



Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
 www.em-consulte.com



## RAPPORTS D'EXPERTS

# Champ 1- bases physiopathologiques des états de mal épileptiques<sup>☆</sup>

## Pathophysiologic basis of status epilepticus

N. Engrand<sup>a,\*</sup>, A. Crespel<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Département d'anesthésie réanimation, fondation ophtalmologique Rothschild, 25-29 rue Manin, 75019 Paris, France

<sup>b</sup> Service explorations neurologiques et épileptologie, hôpital Gui-de-Chauliac, 80 avenue Fliche, 34295 Montpellier cedex 05, France

Disponible sur Internet le 9 octobre 2008

### MOTS CLÉS

État de mal épileptique ;  
 Excitotoxicité ;  
 Épileptogénèse ;  
 Dommages neuronaux ;  
 Débit sanguin cérébral

**Résumé** Les mécanismes, qui déclenchent et entretiennent l'activité épileptique, conduisant ainsi à l'état de mal épileptique (EME), sont encore mal connus. Ils résultent très certainement d'un déséquilibre entre les systèmes activateurs de la dépolarisation neuronale (libération d'acides aminés excitateurs, avec activation des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) post-synaptiques, propagation de la dépolarisation selon des circuits aberrants) et les systèmes inhibiteurs (synapses GABAergiques). L'EME entraîne de nombreuses perturbations cérébrales, directes, indirectes ainsi que systémiques dont les mécanismes et les conséquences sont intriqués. Celles-ci sont plus importantes et plus précoces en cas d'état de mal avec crises tonico-cloniques généralisées. Les lésions neuronales directes (perte neuronale sélective et épileptogénèse) résultent principalement de l'excitotoxicité, elle-même consécutive à l'activation neuronale exagérément intense et soutenue. Les dommages indirects sont la conséquence de l'incapacité du système circulatoire à fournir un apport en oxygène et en glucose suffisant au métabolisme accru des neurones activés de façon prolongée et synchrone. Ce déficit énergétique apparaît classiquement après une demi-heure d'évolution de l'EME, lorsque les mécanismes de compensation systémique (majoration du débit cardiaque) s'épuisent. La compréhension de ces éléments physiopathologiques est indispensable pour appréhender la prise en charge de l'EME.

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

### KEYWORDS

Status epilepticus;  
 Excitotoxicity;  
 Epileptogenesis;

**Summary** Mechanisms that induce and prolong epileptic activity, resulting in status epilepticus (SE), are poorly known. They probably result from an unbalance between activating systems of neuronal depolarisation (excitatory amino acids release with post synaptic NMDA receptor activation, spreading depolarisation following abnormal progression) and inhibiting systems (GABAergic synapses). SE leads to numerous direct, indirect as well as systemic cerebral disorders whose mechanisms and consequences are intricate. These disorders are more frequent in

<sup>☆</sup> Conférence formalisée d'experts : état de mal épileptique.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [nengrand@fo-rothschild.fr](mailto:nengrand@fo-rothschild.fr) (N. Engrand).

Neuronal damage;  
Cerebral blood flow

case of convulsive SE with generalized tonicoclonic seizures. Direct neuronal damage (selective neuronal loss and epileptogenesis) results mostly from excitotoxicity which arises from enhanced and extended neuronal activation. Indirect neuronal damage results from the inability of the circulatory system to supply sufficient oxygen and glucose contribution compared to the high metabolism level of the highly depolarized and synchronized neurons. This energetic deficit is usually patent after 30 minutes of SE when systemic compensation mechanisms (cardiac output increase) are exhausted. Understanding these pathophysiologic aspects is essential to treat SE efficiently.

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

La transformation d'une crise en EME convulsif est due à un déséquilibre du rapport excitation/inhibition neuronale en faveur de l'excitation. Celle-ci entraîne à son tour de nombreuses perturbations cérébrales et systémiques dont les mécanismes et les conséquences sont intriqués. La compréhension de ces éléments physiopathologiques est indispensable pour appréhender la prise en charge de l'EME.

Les conséquences systémiques de l'état de mal seront développées dans le champ 5 « prise en charge non spécifique de l'EME ».

