

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2014

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement

le 16 Octobre 2014 à Poitiers

par M^f Hugo Basquin

**Etat de mal épileptique tonico-clonique généralisé. Analyse de pratiques
réalisée au sein du Service d'Accueil des Urgences du CHU de Poitiers entre
2010 et 2013.**

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Olivier MIMOZ

Membres : Monsieur le Professeur Bertrand DEBAENE

Monsieur le Professeur Jean-Philippe NEAU

Monsieur le Dr Denis FRASCA

Madame le Dr Véronique STAL

Directeur de thèse : Monsieur le Dr Youcef GUECHI



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Le Doyen,

Année universitaire 2013 - 2014

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, cancérologie - radiothérapie
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
12. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
13. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
14. DORE Bertrand, urologie (**sur nombre**)
15. DROUOT Xavier, physiologie
16. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
17. EUGENE Michel, physiologie (**sur nombre**)
18. FAURE Jean-Pierre, anatomie
19. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
20. GAYET Louis-Elienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
21. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
22. GILBERT Brigitte, génétique
23. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
24. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
25. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
26. GUILLET Gérard, dermatologie
27. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
28. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
29. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
30. HERPIN Daniel, cardiologie
31. HOUETO Jean-Luc, neurologie
32. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
33. IRANI Jacques, urologie
34. JABER Mohamed, cytologie et histologie
35. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
36. KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
37. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation
(**de septembre à décembre**)
38. KITZIS Alain, biologie cellulaire
39. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
40. KRAMPS Jean-Louis, chirurgie générale
41. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
42. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
43. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
44. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
45. MACCHI Laurent, hématologie
46. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (**sur nombre**)
47. MARECHAUD Richard, médecine interne
48. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
49. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
50. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
51. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
52. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
53. NEAU Jean-Philippe, neurologie
54. ORIOT Denis, pédiatrie
55. PACCALIN Marc, gériatrie
56. PAQUEREAU Joël, physiologie
57. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
58. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
59. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
60. POURRAT Olivier, médecine interne
61. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
62. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
63. RICHER Jean-Pierre, anatomie
64. ROBERT René, réanimation
65. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
66. ROBLOT Pascal, médecine interne
67. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
68. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes
69. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
70. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
71. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
72. TOUCHARD Guy, néphrologie
73. TOURANI Jean-Marc, cancérologie
74. WAGER Michel, neurochirurgie

Maitres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
2. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
3. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
4. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
5. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
6. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
7. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
8. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
9. DIAZ Véronique, physiologie
10. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
11. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
12. HURET Jean-Loup, génétique
13. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
14. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
15. MIGEOT Virginie, santé publique
16. ROY Lydia, hématologie
17. SAPANET Michel, médecine légale
18. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
19. THILLE Arnaud, réanimation
20. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeur associé des disciplines médicales

MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique

Professeur associé de médecine générale

VALETTE Thierry

Maitres de Conférences associés de médecine générale

BINDER Philippe
BIRAULT François
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

DEBAIL Didier, professeur certifié
LILWALL Amy, maître de langues étrangères

Maître de conférences des disciplines pharmaceutiques enseignant en médecine

MAGNET Sophie, microbiologie, bactériologie

Professeurs émérites

1. DABAN Alain, cancérologie radiothérapie
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie - virologie
3. GIL Roger, neurologie
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique

Professeurs et Maitres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex émérite)
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
9. BONToux Daniel, rhumatologie (ex émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie - virologie - hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
16. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
17. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex émérite)
18. GOMBERT Jacques, biochimie
19. GRIGNON Bernadette, bactériologie
20. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
21. KAMINA Pierre, anatomie (ex émérite)
22. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex émérite)
23. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
24. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
25. MARILLAUD Albert, physiologie
26. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
27. POINTREAU Philippe, biochimie
28. REISS Daniel, biochimie
29. RIDEAU Yves, anatomie
30. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
31. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
32. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex émérite)
33. VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

