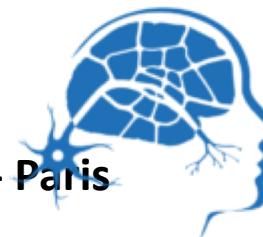


# Prise en charge de l'état de mal épileptique convulsif généralisé

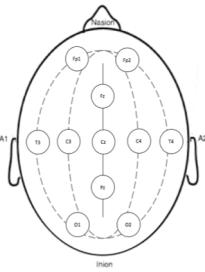
*t.sharshar@ghu-paris.fr*



Sainte-Anne Teaching Hospital - Paris

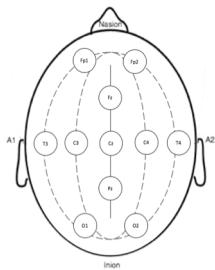


Institut de  
Psychiatrie et  
Neurosciences  
de Paris ●



# EME Convulsif Généralisé

- Une urgence diagnostique et thérapeutique, avec un risque de souffrance irréversible cérébrale, également dépendant de l'étiologie
- Surmortalité, surmorbilité et séquelles cognitives (dépendantes de l'étiologie)
- Besoin d'une définition opérationnelle, d'autant que l'EEG, gold-standard diagnostique n'est qu'exceptionnellement disponible en urgence.
- Même si l'EME CG est contrôlé, il demeure une urgence diagnostique
- L'étiologie et les conséquences de l'EME peuvent être en soi une indication à la réanimation



# Définition de l'EMEGC

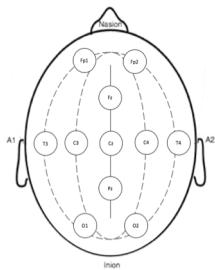
L'EMETCG est défini de façon opérationnelle

1) par une crise généralisée dont les manifestations motrices se prolongent au-delà de cinq minutes

ou

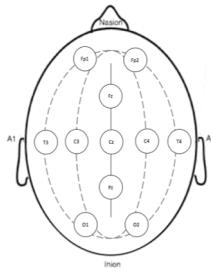
2) par des crises ( $\geq 2$ ) qui se répètent à des intervalles brefs sans reprise de conscience inter-critique (non réponse à des ordres simples).

*L'EMETCG doit être distingué des crises TCG en série entre lesquelles on constate une reprise de conscience, définie comme la capacité à répondre à des ordres simples. Cette situation constitue une menace d'EMETCG.*



# Prise en charge de l'EMEGC

- **Urgence diagnostique**
  - « ***Un train peut en cacher un autre*** »
  - 3 cartes neurologiques à utiliser à bon escient: **Imagerie, PL et EEG**
  - Bilan biologique (**cause, ACSOS et retentissement**)
- **Urgence thérapeutique**
  - 1 - anti-épileptique
  - 2 - Symptomatique (dont prévention des ACSOS)
  - 3 - Etiologique



# Prise en charge de l'EMEGC

- **Imagerie**

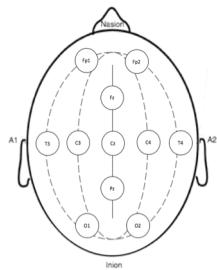
- Pas systématique
- Indiquée si signe de localisation, contexte fébrile, évolution grave, suspicion diagnostique et absence d'étiologie évidente et EME *de novo*
- Distinguer les lésions liées à la cause de celles induites par l'EME

- **Ponction lombaire**

- Indiquée si suspicion d'encéphalite ou absence d'étiologie retrouvée

- **EEG**

- Systématique et le plus tôt possible
- En cas d'EME réfractaire: monitoring EEG

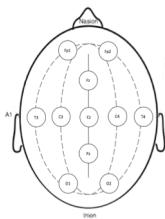


# Causes de l'EMGC

EME chez patient connu pour épilepsie	%
Lien avec médication (non-adhérence, iatrogénie, etc.)	16-35%
Epilepsie connue sans facteur provoquant	15%
Sevrage alcool / Benzodiazépine (BZD)	5-20%
Tumeur cérébrale	14%
Maladie cérébrovasculaire (séquelle ou aiguë)	8-14%
Toxique ou métabolique	4-15%
Infection hors du SNC	5-7%
Séquelle de traumatisme crânien	5%
Infection du SNC	3%

EME de novo	%
Maladie cérébrovasculaire (séquelle ou aigue)	32%
Tumeur cérébrale (incluant changement aigu, saignement par exemple)	3-18% (5%)
Intoxication (volontaire/accident)	5-20%
Origine inconnue	5-10%
Sevrage alcool/BZD	6-10%
Toxique ou métabolique	6-10%
Infection du SNC	5-9%
Traumatisme crânien aigu	7%
Maladie inflammatoire (y compris auto-immunes)	6%
Origine indéterminée	5%
Infection hors du SNC	2%
Maladies neurodégénératives	2%