## Génération de la crise et pérennisation de l'EME

La survenue d'une décharge épileptique suppose la coexistence d'une hyperexcitabilité constitutionnelle ou acquise et d'une hypersynchronie d'un groupe de neurones. Ces perturbations électrophysiologiques élémentaires résultent d'un déséquilibre entre le système de neurotransmission excitateur dont les neuromédiateurs sont des acides aminés (glutamate et aspartate) et le système inhibiteur médié par l'acide  $\gamma$  aminobutyrique (GABA) [1]. Ces phénomènes sont eux-mêmes la conséquence d'anomalies des canaux ioniques neuronaux : canaux voltage dépendants  $\text{Na}^+$  ou  $\text{Ca}^{2+}$  (responsables de la dépolarisation neuronale) ou  $\text{K}^+$  et  $\text{Cl}^-$  (responsables de la repolarisation ou de l'hyperpolarisation). La décharge épileptique se traduit sur l'électroencéphalogramme par un complexe pointe onde : la pointe est la résultante de bouffées de potentiels d'action, et l'onde lente résulte de la somme des repolarisations neuronales par les courants  $\text{K}^+$  sortants et les courants  $\text{Cl}^-$  entrants (liés à l'activation des récepteurs GABA (A). Celle-ci constituerait un phénomène protecteur visant à limiter la diffusion des décharges excitatrices [2]. Les cellules astrocytaires environnantes pourraient également exercer un rôle modulateur de l'excitabilité neuronale à travers le système GABA, ou leur fonction métabolique (recaptage du  $\text{K}^+$  et du glutamate) [2]. On parle actuellement de « plasticité épileptique » qui intéresse un réseau de neurones avec la régulation de leur excitabilité et de leur synchronisation.

La part respective de ces différents mécanismes dans la pérennisation d'une crise, conduisant à l'EME, est encore incertaine. Il existe d'un côté une hyperexcitation des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) associée à une libération de substance P [3]. Parallèlement, les systèmes anticonvulsivants endogènes tels que le système GABA [4], l'activation du récepteur A1 de l'adénosine [5] ou la sécrétion de substances protectrices comme les pep-

tides neuromodulateurs (somatostatine, neuropeptide Y) [6] sont dépassés. On accorde actuellement une grande place aux modifications morphologiques des récepteurs GABA (A) (changement des sous-unités exprimées) ainsi qu'à leur internalisation, dans la pérennisation des crises et la résistance aux benzodiazépines [7–9].

Enfin, il est admis que plus la crise se prolonge, moins elle a de chance de céder [10]. Elle aura donc d'autant plus de risque de retentissement cérébral et systémique.

## Retentissement cérébral de l'EME

Les conséquences cérébrales (comme les conséquences systémiques) de l'EME sont plus importantes et plus précoces en cas d'EME avec crises tonicocloniques généralisées qu'en cas d'état de mal non convulsif [11].

## Retentissement cérébral direct de l'EME

L'EME entraîne le même type de lésions cérébrales que celles observées au long terme chez le patient épileptique. Plusieurs études post-mortem réalisées chez l'homme ont montré que des lésions cérébrales sont constamment présentes à des degrés variables et qu'elles intéressent principalement le système limbique (hippocampe), le thalamus, les cellules du Purkinje du cervelet et le cortex cérébral [12]. Les modèles animaux ont permis de montrer que ces lésions cérébrales sont directement attribuables à l'activité épileptique puisqu'elles sont également présentes en cas de crises généralisées après contrôle des convulsions et des paramètres hémodynamiques et ventilatoires [13]. La validité de ces données en clinique humaine est très probable même si elle n'est pas formellement prouvée. En effet, les autopsies pratiquées chez trois patients décédés après EME dont les répercussions systémiques avaient été contrôlées ont retrouvé des lésions cérébrales similaires [14].

## Mort neuronale/Théorie de l'excitotoxicité

La constatation de lésions cérébrales siégeant au niveau post-synaptique dans des régions riches en récepteurs du glutamate [15], et s'installant même lorsque les facteurs systémiques sont contrôlés, a inspiré la théorie de l'excitotoxicité qui place le glutamate au centre des mécanismes lésionnels. Celle-ci a été mise en évidence dans le cadre de l'EME, expérimentalement [16] et en pathologie humaine [17]. Elle résulte du caractère exagéré et soutenu d'une activation neuronale normale [15]. Au niveau cellulaire, la crise comitiale se traduit par des dépo-

larisations répétées qui induisent une libération excessive de glutamate dans toute la région concernée. La fixation de celui-ci sur son principal récepteur post-synaptique, le récepteur NMDA provoque une augmentation excessive du calcium intracellulaire [18]. Il s'ensuit l'activation en cascade d'enzymes calcium dépendantes, aboutissant à une excitotoxicité pouvant entraîner une mort cellulaire. De plus, l'activation de la NO synthétase neuronale [19] et l'afflux de radicaux libres oxygénés peuvent aboutir aussi à une mort cellulaire radicalaire [15,20]. Enfin une mort cellulaire par apoptose peut être observée mais de façon différée via l'inflammation et elle reste un phénomène très minoritaire par rapport à l'excitotoxicité. Ces phénomènes expliquent la prédominance de la mort neuronale dans certaines régions les plus vulnérables au décours de l'EME (« perte neuronale sélective ») [9].