Sommaire

Remerciements	6
Abréviations.....	9
1. GENERALITES	11
1.1. Définitions et Classification	12
1.1.1. Epilepsie.....	12
1.1.2. Etat de mal épileptique (EME)	12
1.2. Epidémiologie	15
1.2.1. Incidence	15
1.2.2. Caractéristiques	15
1.2.3. Mortalité	15
1.3. Etiologies	16
1.3.1. Aiguës	16
1.3.2. Non aiguës	16
1.3.3. Non identifiées.....	17
1.4. Physiopathologie	18
1.4.1. Epileptogenèse primaire	18
1.4.2. Epileptogenèse secondaire	20
1.5. Diagnostic	23
1.5.1. Diagnostic positif	23
1.5.2. Diagnostic étiologique	23
1.6. Complications	26
1.7. Traitement	28
1.7.1. Mesures Générales	28
1.7.2. Molécules disponibles	30
1.7.3. Recommandation de prise en charge	34
1.7.4. Cas de l'EME réfractaire.....	37
2. ETUDE	38
2.1. Matériel et Méthode	40
2.1.1. Population étudiée.....	40
2.1.2. Recueil de données.....	40
2.2. Résultats	43
2.2.1. Caractéristiques des patients	43

2.2.2. Traitement pharmacologique	45
2.2.3. Prise en charge initiale des ACSOS	49
2.2.4. Devenir des patients	52
3. DISCUSSION	54
3.1. Analyse descriptive	55
3.2. Analyse comparative	58
3.3. Limites de l'étude	60
3.4. Perspectives d'avenir	61
3.4.1. Protocole de service	61
3.4.2. Autres molécules	62
3.4.3. Schéma de prise en charge.....	63
3.5. Amélioration du service	65
4. CONCLUSION	66
BIBLIOGRAPHIE	68
RESUME	73

Remerciements

A Mr le Professeur **Olivier MIMOZ**,

Je vous remercie de votre participation en qualité de président de mon jury de thèse, malgré vos nombreuses obligations hospitalières et universitaires.

Voyez ici, Monsieur, l'expression de mon plus profond respect.

A Mr le Professeur Bertrand **DEBAENE**,

Je vous suis extrêmement reconnaissant d'avoir accepté de siéger au jury de soutenance de ma thèse.

Veillez trouver ici, Monsieur, l'expression de ma plus sincère gratitude.

A Mr le Professeur Jean-Philippe **NEAU**,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de ma soutenance de thèse, et ce, d'autant plus dans un délai si court.

Veillez croire, Monsieur, à ma sincère reconnaissance.

A Mr Le Dr **Denis FRASCA**,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de siéger dans ce jury.

Veillez croire, Monsieur, à ma plus grande reconnaissance.

A Mme le Dr **Véronique STAL**,

Merci d'avoir pu vous rendre disponible pour ma soutenance de thèse, malgré la façon quelque peu "cavalière" dont les choses se sont déroulées.

Veillez recevoir mes sincères remerciements.

A **Youcef**,

Merci d'avoir accepté d'encadrer ma thèse et merci de ton aide pour finir ce travail dans les délais malgré tes obligations récentes.

Merci à **Marie-Christine**, ma mère, **Caroline** et **Faustine**, mes deux sœurs pour m'avoir supporté depuis de longues années.

Merci à **Francis**, mon père, parti trop tôt mais qui continue à compter.

Merci à **Claire** d'avoir pris le relai pour me supporter et d'avoir tout tenté pour que je ne finisse pas ce travail trop en avance.

Merci aux **copains** de tous horizons et de toutes époques :

Merci à Ludo, Laurent, Hubert, Timothée, Aïcha et Jérémy les copains de MPSI qui sont là depuis un bout de temps.

Merci à Morgan, Jimmy, Pierre-Antoine, Guiguiho, Jean-Baptiste, Sabrina, Anaïs, Elsa, Maxime, Romain, les copains de fac. Surtout ceux qui ont la délicatesse de traîner et de passer leur thèse après moi.

Merci aux copains du Berry Matthieu, Aladin, Steeve, Jérôme, Quentin et Simon même s'ils n'ont jamais cru que j'arriverai à soutenir une thèse un jour.

Merci à Justine, Lucie et Laurent, les copains de la colloc. qui ont conservé avec affection ma belle voiture dans le jardin pendant tout ce temps.

Merci en vrac à Victor, Mathias, Marine, Matthias, Régis, Emmanuelle, Marie, Anne-Sophie, Claire, Gwénola, Sophie, Paul, Xavier, Anne-Clémence, les copains d'internat qui sont passés à un moment ou un autre. Et aussi à tous les copains de ce dernier semestre.