Attention aux étiologies intriquées



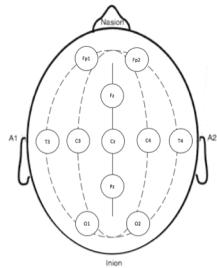
# Bilan biologique d'un EMGC

Groupe	Analyse sanguine	LCR
Général	<ul style="list-style-type: none"> <li>Formule sanguine,</li> <li>Glycémie,</li> <li>Bilan hépato-rénal,</li> <li>Na+, K+, Ca++, ionisé et total, Mg++</li> <li>Taux médicamenteux si indiqué</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Répartition cellulaire, protéines, recherche de bandes oligoclonales</li> <li>Coloration de Gram</li> <li>Cytologie</li> <li>Encre de chine</li> </ul>
Auto-immunité	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Auto-anticorps anti-neuronaux (intracellulaires)</i> : anti-Hu, Yo, Ri, CV2 (CRMP5), Ma2, amphiphysin, GAD65, PCA-2, Tr, SOX1, titin, recoverin → Liste à adapter avec le laboratoire de référence</li> <li><i>Panel d'auto-anticorps neuronaux synaptique ou de surface</i> : Anti-NMDAR, AMPAR, GABA<sub>A</sub>R, LGI-1, CASPR2, DPPX → Liste à adapter avec le laboratoire de référence</li> <li><i>Maladies systémiques</i> : Facteurs anti-nucléaires (ANA/cytoplasmiques), ANCA, facteur rhumatoïde, anticorps anti-SSA, anti-SSB, anti-phospholipides (anticoagulant lupique, anti-β2-microglobuline et anti-cardiolipine), anti-thyroperoxydase (TPO) et thyroglobuline, anti-transglutaminase, enzyme de conversion de l'angiotensine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Panel d'auto-anticorps neuronaux synaptique ou de surface</i> (cf. sérum)</li> </ul>
Infectieux	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Virale</i> : HSV1 et 2, VZV, CMV, EBV, HHV6, entérovirus, rougeole, rubéole, <i>Influenza A et B</i>, VIH, JCV, flavivirus (méningoencéphalite verno-estivale ou à tique), VHC</li> <li><i>Bactérienne</i> : Lyme, Syphilis, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (± PCR), <i>Chlamydia</i> (± PCR)</li> <li><i>Parasitaire</i> : toxoplasmose (± PCR), frottis sanguin/goutte épaisse (paludisme)</li> <li><i>Fongique</i> : antigène <i>Cryptococcus neoformans</i> → Sérologies à adapter en fonction des voyages du patient : considérer West Nile virus (V), Japanese encephalitis V, St-Louis encephalitis V, eastern equine encephalomyelitis V, western equine encephalomyelitis V, paludisme, etc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PCR : HSV 1 et 2, VZV, CMV, EBV, HHV6, entérovirus, rougeole, rubéole, <i>Influenza A et B</i>, VIH, JCV</li> <li>PCR : BK, Listeria monocytogenes, <i>Mycoplasma pneumoniae</i></li> <li>Anticorps maladie de Lyme</li> <li>Antigène <i>Cryptococcus neoformans</i></li> </ul>
Autres	<ul style="list-style-type: none"> <li>Porphyrie</li> <li>Lactate, pyruvate ± mutation mitochondriale notamment MELAS, MERRF et POLG1</li> <li>Métaux lourds</li> </ul>	Rapport lactate/pyruvate (suspicion de mitochondriopathie)

**Le bilan étiologique doit être gradué selon l'évolution de l'EME, de son anamnèse et des antécédents du patient**

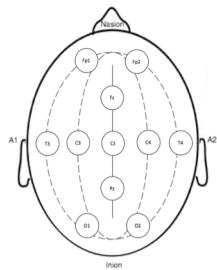
## De novo

1. Maladie métabolique (mitochondriopathie...)
2. Encéphalite auto-immune



# Prise en charge de l'EMGC

- 1. Lutte contre les facteurs d'agressions cérébrale**
- 2. Sérum salé comme soluté de base**
- 3. Thiamine (100 à 500 mg)**
- 4. Quand intuber?**

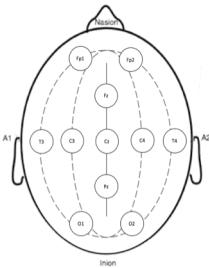


# Intubation

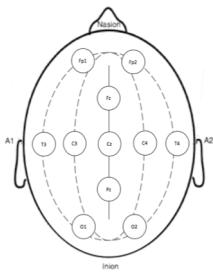
Indications d'intubation et de ventilation mécanique	Quand ne pas recourir à l'intubation et à la ventilation mécanique
Insuffisance respiratoire aiguë Contexte d'agression cérébrale aiguë sévère * EMETCG réfractaire au traitement antiépileptique de deuxième ligne bien conduit Altération de la vigilance malgré l'arrêt des convulsions, avec mauvaise tolérance respiratoire Sécurisation du transport	Crise d'épilepsie TCG avec respiration stertoreuse Traitements antiépileptiques de première ou de deuxième ligne incomplets avec bonne tolérance respiratoire Altération profonde et prolongée de la vigilance malgré l'arrêt des convulsions, avec bonne tolérance respiratoire

## **Intubation: Risque de sur-classification en réfractaire**

# ACOSOS

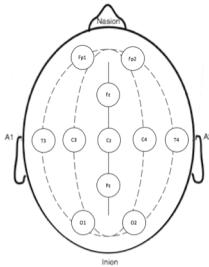


Paramètre à monitorer et à corriger	Valeurs cibles	Moyens à disposition
Oxygénation sanguine	SpO <sub>2</sub> 95-99 % PaO <sub>2</sub> 80-95 mmHg	- Libération des voies aériennes supérieures : guédel, aspiration positionnement de la tête - O <sub>2</sub> au masque facial - Intubation et ventilation mécanique - Monitorage continu de la SpO <sub>2</sub>
Capnie	PaCO <sub>2</sub> 35-45 mmHg si HTIC avec intubation	- Intubation ventilation mécanique - Mode volume contrôlé - Monitorage continu du CO <sub>2</sub> expiré
Pression artérielle moyenne (PAM)	PAM 70-90 mmHg PAM ≥ 90 mmHg si HTIC*	- Remplissage vasculaire modéré - Catécholamines - Monitorage non invasif ou invasif de la pression artérielle - Monitorage du débit cardiaque si Tako-Tsubo (échocardiographie)
Rythme cardiaque	Risque de troubles du rythme et de la conduction	- Electrocardiogramme continu - Perfusion lente de phénytoïne (< 50 mg.min <sup>-1</sup> ) ou de fosphénytoïne (< 100 mg.min <sup>-1</sup> )
Glycémie	1,4 – 1,8 g.L <sup>-1</sup>	- Mesure de la glycémie dès la prise en charge initiale - Monitorage de la glycémie pendant toute la prise en charge - Sérum glucosé 30 % (50 mL) si hypoglycémie - Insulinothérapie intraveineuse ou sous-cutanée si hyperglycémie, selon un protocole préétabli d'adaptation des doses
Natrémie	135-145 mEq.L <sup>-1</sup>	- En cas d'EMETCG par hyponatrémie : correction de 1 à 2 mEq/l/heure par du sérum salé hypertonique 20 %, jusqu'au contrôle de l'EME, sans dépasser 8 mEq.L <sup>-1</sup> .jour <sup>-1</sup>
Calcémie	2,2-2,6 mEq.L <sup>-1</sup>	- En cas d'EMETCG par hypocalcémie < 1,6 mEq.L <sup>-1</sup> (surout chez l'enfant) : correction par gluconate de calcium 10 %
pH	7,35 – 7,45	- Gazométrie artérielle - Correction spontanée de l'acidose avec le contrôle des crises le plus souvent - Bicarbonate de sodium 1,4 % si acidose métabolique - Intubation et ventilation si acidose respiratoire
Température	Normothermie (36,5 – 38 °C)	- Découvrir le patient - Paracétamol - Si besoin (fièvre élevée), refroidissement externe (couverture refroidissante, packs de glace sur les axes vasculaires), voire interne, avec curarisation (éviter le frisson)