### Épileptogénèse

Le phénomène de perte neuronale sélective conduit à terme à des remaniements morphologiques : une réaction gliale de type inflammatoire modifie les contacts intercellulaires et favorise l'hypersynchronie [21] ; le développement de néosynapses et la repousse d'axones collatéraux (bourgeonnement ou *sprouting*) vont créer des circuits aberrants avec des boucles autoexcitatrices aggravant encore l'hyperexcitabilité et l'hypersynchronie [9]. De même les modifications fonctionnelles des récepteurs GABA (A) décrites en conditions d'hyperexcitabilité dans les neurones hippocampiques participent à l'épileptogénèse secondaire telle qu'elle est observée dans les épilepsies lésionnelles, notamment partielles [7,8]. Une approche plus récente de cette épileptogénèse fait intervenir l'induction de gènes précoces immédiats secondaire à l'activation des récepteurs au glutamate, qui entraîne l'activation de gènes tardifs permettant des synthèses protéiques comme la production de neurotrophines, de kinases et de phosphatases impliquées dans la fonction et la structure des synapses [9].

De façon intéressante, les séquences aboutissant à la mort neuronale sélective et à l'épileptogénèse peuvent être dissociées expérimentalement, en modulant la transmission GABAergique ou glutamatergique [9,22].

Enfin les lésions observées dépendent aussi du type d'EME, de sa localisation et de son étendue. Par exemple un état de mal restant limité au lobe frontal n'aura que peu ou pas de conséquences. En revanche, un EME temporal du fait de la richesse de l'hippocampe en circuits glutamatergiques et de la possibilité de diffusion de la décharge à l'hippocampe controlatéral peut donner lieu à des conséquences neuropsychologiques par atteinte hippocampique. Enfin dans les EME généralisés de type absences, l'épileptogénèse est particulière : on observe un renforcement du système GABA avec une suractivation de la boucle corticothalamocorticale sans lésion neuronale [23].

### Retentissement cérébral secondaire de l'EME

La phase d'hyperadrénergisme systémique est associée à une augmentation majeure du métabolisme général et cérébral. Le débit sanguin cérébral (DSC) reste adapté

à cette hyperactivité métabolique tant que les conditions hémodynamiques périphériques le permettent [24]. L'hypertension artérielle observée serait donc initialement protectrice. Durant la seconde phase de l'EME (diminution des convulsions et de l'hyperadrénergisme), l'inadéquation entre les besoins et les apports énergétiques, l'hypoxie, l'hypoglycémie ainsi que la diminution de pression de perfusion cérébrale (augmentation de la pression intracrânienne [PIC] par l'œdème cérébral et dégradation de l'hémodynamique systémique) favorisent l'ischémie neuronale. Il survient alors une dette en O<sub>2</sub>, bien que le DSC reste plus élevé que la normale. Il a été montré expérimentalement que durant la phase tardive de l'EME, le DSC devait se maintenir au moins au double de sa valeur contrôle pour garantir une oxygénation cérébrale suffisante [24]. De plus, dans une autre étude expérimentale, les régions les plus vulnérables étaient aussi celles qui présentaient le découplage métabolique le plus franc (majoration insuffisante du DSC par rapport à celle de la consommation de glucose) [25]. Ce déficit énergétique pourrait aggraver le phénomène de cascade excitotoxique et donc également les lésions neuronales [15]. Il est intéressant d'observer que ce phénomène ne concerne expérimentalement que les cerveaux adultes et non les cerveaux immatures [26]. En effet chez ces derniers, l'hypermétabolisme est moins important et moins répandu que dans les cerveaux adultes et surtout l'absence de lésion neuronale est corrélée à l'absence de découplage métabolique [27]. Cet aspect revêt son importance en pratique clinique puisqu'il est habituel d'accorder une plus grande tolérance de durée d'EME chez le jeune enfant par rapport à l'adulte.

