pas d'argument pour une éclampsie

## Réflexion éthique à J4

- Faut-il arrêter la grossesse en cours?
  - État de mal difficile à contrôler
  - Posologie importante MAE et conséquences chez les nouveaux nés
- Discussion pluridisciplinaire:
  - Gynéco-MAR- neurologue-comité éthique
  - CHU- avis extérieur APHP

## Evolution finale

- État de mal super-réfractaire à J6
  - Réapparition d'un état de mal épileptique infra-clinique (uniquement sur les données EEG)
  - Lors de la tentative de diminution du Nesdonal
- Echographie J6: apparition d'une anasarque fœtal. Pronostic très défavorable expliqué à la famille. Réalisation d'une ITG sans complication

## Suites simples

- Réintroduction Depakine dès J7
- Sevrage progressif Nesdonal et Hypnovel devant amélioration EEG
- Réveil sans séquelle. Extubation J12 retardée par une PAVM
- Sortie de réanimation à J14 sous Lamictal Depakine et Keppra
- Adaptation des posologies MAE en neurologie et sevrage Keppra

## Epilepsie et grossesse

- Grossesses chez épileptiques: 3 à 5 sur 1000
- État de mal épileptique: 21/3806; aucun DC maternel (Battino et al 2013, EURAP epilepsy pregnancy registry )
- Auparavant découragée ou déconseillée
- Évolution des connaissances concernant la tératogénicité
- Assouplissement du discours médical
- Questions encore non résolues

## La grossesse exerce-t-elle une influence sur l'épilepsie ?

- La théorie:
  - moindre compliance
  - stress, fatigue
  - baisse des taux sériques des AE
- Données de la littérature rassurantes (Harden et al 2009, Battino et al 2013)
  - 54 à 80%: pas de modification de la fréquence
  - 14 à 32%: majoration
  - 3 à 24%: diminution

## Effets des crises sur le déroulement de la grossesse

- Absence de répercussion significative sur le développement fœtal  
(Méta-analyse Friedel et al 2004)
- Cependant ont été rapportés ponctuellement
  - Traumatisme obstétrical en cas de chute
  - Mort fœtal, hémorragies compliquant crises généralisées (hypoxie fœtale, acidose)

## Les traitements pris entraînent-ils des malformations ?

- Deux données émergent des registres de grossesse:
  - La polythérapie multiplie par 3 ou 4 le risque de malformations
  - Tous les traitements n'ont pas le même potentiel tératogène

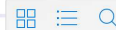


**Tableau I. Récapitulatif des principales données issues des quatre registres internationaux principaux.**

Registre	Registre australien (Vajda, 2010)	Registre Nord américain (Holmes et al., 2011)	Registre anglais (données retranscrites lors de l'European Congres of Epilepsy à Rhodes juillet 2010)	EURAP (Tomson et al., 2011)
Type d'étude	Prospectif/rétrospectif	Prospectif/rétrospectif	Prospectif	Prospectif/rétrospectif
Nombre de grossesses analysées	1617	6857 fin 2010	7739	6919
Moment du recueil	Dans les 12 mois	Précoce dans les 3 mois	Précoce dans les 3 mois	Précoce et 1 an
% de MM sans traitement	5,2 (139)		2,44 (463)	
% de MM sous polythérapie <sup>a</sup>			6 % <sup>a</sup>	9,8 % <sup>a</sup>
% de MM sous monothérapie			3,33 (4722)	3,3 (4540)
% de MM sous carbamazépine	6,3 (301)	2,9 (1012)	2,56	5,6 (1402)
% de MM sous lamotrigine	5,2 (231)	1,9 (1441)	2,25	2,9 (1280)
% de MM sous valproate de sodium	16,3 (215)		6,16	9,7 (1010)
% de MM sous phénytoïne	2,9 (35)		7,14	5,8 (103)
% de MM sous phénobarbital				7,4 (217)
% de MM sous topiramate	3,2 (31)		5,3	6,8 (73)
% de MM sous levetiracétam	0 (22)		0 (197)	1,6 (126)

MM : malformation majeure.

<sup>a</sup>Données plus anciennes (Meador et al., 2008).



## Caractère dose-dépendant de la tératogénicité ?

**Taux de malformations observées chez des enfants âgés de 1 an issus de mères traitées par un antiépileptique en monothérapie, en fonction de la molécule et de la dose**

Médicaments Dose quotidienne	Nombre de femmes exposées	Taux de malformations majeures observées à l'âge de 1 an (%)
Lamotrigine < 300 mg	836	2
Valproate < 700 mg	431	5,6
Valproate > 1 500 mg	99	24,2
Carbamazépine < 400 mg	148	3,4
Carbamazépine > 1000 mg	207	8,7
Phénobarbital > 150 mg	51	13,7

Tomson et al, Lancet Neurol 2011

## MAE et troubles cognitifs chez l'enfant

TABLEAU 2 État cognitif des enfants exposés aux médicaments				
Médicament pris par la mère	Carbamazépine (N = 73)	Lamotrigine (N = 84)	Phénytoïne (N = 48)	Valproate (N = 53)
QI de l'enfant estimé à l'âge de 3 ans	98 (95-102)	101 (98-104)	99 (94-104)	92 (88-97)