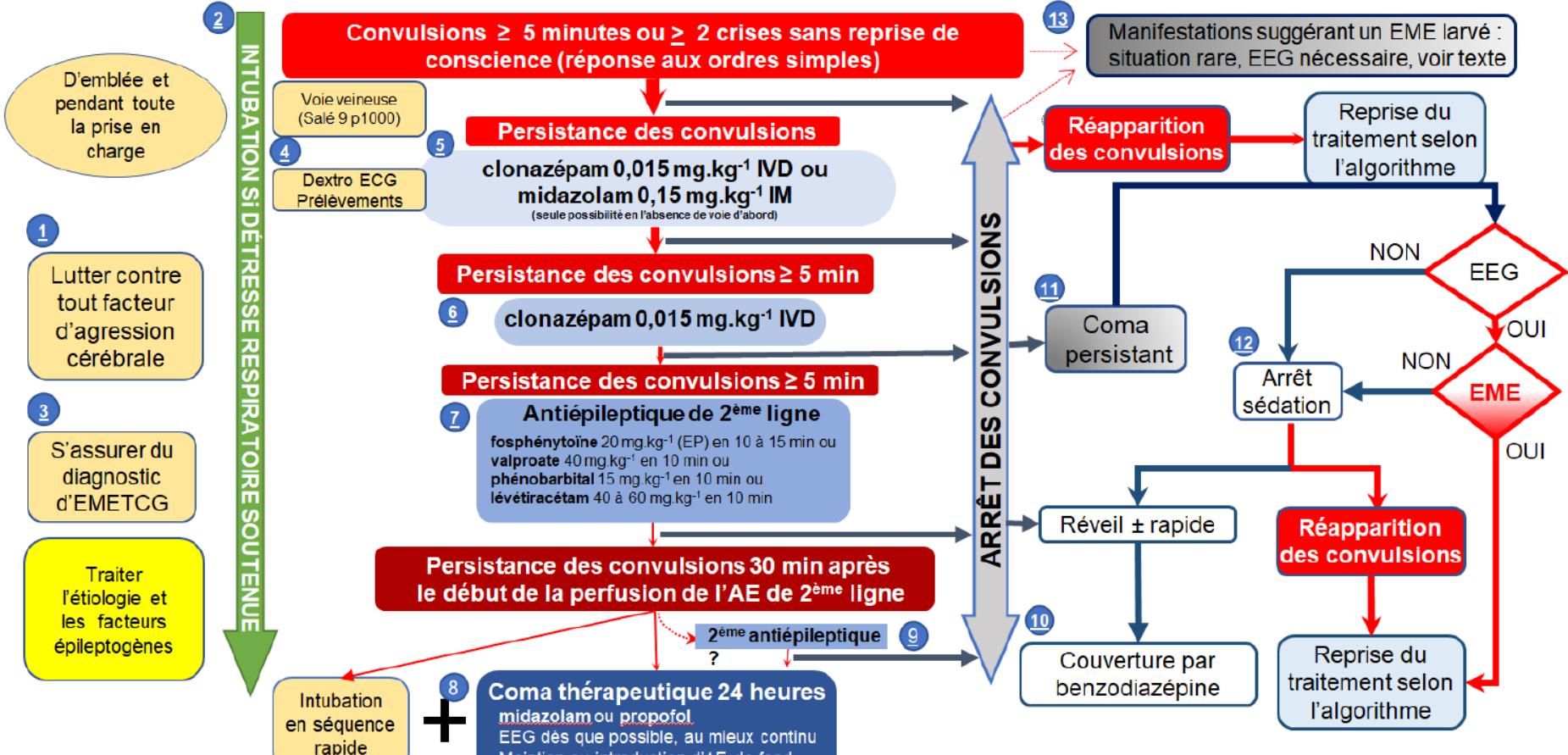


# Prise en charge

- Taxonomie de l'EME congruent à l'algorithme thérapeutique
  - Phase précoce/Menace d' un EMEGC: Benzodiazepines d'action courte
  - EMEGC établi : AED d'action prolongée
  - EMEGC réfractaire: persistance ou récidive malgré 1ere et 2eme lignes AED => **sédation + monitoring EGG**
  - EMEGC super-réfractaire => EME persistant ou récidivant malgré AED et sédation avis spécialisé (conduite AED, cannabidiol, Interprétation EEG, bilan étiologique, régime céto-gène, hypothermie etc...)
  - Super-réfractaire prolongé: récidive après arrêt des sédations



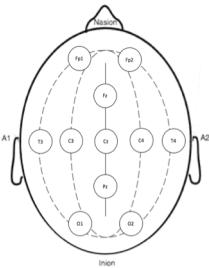
# Prise en charge



14 EEG dès que possible si doute diagnostique, coma, suspicion d'EMETCG larvé (rare), EME réfractaire.

Imagerie précoce indispensable si EME de novo. 4 Autres examens Avis spécialisés dès que possible, ce d'autant qu'il s'agit d'un EME réfractaire, pour interpréter l'EEG et préciser l'étiologie.

# Management



## Immediate management (0-5 minutes)

- Note the time, call for help
- Secure airway (semi-prone position, nasopharyngeal airway), give oxygen
- Establish IV access, check glucose level, blood gas, FBC, U&E, LFT, CRP, Mg, Bone profile, TFT, AED levels, toxicology, septic screen
- Ascertain if: PMH; medications; drug abuse; intercurrent illness; history of epilepsy; PNES.
- Consider videoing if ?PNES.

## Early status epilepticus (5-20 minutes)

- Monitor vital signs
- Institute cardiac monitoring
- Contact ICU if no response to first benzodiazepine

## Established status epilepticus (20-40 mins)

- ICU review
- Chest X-ray
- Consider CT head if first seizure, new focal neurology, head injury
- Consider intubation

## Refractory status epilepticus (>30 mins)

- Intubate and admit to ICU
- Consider EEG

## GENERAL MEASURES

## MEDICATIONS

- Establish whether any treatments have been given prior to arrival in hospital
- If suspicion of alcohol excess or malnourishment, give Pabrinex
- Replace glucose if hypoglycemic
- Prepare a benzodiazepine for administration

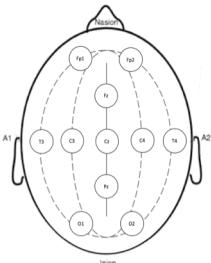
- Give a benzodiazepine (see figure 2)
- If no response after 5 minutes, give a second dose of benzodiazepine.