Merci aux **co-internes**, même si ça commence à faire beaucoup de monde à remercier :

Merci à Marie-Charlotte qui a le droit d'être remerciée toute seule en temps que ma première co-interne.

Merci à Pierrick, Anesly, Laura, Joana, Jean-Guillaume, Manon, Aurélie, Vincent et Rodéric les co-internes des Urgences de Poitiers même si je n'ai pas osé la chemise à carreaux pour soutenir aujourd'hui.

Merci aux co-internes de cardiologie à La Rochelle Marie-Anne, Quentin, Jean et Corentin parce que c'était quand même un semestre sympa. Malgré leur mauvaise humeur des derniers jours!

Merci à Julie, Gaëtan, Guillaume, Aurélie, Adeline, David, Charlotte, Airelle, Julien, Etienne, Aurore et Sophie la foule de co-internes de pédiatrie

Merci à Matthieu, Maëlle, Clémence et Florent mes co-internes de réanimation parce que sinon ils vont râler. Et merci au Dr Pontus pour bien nous avoir fait marrer.

Merci à Bob sans qui rien de tout ceci n'aurait été possible.

Merci à Jean-Yves pour m'avoir trouvé un job pour plus tard.

Merci à Maxou pour son petit coup de main sur la fin..

Merci aussi à tous ceux que j'oublie.

Et enfin merci à **Chuck**, pour son inspiration totale et permanente.

Abréviations

ACSOS : Agressions cérébrales secondaires d'origine systémique

AVC : Accidents vasculaire cérébraux

BBB : Blood-Brain Barrier

BHE : Barrière hémato-encéphalique

BZD : Benzodiazépine

EEG : Electro-encéphalogramme

EME : Etat de mal épileptique

ILAE : International League against Epilepsy

IM : Intramusculaire

IOT : Intubation orotrachéale

IV : Intraveineuse

IVL : Intraveineuse lente

MAE : Médicaments antiépileptiques

MAV : Malformation artério-veineuse

PA : Pression artérielle

PaCO₂ : Capnie

PAm : Pression artérielle moyenne

PIC : Pression intracrânienne

SAU : Service d'Accueil des Urgences

SpO₂ : Saturation en oxygène transcutanée.

SRLF : Société de Réanimation de Langue Française

T°C : Température corporelle

TDM : Tomodensitométrie

UHCD : Unité d'Hospitalisation de Courte Durée

USC : Unité de Soins Continus

VAS : Voies aériennes supérieures

VVP : Voie veineuse périphérique

Depuis 2009 une nouvelle définition de l'Etat de Mal Epileptique (EME) est retenue. Un consensus de prise en charge a été proposé par la Société de Réanimation de Langue Française.

Un état de mal convulsif tonico-clonique est défini par la survenue de "crises continues ou subintrantes pendant au moins cinq minutes"⁽¹⁾.

Elle simplifie la précédente définition établie par la société de Réanimation de Langue Française (SRLF) en 1995 qui définissait un état de mal tonico-clonique comme la survenue d'au moins trois crises successives sans reprise de conscience ou d'une crise d'une durée supérieure à 5-10 minutes⁽²⁾.

La prise en charge a été revue, avec notamment une précision apportée quant aux délais d'administration des médicaments antiépileptiques (MAE) et la recommandation d'associer plusieurs MAE entre eux.

1. GENERALITES

1.1. Définitions et Classification :

1.1.1. Epilepsie :

La crise épileptique est l'expression clinique de l'hyperactivité paroxystique d'un groupe de neurones corticaux hyper synchrones et de son éventuelle propagation.

On distingue :

- les **crises généralisées**, c'est à dire qui concernent, d'emblée ou secondairement, les deux hémisphères cérébraux. Elles se traduisent par des signes moteurs symétriques et bilatéraux, une perte de connaissance de durée variable et ne comportent aucun signe pouvant les rattacher à une zone localisée du cerveau.
- Les **crises partielles**, intéressant un secteur cortical limité, dont les symptômes initiaux ont une valeur localisatrice. Elles sont classées en crises partielles simples ou crises partielles complexes selon l'altération, ou non, de l'état de conscience.

L'épilepsie est définie comme la prédisposition cérébrale à générer des crises épileptiques sans qu'un facteur déclenchant soit imputable⁽³⁾.