L'intensité de ces lésions semble en outre corrélée à la durée de l'EME et au degré d'hyperthermie [28], et semble aussi se majorer lorsque l'EME survient dans un contexte d'inflammation [29]. En revanche l'œdème cérébral spécifiquement induit par l'EME reste modéré et influence peu la PIC [2]. En cas de traumatisme crânien, il a été montré que les crises comitiales aggravaient la libération extracellulaire de glutamate [30], justifiant qu'elles soient considérées comme de véritables facteurs d'agression secondaire.

### Évaluation des lésions cérébrales induites par l'EME

Des outils récents permettent de mieux appréhender les lésions cérébrales secondaires à l'EME. De nombreuses études montrent l'intérêt de l'IRM (en particulier les séquences en diffusion) pour mettre en évidence des lésions neuronales et l'œdème cérébral (vasogénique et cytotoxique), ainsi que pour aider à la compréhension de leur physiopathologie. La cartographie ADC (coefficient de diffusion apparent) retrouve des lésions spécifiques dans les territoires vulnérables mis en évidence par les études autopsiques avec une bonne corrélation entre l'ADC et la perte neuronale histologique [31]. On retrouve des données comparables en clinique où l'IRM permet de mettre en évidence un œdème vasogénique et cytotoxique en phase précoce post-EME, dont la régression fait par la suite la différence avec les lésions cérébrales constituées [32]. Les données conjointes d'IRM T2 diffusion et spectroscopie ont même permis de confirmer les rôles joués par l'acidose

tissulaire et l'excitotoxicité dans la genèse des lésions liées à l'EME [33].

De même, il semble que le dosage sérique de l'énolase spécifique neuronale (NSE) au décours de l'EME soit un indice des dégâts neuronaux, y compris en l'absence de convulsion [34]. En revanche, la protéine S100 (protéine gliale) ne semble pas être un aussi bon marqueur des dégâts neuronaux de l'EME [35,36].

## Conclusions

De ces données physiopathologiques découleront les principes de la prise en charge des EME. Les traitements spécifiques (antiépileptiques) viseront essentiellement à renforcer l'inhibition de la dépolarisation neuronale (agonistes GABAergiques, stabilisants de membrane). Le traitement non spécifique s'efforcera de contrôler de façon urgente l'hémodynamique périphérique et cérébrale, l'oxygénation, et la température de façon à maintenir en permanence un apport énergétique adapté à l'hypermétabolisme neuronal.

## Conflit d'intérêt

Aucun.