Give 2<sup>nd</sup> line AED IV (see figure 3):

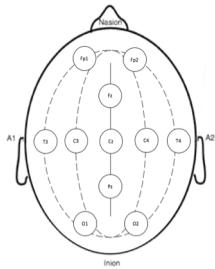
- Phenytoin/fosphenytoin
- Sodium valproate
- Levetiracetam

- Anaesthetic agents (eg. Thiopental, propofol, midazolam)

# Management



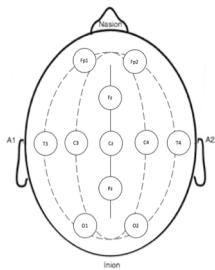
Drug	Dose; Rate (Maximum)	May be preferable	Contraindications & Cautions
(fos)Phenytoin	20mg/kg; 50mg/min (2000mg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Already taking phenytoin, suspected poor adherence</li> <li>Alternatives contra-indicated or previously ineffective</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Significant hypotension</li> <li>Bradycardia, heart block</li> <li>Porphyria</li> <li>Generalized epilepsy</li> <li>Overdose of recreational drugs or antidepressants</li> </ul>
Valproate	30mg/kg; 10mg/kg/min (3000mg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Already taking valproate, suspected poor adherence</li> <li>Generalized epilepsy</li> <li>Comorbid migraine, mood disorder</li> <li>Alternatives contra-indicated or previously ineffective</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Women of childbearing age<sup>1</sup></li> <li>Pre-existing liver disease or pancreatitis</li> <li>Known metabolic disorder predisposing to hepatotoxicity</li> <li>Caution in acute stroke or brain injury (risk of thrombocytopenia)</li> </ul>
Levetiracetam	60mg/kg; 6mg/kg/min (4500mg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Already taking levetiracetam, suspected poor adherence</li> <li>Need for minimal drug interactions</li> <li>Alternatives contra-indicated or previously ineffective</li> </ul>	<p>May not be best choice in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>acute or prior brain injury<sup>2</sup></li> <li>known mood/behaviour disorder (may exacerbate)</li> <li>Reduce dose in renal impairment</li> </ul>



# Difficultés

- **Persistante d'un trouble de conscience**
  - Non contrôle avec évolution vers un EMEGC larvé (subtle status epilepticus)?
  - Effet sédatif des AED
  - Sédation?
  - Trouble de la conscience en rapport avec la cause?
  - Autres?
- **Récurrence de mouvements anormaux**
  - Non contrôle de l'EME?
  - Pathologie sous jacente?
  - Evolution séquellaire d'une EME?

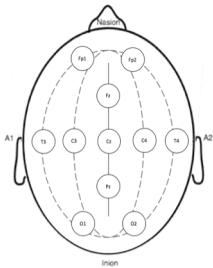
**Situation ininterprétable sans EEG et arrêt si possible de la sédation**



# EMEGC non contrôlé

- **Avis spécialisé**

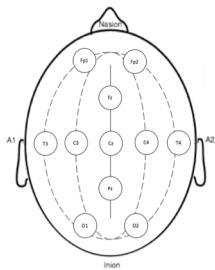
- Interprétation de l'EEG potentiellement très complexe avec risque de mésinterprétation de signaux métaboliques ou épileptiques
- Conduite du traitement AED car risque majeur d'interactions médicamenteuses et de surenchère thérapeutique
- Recours aux thérapeutiques exceptionnelles: AED de troisième ligne, cannabidiol, régime cétogène, hypothermie
- Conduite du bilan étiologique et traitement étiologique, voire d'épreuve



# Limits

Despite the proven efficiency of this stepwise strategy:

- cessation of seizures is still not obtained in about a quarter of patients ;
- GCSE remains associated with prolonged hospitalization and long-term disability.

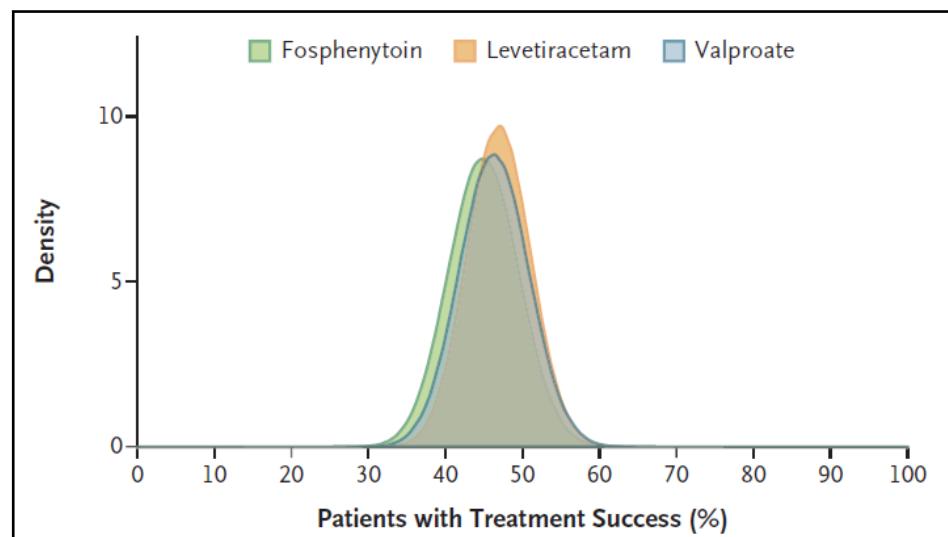


# Comparison of second-line AEDs

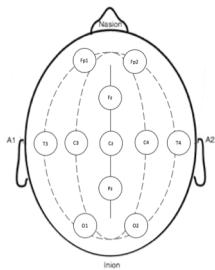
*In order to improve control of seizure and long-term outcome, randomized clinical trials (RCT) were therefore undertaken **to determine the most efficient second-line anti-epileptic drugs (AEDs).***

# Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus

Outcome and Population	Levetiracetam (N=145)	Fosphenytoin (N=118)	Valproate (N=121)
Primary efficacy outcome: cessation of seizures and improvement in consciousness at 60 min without other anticonvulsant medications			
Intention-to-treat population			
No. with outcome	68	53	56
Percent of patients with outcome (95% credible interval)	47 (39–55)	45 (36–54)	46 (38–55)
Probability that treatment is the most effective	0.41	0.24	0.35
Probability that treatment is the least effective	0.24	0.45	0.31



**Figure 2.** Posterior Probabilities of Success According to Treatment Group for the Primary Outcome of Cessation of Status Epilepticus at 60 Minutes.