1.1.2. Etat de mal épileptique (EME) :

a. Historique :

La première définition de l'EME est énoncée **en 1973** par Henri Gastaut et reprise par "l'International League Against Epilepsy" (ILAE) en 1981. Il est alors défini comme un "Etat caractérisé par une crise épileptique qui persiste suffisamment longtemps ou qui se répète à des intervalles suffisamment brefs pour créer une condition épileptique fixe et durable. [...] les EME pouvant revêtir autant d'aspects sémiologiques qu'il existe des variétés de crise d'épilepsie." ⁽³⁾

Cette définition était imprécise, notamment au niveau des délais et des aspects sémiologiques.

Dans le début des années 90 est introduite une notion de délai. Une durée de crise ou de non-reprise de la conscience de 30 minutes est retenue par plusieurs auteurs. Secondairement le délai requis est revu à la baisse : diminué à 20 minutes, puis 10 minutes⁽⁴⁾.

En France, **en 1995** une définition est retenue par la XIV^{ème} conférence de consensus de Réanimation et de Médecine d'urgence. Il s'agit de la première définition "opératoire", considérant le pronostic vital et fonctionnel. Elle est la première à individualiser l'EME tonico-clonique. Elle propose de le définir comme "la constatation de trois crises successives sans reprise de conscience ou lorsqu'une activité convulsive continue se prolonge au delà de cinq à dix minutes"⁽²⁾⁽⁵⁾.

En 1999 LOWENSTEIN propose une nouvelle définition en retenant un délai de cinq minutes, selon des critères pronostiques, cliniques et de morbi-mortalité⁽⁶⁾.

En 2009 la SRLF statue sur une définition en deux parties⁽¹⁾.

D'une part l'EME est défini, de façon générale, par "des crises continues ou par la succession de crises sans amélioration de la conscience sur une période de trente minutes".

D'autre part l'EME tonico-clonique généralisé bénéficie d'une définition spécifique. Il correspond à la survenue de "crises continues ou subintrantes pendant au moins cinq minutes".

Cette définition particulière est justifiée par la gravité des EME tonico-cloniques généralisés et de la nécessité d'une prise en charge rapide.

b. Classification :

Plusieurs modèles ont été proposés pour classer les EME ;

- une classification sur des critères cliniques et de l'électro-encéphalogramme (EEG),
- une classification basée sur les définitions syndromiques,
- une classification dite "pragmatique et heuristique" prenant en compte les critères des crises et leurs circonstances de survenue,
- une classification opératoire.

La question se pose d'en retenir une seule en acceptant ses limites, d'en utiliser plusieurs ou de choisir la plus adaptée au moment de la prise en charge.

En 2009 la SRLF a pris le parti du pronostic et la stratégie thérapeutique. Elle a proposé une classification à visée thérapeutique, établie selon le degré de gravité⁽¹⁾.

EME avec pronostic vital engagé à court terme :
<ul style="list-style-type: none"> - EME convulsif généralisé tonico-clonique (d'emblée ou secondairement généralisé) - EME larvé
EME avec pronostic vital et/ou fonctionnel engagé à moyen terme :
<ul style="list-style-type: none"> - EME confusionnel partiel complexe - EME convulsif focal avec ou sans marche Bravais-Jacksonienne
EME n'engageant pas le pronostic vital à court terme :
<ul style="list-style-type: none"> - EME convulsif généralisé myoclonique - EME absence - EME à symptomatologie élémentaire donc sans rupture de contact (hallucinations, aphasie...) - Epilepsie partielle continue

Tableau 1 - Classification des EME (1).

L'EME larvé est défini comme l'évolution défavorable d'un EME tonico-clonique généralisé, suite à un traitement tardif ou inadéquat.

Il est caractérisé par l'atténuation, voire la disparition des manifestations motrices, chez un patient comateux, alors que persiste un EME électrique⁽¹⁾.

1.2. Epidémiologie :

1.2.1. Incidence :

On dispose de peu de données épidémiologiques de l'état de mal épileptique. Plusieurs études prospectives⁽⁷⁾⁽⁸⁾ ont été réalisées entre 1996 et 2003 en Europe. Elles ont mis en évidence une incidence annuelle de 10 à 41 cas pour 100 000 habitants⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾.