Meador et al NEJM 2009

## Épilepsie et accouchement

- Risque plus élevé d'accouchement déclenché et par césarienne ? (Borthen BJOG 2010)
  - Ou crainte de survenue d'une crise ?
- Risque plus élevé de pré-éclampsie et d'hémorragie de la délivrance ? (Borthen BJOG 2011)
- Risque de crise n'est pas augmenté (3,5% selon le registre EURAP)

# Épilepsie et post-partum

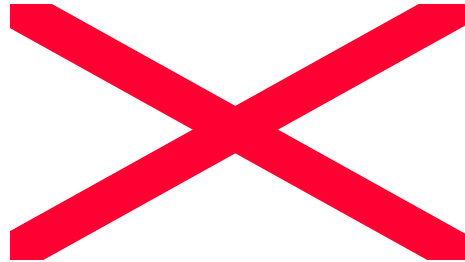
- Période à risque (fatigue, privation de sommeil)
- Prescription temporaire de benzodiazépines à dose filée
- Ne pas oublier de revenir aux dosages habituels si les MAE ont été majorées pdt la grossesse

## L'allaitement: au cas par cas

Tableau II. Recommandation de l'académie américaine de pédiatrie, du CRAT et du guide Hale concernant l'allaitement pour les molécules antiepileptiques actuellement disponibles.

Molécule	American Academy of Pediatrics	CRAT	Catégorie du guide Hale	RatioLP	Dose relative chez l'enfant	Effets secondaires signalés
Carbamazépine	Compatible	Déconseillé	L2	0,69	3,3-5,9 %	
Gabapentine	Non listé	Déconseillé	L2	~1	6,6 %	Pas d'effets secondaires rapportés dans dizaine de cas cliniques
Lacosamide	Non listé	Non listé	L3	0 données	0 données	
Lamotrigine	Non listé	Déconseillé	L3	0,56	9,2-23 % (grande variabilité)	Une apnée néonatale sévère signalée, mais à dose très importante Surveillance +++taux plasmatiques recommandés. Pic dans lait 4 heures après prise maternelle
Levetiracetam	Non listé	Déconseillé	L3	1	3,4-7,8	Passage dans le lait mais rapidement éliminé ensuite Peu d'accumulation
Oxcarbazépine	Non listé	Déconseillé	Non listé	0	0	0
Phénobarbital	À utiliser avec précaution	Déconseillé	L3	0,4-0,6	24 %	
Phénytoïne	Compatible	Déconseillé	L2	0,18-0,45	0,6-7,7 %	
Prégabaline	Non listé	Pas de donnée	L3	0 données	0 données	Pas de données mais compte tenu de ses caractéristiques pharmacologiques, le passage dans le lait pourrait être élevé
Topiramate	Non listé	Déconseillé	L3	0,86	3-23 %	Pas de données
Valproate de sodium	Compatible	Autorisé	L2	0,42	2 %	Pas d'effet indésirable rapporté chez les mères mais on conseille de surveiller les plaquettes et le bilan hépatique
Zonamide	Non listé	Pas d'info	L5	0,93	33 %	Très peu de données mais concentrations très élevées constatées

## Recommandations américaines



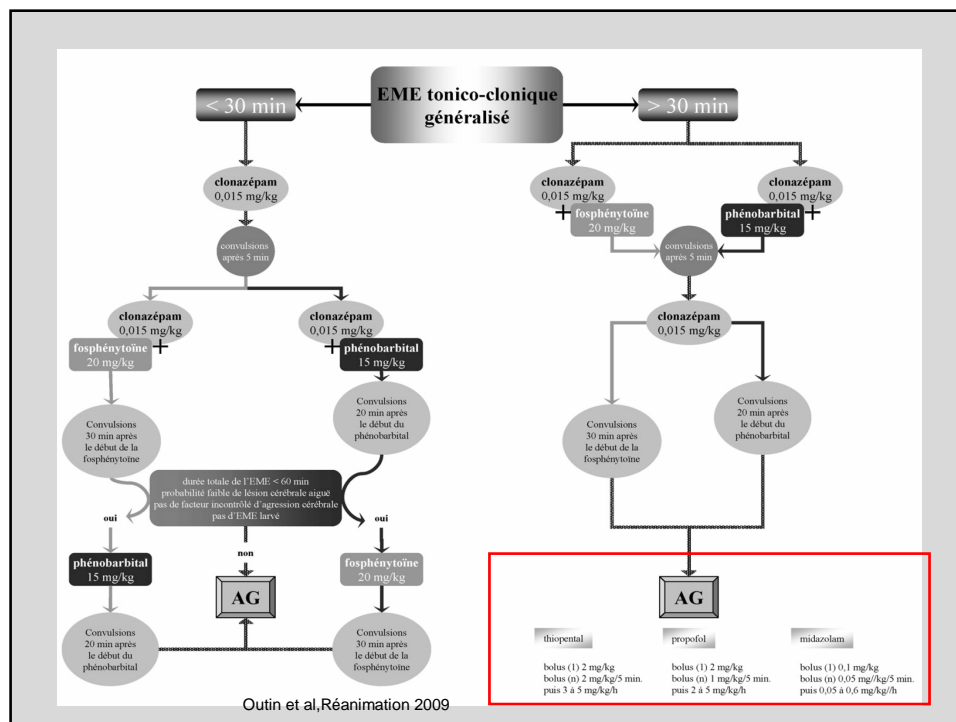
Harden et al. Management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy. Epilepsia 2009