# Pre-hospital adjuvant therapy

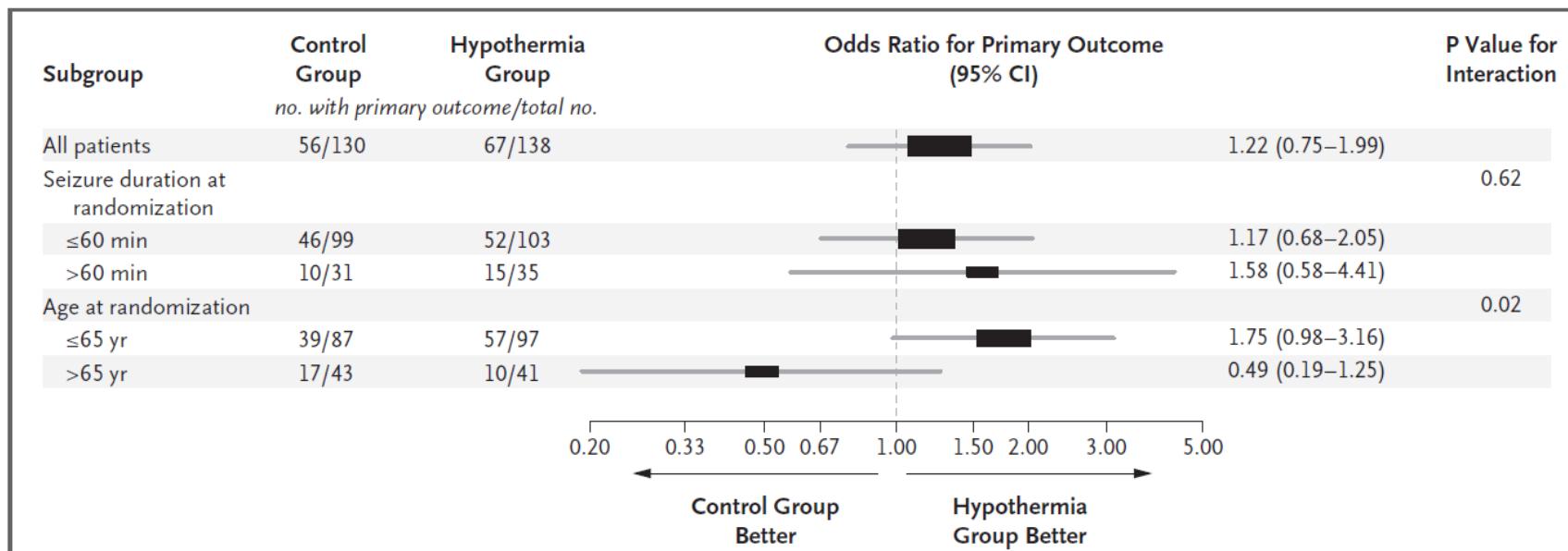
*Another approach consists of starting a second-line AED earlier at pre-hospital stage...*

# Prehospital treatment with levetiracetam plus clonazepam or placebo plus clonazepam in status epilepticus (SAMUKeppra): a randomised, double-blind, phase 3 trial

	Clonazepam plus levetiracetam (n=68)	Clonazepam plus placebo (n=68)	RR (95% CI)	p value
<b>Primary outcome</b>				
Seizure cessation within 15 min of the onset of treatment				
Modified intention-to-treat analysis	50/68 (74%)	57/68 (84%)	0.88 (0.74-1.05)	0.14
Per-protocol analysis	46/61 (75%)	50/58 (86%)	0.87 (0.73-1.04)	0.14
<b>Secondary outcomes*</b>				
Time between the first injection and cessation of convulsions, mint	3 (0-50)	5 (0-41)	..	0.97
Need for a second injection of clonazepam after 5 min	28/67 (42%)	28/65 (43%)	0.97 (0.65-1.44)	0.88
Need for injection of an antiepileptic drug after 15 min	19/67 (28%)	15/65 (23%)	1.23 (0.68-2.21)	0.49
Patients with waking signs at 35 min‡	22/56 (39%)	21/51 (41%)	0.95 (0.60-1.51)	0.84
Endotracheal intubation for general anaesthesia at 35 min	9/68 (14%)	12/67 (18%)	0.95 (0.82-1.09)	0.45
Seizures at hospital arrival	1/68 (1%)	2/66 (3%)	0.49 (0.05-5.23)	0.62
Patients awake at hospital arrival‡	29/39 (74%)	31/44 (70%)	0.87 (0.43-1.75)	0.69
Seizure recurrence during stay in hospital	7/67 (10%)	13/68 (19%)	0.55 (0.23-1.28)	0.16
Length of hospital stay, days				
Overall	10 (1-15)	10 (1-15)	..	0.95
In intensive care unit	3 (0-15)	3 (1-15)	..	0.74
<b>Post-hoc analyses</b>				
Delay between the first and second injection of clonazepam, min	8 (5-25)	10 (5-25)	0.73	
Cessation of convulsions at 35 min	55/68 (81%)	55/68 (81%)	1.00 (0.85-1.18)	1
Prehospital seizure recurrence in patients with seizure cessation within 35 min of the onset of treatment‡	9/42 (21%)	11/49 (22%)	0.95 (0.44-2.08)	0.91
Neurological state at 15 days after admission to hospital, or earlier if discharged from hospital				
Death§	3/66 (5%)	4/65 (6%)	0.74 (0.17-3.17)	0.72
New neurological deficit¶	1/63 (2%)	8/61 (13%)	0.12 (0.02-0.94)	0.016

*Another approach consists in combining first and second-line AED therapy with an adjuvant treatment.*

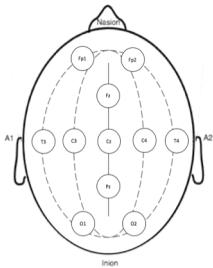
# Hypothermia for Neuroprotection in Convulsive Status Epilepticus



**Figure 2. Prespecified Subgroup Analyses.**

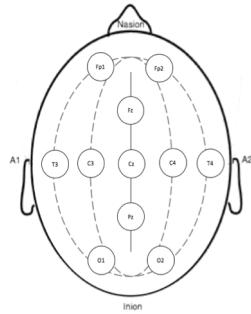
The primary outcome was the absence of functional impairment at 90 days, as defined by a score of 5 on the Glasgow Outcome Scale (GOS; range, 1 to 5, with 1 representing death and 5 representing no or minimal neurologic deficit). The sizes of the data markers reflect the relative size of each subgroup. P values were calculated with the use of the Gail and Simon test.