En France l'incidence est estimée entre 25 et 30 000 cas par an⁽²⁾.

1.2.2. Caractéristiques :

L'état de mal épileptique apparaît plus fréquemment après 60 ans et prédomine chez la population masculine.

L'EME se manifeste dans 39% à 50% des cas chez des sujets porteurs d'une maladie épileptique.

Une récurrence chez un même patient est observée dans 6 à 13% des cas.

Dans 66 à 75% des cas les crises sont partielles et évoluent secondairement vers une crise généralisée. Les crises tonico-cloniques d'emblée généralisée représentent 9 à 33% des cas⁽¹²⁾.

1.2.3. Mortalité :

La plupart des études ont retenu comme critère, le décès survenant dans les 30 jours après le début de l'EME. La mortalité est de 7,6 à 39%, allant jusqu'à 53,9% pour les plus de 60 ans⁽⁵⁾⁽⁷⁾⁽¹³⁾.

Ces chiffres de mortalité ne tiennent pas compte :

- de l'étiologie de l'EME,
- de la qualité de prise en charge initiale,
- du fait que certaines études incluent les encéphalopathies post-anoxiques⁽⁵⁾.

1.3. Etiologies :

Il a été proposé une classification en 3 groupes. Un malade peut appartenir à deux catégories qui ne s'excluent pas l'une de l'autre⁽¹⁴⁾.

1.3.1. Aiguës :

On considère une étiologie comme aiguë dans la mesure où elle survient au maximum 7 jours avant l'épisode d'EME⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾. Ces principales étiologies sont :

- les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques et hémorragiques
- les hémorragies intracérébrales et hématomes sous-duraux
- les tumeurs cérébrales primitives ou secondaires
- les infections systémiques avec fièvre avec ou sans atteinte directe du système nerveux central
- les troubles métaboliques (hyponatrémie, hypoglycémie, dyscalcémies et dysmagnésiémies)
- les traumatismes crâniens
- les étiologies médicamenteuses comprenant les sous dosages en médicaments antiépileptiques (MAE) ou les sevrages médicamenteux (benzodiazépines ou barbituriques notamment)
- les étiologies liées à l'alcool

1.3.2. Non aiguës :

C'est à dire évoluant depuis plus de 7 jours avant la survenue de l'EME :

- les tumeurs cérébrales (primitives ou secondaires) ;
- les séquelles d'AVC ou de traumatisme crânien ;
- les étiologies congénitales comme les malformations artério-veineuses (MAV) ;
- l'hydrocéphalie ;
- les maladies immunologiques (Lupus érythémateux disséminé, sarcoïdose, thyroïdite d'Hashimoto, maladie de Behçet)⁽¹⁶⁾ ;

- les maladies génétiques (porphyrie, syndrome de Dravet, sclérose tubéreuse, syndrome de l'X fragile)⁽¹⁶⁾ ;
- les maladies dégénératives (démence vasculaire, sclérose en plaque) ;
- les pathologies infectieuses d'évolution lente et leurs séquelles (HIV, maladie de Lyme)⁽¹⁶⁾.

1.3.3. Non identifiées :

Cette catégorie inclue les patients dont le bilan étiologique s'avère négatif, que ce soit lors de la décompensation d'une épilepsie préexistante ou lors d'un EME inaugural.

La SRLF propose une appellation "non identifiée" afin d'éviter l'emploi des termes "idiopathique" ou "cryptogénique", pouvant porter à confusion avec la classification syndromique de l'épilepsie⁽¹⁴⁾.

1.4. Physiopathologie :

Les mécanismes physiopathologiques des états de mal épileptiques sont complexes et encore mal connus⁽¹⁷⁾.

1.4.1. Epileptogenèse primaire :

On considère l'activité épileptique en rapport avec deux phénomènes :

- Une **hyperexcitabilité**, c'est à dire la tendance d'un neurone à répondre à des stimuli par des "bouffées" de potentiels d'action.
- Et un **hypersynchronisme**, c'est à dire la tendance d'une population de neurones à être activée de manière synchrone⁽¹⁷⁾.

Il est nécessaire que plusieurs facteurs soient associés pour qu'un phénomène d'activation physiologique se transforme en une série de décharges intercritiques puis se pérennise en état critique.