## Références

- [1] Jones-Davis DM, Macdonald RL. GABA (A) receptor function and pharmacology in epilepsy and status epilepticus. *Curr Opin Pharmacol* 2003;3:12–8.
- [2] Baldy-Moulinier M, Crespel A. Physiopathologie des crises et de l'état de mal épileptique. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001;20:97–107.
- [3] Wasterlain CG, Liu H, Mazarati AM, et al. Self-sustaining status epilepticus: a condition maintained by potentiation of glutamate receptors and by plastic changes in substance P and other peptide neuromodulators. *Epilepsia* 2000;41:134–43.
- [4] Treiman DM. GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:8–12.
- [5] Gouder N, Fritschy JM, Boison D. Seizure suppression by adenosine A1 receptor activation in a mouse model of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsia* 2003;44:877–85.
- [6] Vezzani A, Hoyer D. Brain somatostatin: a candidate inhibitory role in seizures and epileptogenesis. *Eur J Neurosci* 1999;11:3767–76.
- [7] Kapur J, Macdonald RL. Rapid seizure-induced reduction of benzodiazepine and Zn<sup>2+</sup> sensitivity of hippocampal dentate granule cell GABA (A) receptors. *J Neurosci* 1997;17:7532–40.
- [8] Sperk G. Changes in GABA (A) receptors in status epilepticus. *Epilepsia* 2007;48:11–3.
- [9] Meldrum B. Status epilepticus: the past and the future. *Epilepsia* 2007;48:33–4.
- [10] Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med* 1998;338:970–6.
- [11] Chapman MG, Smith M, Hirsch NP. Status epilepticus. *Anaesthesia* 2001;56:648–59.
- [12] Corsellis JA, Bruton CJ. Neuropathology of status epilepticus in humans. *Adv Neurol* 1983;34:129–39.
- [13] Meldrum BS, Vigouroux RA, Brierley JB. Systemic factors and epileptic brain damage. Prolonged seizures in paralyzed, artificially ventilated baboons. *Arch Neurol* 1973;29:82–7.
- [14] Fujikawa DG, Itabashi HH, Wu A, Shinmei SS. Status epilepticus-induced neuronal loss in humans without systemic complications or epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:981–91.
- [15] Wasterlain CG, Fujikawa DG, Penix L, Sankar R. Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia* 1993;34:37–53.
- [16] Ingvar M, Morgan PF, Auer RN. The nature and timing of excitotoxic neuronal necrosis in the cerebral cortex, hippocampus and thalamus due to flurothyl-induced status epilepticus. *Acta Neuropathol* 1988;75:362–9.
- [17] Tsuchida TN, Barkovich AJ, Bollen AW, Hart AP, Ferriero DM. Childhood status epilepticus and excitotoxic neuronal injury. *Pediatr Neurol* 2007;36:253–7.
- [18] Pal S, Sombati S, Limbrick DD, DeLorenzo RJ. In vitro status epilepticus causes sustained elevation of intracellular calcium levels in hippocampal neurons. *Brain Res* 1999;851:20–31.
- [19] Huh Y, Heo K, Park C, Ahn H. Transient induction of neuronal nitric oxide synthase in neurons of rat cerebral cortex after status epilepticus. *Neurosci Lett* 2000;281:49–55.
- [20] Fujikawa DG, Shinmei SS, Cai B. Seizure-induced neuronal necrosis: implications for programmed cell death mechanisms. *Epilepsia* 2000;41:9–13.
- [21] Sloviter RS. Status epilepticus-induced neuronal injury and network reorganization. *Epilepsia* 1999;40:34–9.
- [22] Brandt C, Potschka H, Löscher W, Ebert U. N-methyl-D-aspartate receptor blockade after status epilepticus protects against limbic brain damage but not against epilepsy in kainite model of temporal lobe epilepsy. *Neuroscience* 2003;118:727–40.
- [23] Snead OC III. Basic mechanisms of generalized absence seizures. *Ann Neurol* 1995;37:146–57.
- [24] Kreisman NR, Magee JC, Brizzee BL. Relative hypoperfusion in rat cerebral cortex during recurrent seizures. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991;11:77–87.
- [25] Ingvar M, Siesjö BK. Local blood flow and glucose consumption in the rat brain during sustained bicuculline-induced seizures. *Acta Neurol Scand* 1983;68:129–44.
- [26] Fernandes MJ, Dube C, Boyet S, Marescaux C, Nehlig A. Correlation between hypermetabolism and neuronal damage during status epilepticus induced by lithium and pilocarpine in immature and adult rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:195–209.
- [27] Pereira de Vasconcelos A, Ferrandon A, Nehlig A. Local cerebral blood flow during lithium-pilocarpine seizures in the developing and adult rat: role of coupling between blood flow and metabolism in the genesis of neuronal damage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:196–205.
- [28] Fountain NB, Lothman EW. Pathophysiology of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1995;12:326–42.
- [29] Sankar R, Auvin S, Shin D, Mazarati A. Inflammation modifies status epilepticus-induced hippocampal injury during development. *Epilepsia* 2007;48:16–8.
- [30] Vespa P, Prins M, Ronne-Engstrom E, Caron M, Shalmon E, Hovda DA, et al. Increase in extracellular glutamate caused by reduced cerebral perfusion pressure and seizures after human traumatic brain injury: a microdialysis study. *J Neurosurg* 1998;89:971–82.
- [31] Engelhorn T, Hufnagel A, Weise J, Baehr M, Doerfler A. Monitoring of acute generalized status epilepticus using multilocal diffusion MR imaging: early prediction of regional neuronal damage. *Am J Neuroradiol* 2007;28:321–7.
- [32] Kim JA, Chung JI, Yoon PH, Kim DI, Chung TS, Kim EJ, et al. Transient MR signal changes in patients with generalized tonic-clonic seizure or status epilepticus: perictal diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1149–60.
- [33] Van Eijsden P, Notenboom RG, Wu O, de Graan PN, van Nieuwenhuizen O, Nicolay K, et al. In vivo 1H magnetic resonance spectroscopy, T2-weighted and diffusion-weighted MRI during lithium-pilocarpine-induced status epilepticus in the rat. *Brain Res* 2004;1030:11–8.

- [34] DeGiorgio CM, Heck CN, Rabinowicz AL, et al. Serum neuron-specific enolase in the major subtypes of status epilepticus. *Neurology* 1999;52:746–9.
- [35] Buttner T, Lack B, Jager M, Wunsche W, Kuhn W, Muller T, et al. Serum levels of neuron-specific enolase and S100 protein after single tonicoclonic seizures. *J Neurol* 1999;246:459–61.
- [36] Leutmezer F, Wagner O, Baumgartner C. Serum S100 protein is not a suitable seizure marker in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:1172–4.