+ effets secondaires de l'hypothermie et évaluation neurologique excessivement retardée



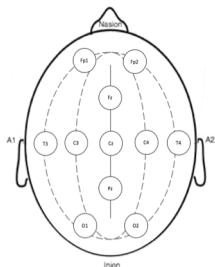
# Conclusions

- The addition of hypothermia, did not improve neurological outcome in GCSE.
- We reasoned that a strategy based on the administration at the time of ICU admission of a treatment exhibiting **anti-epileptic and neuroprotective** properties as well as being well-tolerated (i.e. not inducing or requiring sedation) might be beneficial.
- **We opted for Valproic acid**



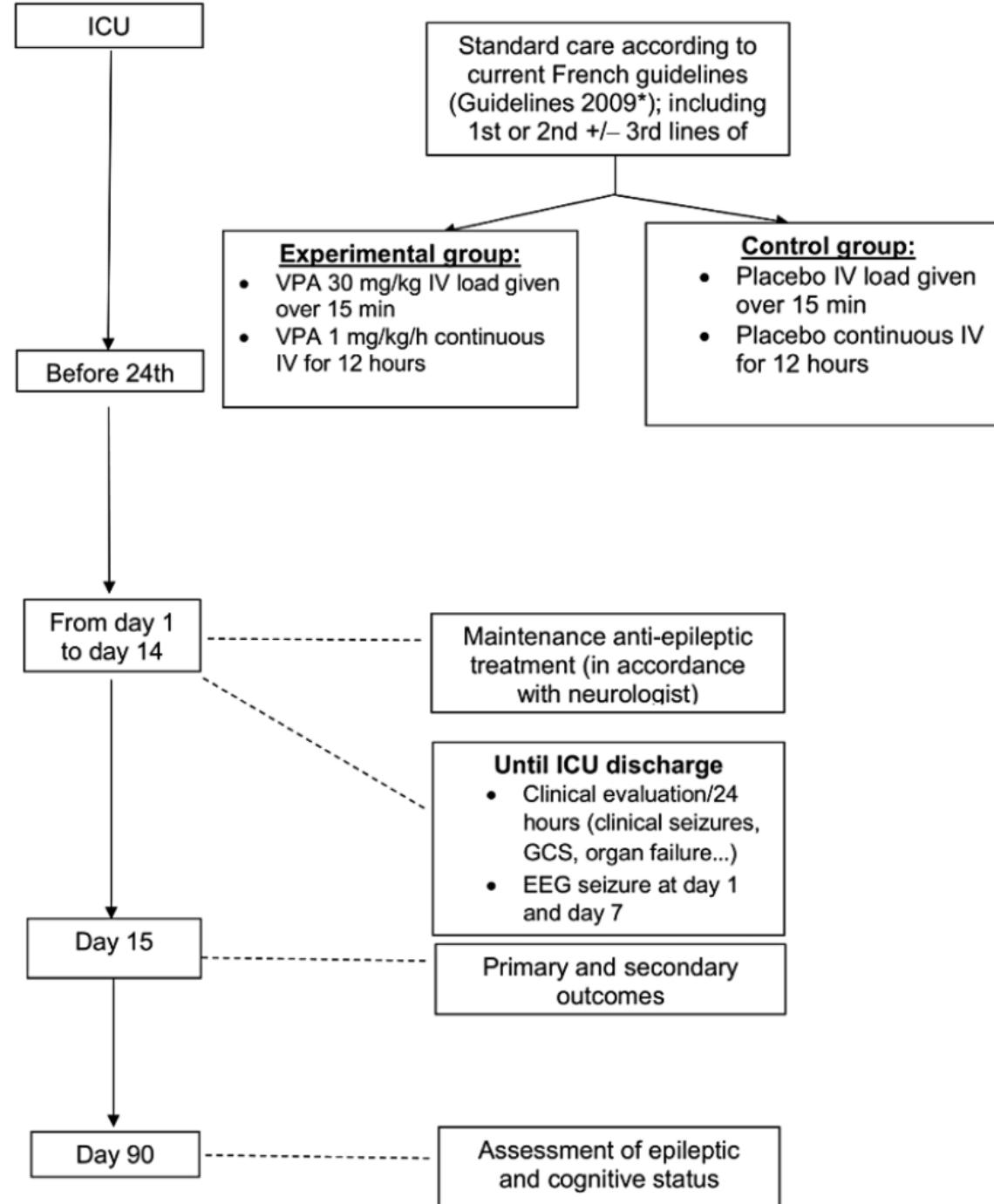
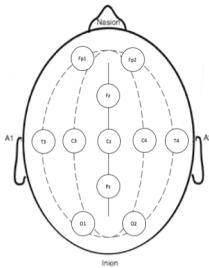
# VALproic acid in Status Epilepticus (VALSE)

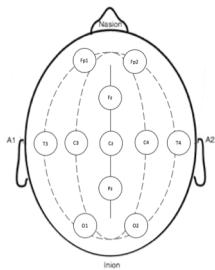
Valproic Acid as an Adjuvant Treatment for Generalized Convulsive Status Epilepticus in Adults Admitted to Intensive Care Units: Protocol for a Double-Blind, Multicenter Randomized Controlled Trial



# Endpoints

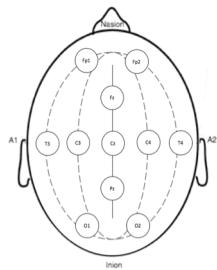
- The primary outcome was
    - the proportion of patients discharged alive from hospital by day 15 (more appropriate for ICU population).
  - Secondary outcomes were
    - frequency of refractory and super-refractory GCSE;
    - ICU-related morbidity;
    - adverse events related to VPA;
    - cognitive dysfunction at 3 months.
  - Statistical analyses will be performed according to the intent-to-treat principle.