## Pour la pratique

- Information chez une femme épileptique
- Réévaluer la nécessité de maintenir un MAE ou l'adapter
- Réduction au maximum du nbre de MAE prescrits
- Remplacement des MAE à fort potentiel tératogène ou cognitif (valproate +++ , si impossible inf 750 mg/j)
- Débuter les tt préconceptionnels
- Vérifier les taux plasmatique de MAE en cas d'aggravation
- Suivi obstétrical et neurologique renforcé

# État de mal épileptique

- EME: au moins 5 à 10 min d'activité comitiale continue sans reprise de conscience
- Considérer EME comme réfractaire après échec de 2 traitements antiépileptiques différents administrés à posologie adaptée



## État de mal super-réfractaire

- EME persistant ou récidivant malgré un traitement par AG depuis 24h
- Récidive EME après diminution ou arrêt de cette même AG
- 15% des patients admis pour EME
- Deux situations cliniques:
  - consécutifs à une lésions cérébrale aigue (TC, infection, AVC)
  - de novo, sans cause retrouvée

Shorvon et al, Brain 2011

## Traitement: *terra incognita*

- Protocoles basés sur cas cliniques ou petites séries
- AG + renforcement tt de fond
- Ont été proposées des thérapeutiques:
  - Physiques (hypothermie, neurochirurgie)
  - Pharmacologiques (kétamine, halogénés, corticoïde)
  - Nutritionnelles (régime cétogène)

## Prise en charge, évolution et pronostic des états de mal épileptiques super-réfractaires prolongés. Résultats de l'étude SUPREME

A. Lai (1), H. Outin (2), J. Jabot (3), B. Megarbane (4), S. Gaudry (5), R. Coudroy (6), G. Louis (7), F. Schneider (8), N. Barbarot (9), A. Roch (10), N. Lerolle (11), D. Luis (12), F. Fourier (13), A. Renault (14), L. Argaud (15), S. Gibot (1), P.-E. Bollaert (1) -

### Résultats

Parmi les 130 services contactés, **78 patients** dont 35 (45%) femmes ont été inclus dans **19 services**. Leur âge moyen était de 54±19 ans, avec un IGS II à 53±15. Les principaux antécédents étaient marqués par un alcoolisme chronique (35%), une épilepsie connue (33%), des antécédents d'AVC (13%). Les étiologies retrouvées étaient très diverses incluant majoritairement un traitement antépileptique chronique insuffisant (14%), un AVC (13%), une infection du système nerveux central (13%) ; **aucune étiologie n'était retrouvée dans 36% des cas**. Le traitement de 3ème ligne de la première semaine (anesthésie générale) incluait majoritairement thiopental (74%) et/ou midazolam (69%) ; après la première semaine, le thiopental restait majoritairement utilisé (81%), le midazolam (47%) étant moins utilisé au profit du propofol (25%). **La durée médiane de l'EMSRP était de 17 (IQR 12-26) jours**. Un tracé de burst suppression à l'EEG était obtenu dans 61% des cas en moins de 7 jours. De nombreuses complications survenaient en cours d'hospitalisation : utilisation de vasopresseurs (n = 60), PAVM (n = 27), épuration extra rénale (n = 14), thrombo-embolies (n = 5). **Quarante et un (52.5%) patients décédaient en réanimation**, dont 26 de choc septique et défaillance multiviscérale, 9 d'arrêt thérapeutique, 2 d'arrêt cardiaque, un de mort encéphalique et 3 de cause inconnue. Dans 17 cas, le décès survenait alors que l'EMSRP était résolu. A un an après la sortie, 5 patients supplémentaires étaient décédés. En analyse multivariée, les malades à bon pronostic (mRS 0-3) différaient significativement des mauvais pronostics (mRS 4-6) par un recours moindre aux vasopresseurs (OR 6.54 ; IC 1.09-39.29 ; p = 0.04). Les 12 (15%) malades à bon pronostic se répartissaient comme suit : mRS 0 : aucun ; mRS 1 : n = 7 ; mRS 2 : n = 2 ; mRS 3 : n = 3.

### Conclusion

La morbi-mortalité des EMSRP est lourde avec un **mauvais pronostic dans plus de 80%** des cas de cette série. Une grande majorité des décès est en relation avec des complications de la réanimation, alors même que dans plus de 40% des cas l'état de mal était résolu. **Cependant, des patients peuvent évoluer favorablement sans que des facteurs prédictifs de cette évolution puissent être clairement identifiés** dans cette série.