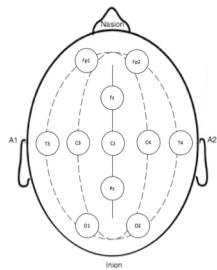
# Study Description

- The first patient was randomized on February 18, 2013 and the last patient on July 7, 2018. 245 (99%) out of 248 planned patients were enrolled across 20 ICUs.
- 1 patient withdrew his consent
- 244 were included in the analysis



# Characteristics at inclusion

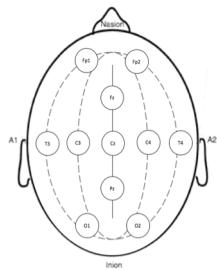
Characteristics	Placebo (n=118)	Valproic acid (n=126)
<b>Age, median (IQR) yr</b>	56·2 (44·7–68·1)	58·5 (44·8–68·6)
> 65 yr – no. (%)	41 (35)	44 (35)
<b>Male sex – no. (%)</b>	76 (64)	84 (67)
<b>Medical history</b>		
<b>History of epilepsy – no. (%)</b>	<b>57 (49)</b>	<b>60 (49)</b>
<b>Pre-existing anti-epileptic treatment – no. (%)</b>	50 (43)	59 (48)
<b>Other pre-existing neurological disease – no. (%)</b>	64 (55)	71 (58)
<b>Characteristics of the status epilepticus at randomization</b>		
<b>Acute brain injury – no. (%)</b>	17 (14)	28 (22)
<b>Seizure type – no. (%)</b>		
<b>Primary generalized status epilepticus</b>	<b>97 (84)</b>	<b>89 (72)</b>
<b>Secondary generalized status epilepticus</b>	18 (16)	34 (28)
<b>Focal neurological sign at the scene – no. (%)</b>	17 (15)	28 (23)
<b>Time from seizure onset to ICU admission – median (IQR) h</b>	2·5 (1·9–3·5)	2·7 (2·0–3·9)



# Caractérisques à l'inclusion

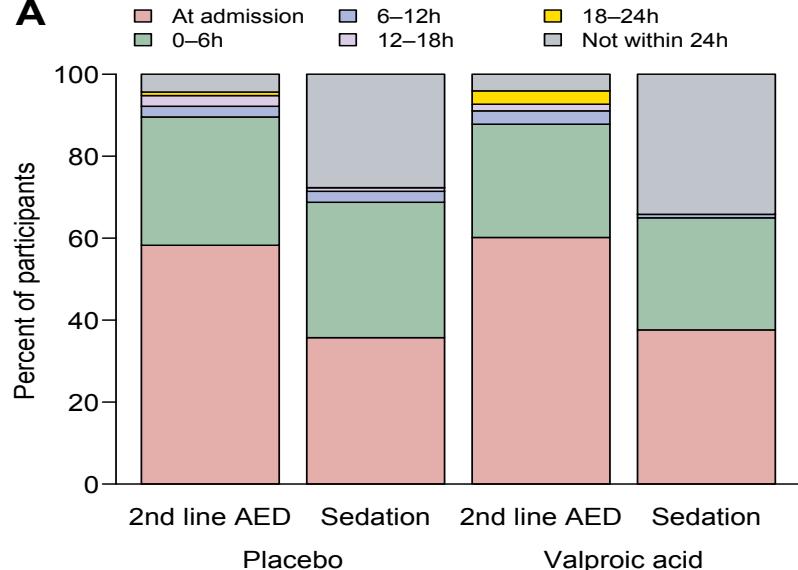
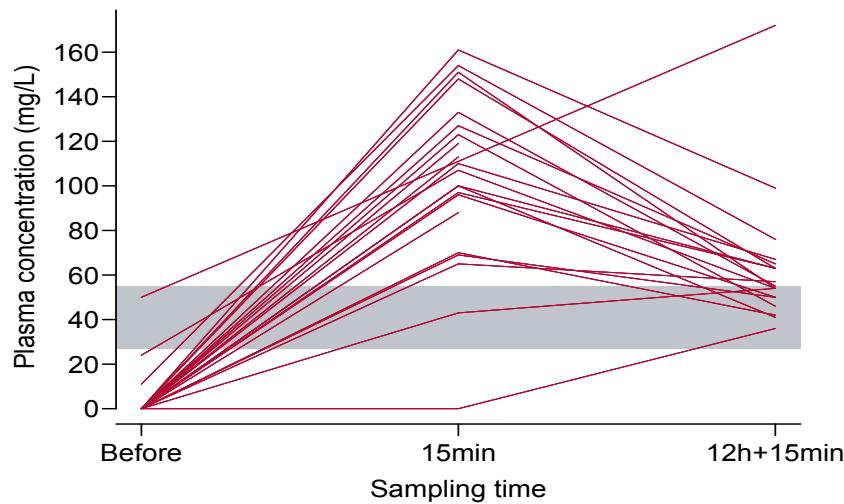
Characteristics	Placebo (n=118)	Valproic acid (n=126)
<b>First-line anti-epileptic drug – no. (%)</b>		
Benzodiazepine	109 (93)	115 (93)
<b>Second-line anti-epileptic drugs– no. (%)</b>	67 (57)	74 (60)
Phenobarbital	13 (11)	28 (23)
Levetiracetam	3 (3)	3 (2)
Fosphenytoin/phenytoin	52 (44)	45 (36)
<b>Sedation – no. (%)</b>	40 (34)	44 (35)
Midazolam	30 (26)	35 (28)
Propofol	4 (3)	3 (2)
Sodium thiopental	13 (11)	14 (11)

**VALproic acid in Status Epilepticus (VALSE)**



# Caractéristiques à l'inclusion

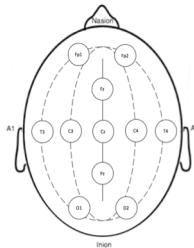
Characteristics	Placebo (n=118)	Valproic acid (n=126)
Interruption of seizure – no. (%)	102 (87)	107 (87)
Arousal before randomization – no. (%)	10 (9)	13 (10)
Refractory status epilepticus – no. (%)	11 (9)	11 (9)
Mechanical ventilation – no. (%)	83 (72)	82 (66)
Glasgow coma scale – median (IQR)	4·0 (3·0–6·2)	3·0 (3·0–7·0)
SAPS-II – median (IQR)	53 (45–61)	54 (41–60)
SOFA – median (IQR)	6·0 (5·0–8·0)	6·0 (4·0–7·0)
Final diagnosis – no. (%)		
Acute symptomatic	42 (36)	46 (37)
Remote symptomatic	23 (19)	26 (21)
Progressive symptomatic	4 (3)	2 (2)
Non epileptic spell	2 (2)	0 (0)
Unknown	47 (40)	52 (41)

**A****B**

The proportion of patients who received a maintenance anti-epileptic drug within the first 48h: 75% in the placebo group versus 79% in the VPA group

30-min EEG was performed

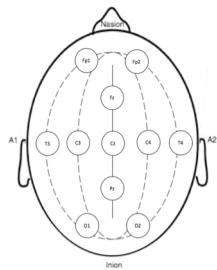
1. within the 24 hours after ICU admission in 168/238 (71%) of participants, with persistent GCSE in 17/168 (10%);
2. between day 2 and day 7 in 83/201 (41%), with persistent GCSE in 6/83 (7%).



# Outcomes

	Placebo (n=118)	Valproic acid (n=126)	Risk difference* (95% CI)	Relative risk* (95% CI)	P
<b>Primary outcome</b>					
Intention to treat	72/118 (61%)	77/126 (61%)	+2·5% (-6·3 to 11·2)	1·04 (0·89 to 1·19)	0·58
Worst case scenario	73/118 (62%)	77/126 (61%)	+1·8% (-7·5 to 11·1)	1·03 (0·87 to 1·19)	0·70
Available data	72/117 (62%)	77/125 (62%)	+2·6% (-7·3 to 12·5)	1·04 (0·87 to 1·21)	0·60
<b>Secondary outcomes</b>					
Refractory status epilepticus	6/118 (5%)	5/126 (4%)	-0·9% (-5·6 to 3·8)	0·82 (0·32 to 2·08)	0·68
Super-refractory status epilepticus	4/118 (3%)	3/126 (2%)	-1·0% (-5·7 to 3·7)	0·71 (0·17 to 2·96)	0·64
Recurrence of seizure during ICU stay	<b>14/118 (12%)</b>	<b>7/125 (6%)</b>	<b>-6·1% (-15·2 to 3·0)</b>	<b>0·48 (0·13 to 0·83)</b>	<b>0·049</b>
Time to awakening (hours)	18 (9–72) [n=117]	24 (12–72) [n=121]	—	0·84 (0·64 to 1·10) <sup>†</sup>	0·21
Length of ICU stay (days)	4 (3–7)	5 (3–8)	—	0·91 (0·70 to 1·18) <sup>†</sup>	0·46
Length of hospital stay (days)	11 (7–23)	12 (7–24)	—	0·97 (0·75 to 1·27) <sup>†</sup>	0·84

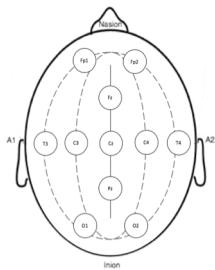
**VALproic acid in Status Epilepticus (VALSE)**



# Outcomes

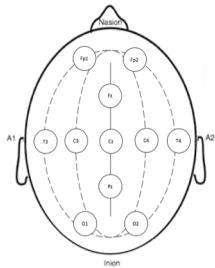
	Placebo (n=118)	Valproic acid (n=126)	Risk difference* (95% CI)	Relative risk* (95% CI)	P
<b>Highest SOFA score<sup>‡</sup></b>	4 (2–7) [n=76]	4 (2–6) [n=74]	+0·2 (-0·9 to 1·4) <sup>¶</sup>	—	0·68
<b>Death in ICU</b>	<b>2/118 (2%)</b>	<b>4/126 (3%)</b>	<b>+1·6% (-2·5 to 5·8)</b>	<b>1·99 (0·48 to 8·27)</b>	<b>0·68</b>
<b>Death in hospital</b>	2/118 (2%)	7/126 (6%)	+4·0% (-0·7 to 8·7)	2·94 (0·61 to 14.3) <sup>‡</sup>	0·18
<b>Death from randomisation to day 90</b>	3/118 (3%)	8/126 (6%)	+4·7% (-1·9 to 11·3)	2·32 (0·61 to 8·84)**	0·22
<b>MMSE score at day 90</b>	26 (21–29) [n=21]	26 (23–28) [n=18]	-0·2 (-4·7 to 4·2) <sup>¶</sup>	—	0·92
<b>FAB score at day 90</b>	14 (12–17) [n=26]	15 (12–18) [n=23]	+0·2 (-2·1 to 2·5) <sup>¶</sup>	—	0·16
<b>Glasgow Outcome Score at day 90</b>	<b>5 (4–5) [n=44]</b>	<b>4 (3–5) [n=55]</b>	—	<b>0·71 (0·33 to 1·58)<sup>††</sup></b>	—

	Placebo (n=118)	Valproic acid (n=126)	P
<b>Adverse events</b>			
<b>Patients with at least one AE</b>	52 (44%)	45 (36%)	0·19*
<b>Patients with multiple AEs</b>	27 (23%)	19 (15%)	
<b>Number of AEs</b>	<b>102</b>	<b>71</b>	<b>0·088†</b>
<b>Serious adverse events</b>			
<b>Patients with at least one SAE</b>	27 (23%)	33 (26%)	0·56*
<b>Patients with multiple SAEs</b>	5 (4%)	8 (6%)	
<b>Number of SAEs</b>	34	48	0·27†
<b>Severity criteria</b>			
<b>Death</b>	3	8	
<b>Life-threatening event</b>	6	12	
<b>Hospitalisation</b>	22	23	
<b>Disability or incapacity</b>	0	1	
<b>Other significant event</b>	3	4	
<b>Related to the investigational drugs‡</b>	3	0	
<b>Serious adverse events</b>			
<b>Recurrence of seizure</b>	6	8	
<b>Recurrence of status epilepticus</b>	4	6	
<b>Death</b>	2	7	
<b>Hepatic cytolysis</b>	3	4	
<b>Myocardial ischaemia</b>	1	3	
<b>Psychogenic non-epileptic seizure</b>	0	3	
<b>Septicaemia</b>	0	3	
<b>Stroke</b>	1	2	
<b>Refractory status epilepticus</b>	1	2	



# Conclusion- VALSE

- VPA administration added to the recommended stepwise anti-epileptic strategy **is not associated with significantly impact on hospital discharge** in patients with GCSE.
- But it is **well-tolerated** and it **reduces the recurrence of seizure**.
- This benefit on seizure control needs to be confirmed in a larger cohort.



# Conclusion générale

- EMEGc d'évolution très favorable si les **recommandations sont respectées**
- Eviter la surenchère thérapeutique et se mettre en **situation d'interprétation neurologique** (EEG, arrêt sédation, examen neurologique...)
- Si évolution vers réfractaire ou super-réfractaire: **avis spécialisé avec monitoring EEG**

# MERCI A L'ENSEMBLE DES INVESTIGATEURS DE VALSE

***MERCI POUR VOTRE ATTENTION....***

*Merci également aux investigateurs d'ICAR*