Ces facteurs sont mis en jeu à plusieurs niveaux :

- **Au niveau synaptique** : on considère que l'activité épileptique résulte d'un déséquilibre entre les systèmes de neurotransmission inhibiteurs (système GABAergique) et excitateurs (système glutamatergique).
 - L'altération du **système GABA** est soit fonctionnelle - par l'atteinte d'un élément de la neurotransmission, soit structurelle - par lésion d'interneurones GABA. Elle peut également être mixte.
 - L'altération du **système glutamatergique** peut être secondaire à une production et une libération excessives du glutamate ou à une augmentation trop importante des différents types de récepteurs.
- **Au niveau membranaire** : la valeur seuil du potentiel d'action est atteinte dès lors que la somme des entrées synaptiques excitatrices (GABA) dépasse celle des entrées inhibitrices (glutamate). Il y a alors mise en activité des canaux ioniques voltage-dépendants, qui génèrent des mouvements ioniques transmembranaires et des potentiels électriques.

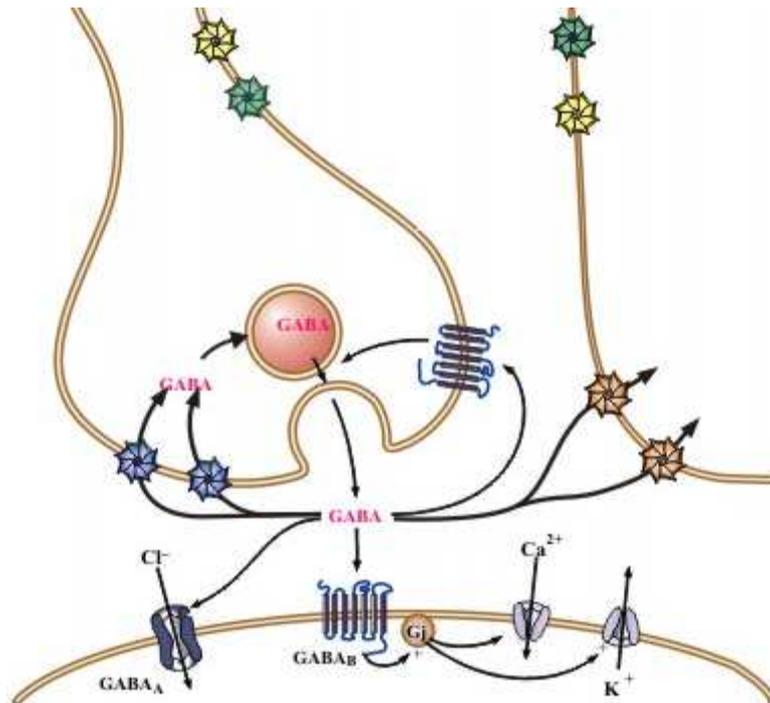


Figure 1 - Système GABA. L'activation des récepteurs GABA_A entraîne une entrée de chlore (Cl⁻) intracellulaire, diminuant l'excitabilité du neurone. La recapture via les récepteurs GABA_B pré-synaptiques diminue la libération du neurotransmetteur. L'activation des récepteurs GABA_B post-synaptiques entraîne des mouvements ioniques avec entrée d'ions Ca²⁺ (action de diminution de libération de neurotransmetteur) ou sortie d'ions K⁺ (action d'hyperpolarisation) (18).

Cette mise en action est traduite sur l'EEG par le complexe pointe-onde ; la pointe traduisant la décharge de potentiels d'action et l'onde la somme des repolarisations neuronales.

- Il existe également des **facteurs environnementaux** : des altérations de la barrière hémato-encéphalique (BHE), du système glial ou du LCR peuvent influencer sur le déclenchement et l'arrêt des crises. Il a été démontré que l'hyperactivité neuronale pendant l'EME augmente l'expression de molécules impliquées dans l'adhésion des leucocytes. Cette adhésion va permettre l'ouverture de la BHE. Il s'ensuit ensuite une entrée dans le réseau neuronal de constituants plasmatiques, notamment l'albumine qui altère la capacité des astrocytes à effectuer les échanges de glutamate et de potassium (figure 2). De plus l'ouverture de la BHE provoque une entrée de leucocytes et la libération d'interleukines responsables d'une toxicité neuronale⁽¹⁹⁾.

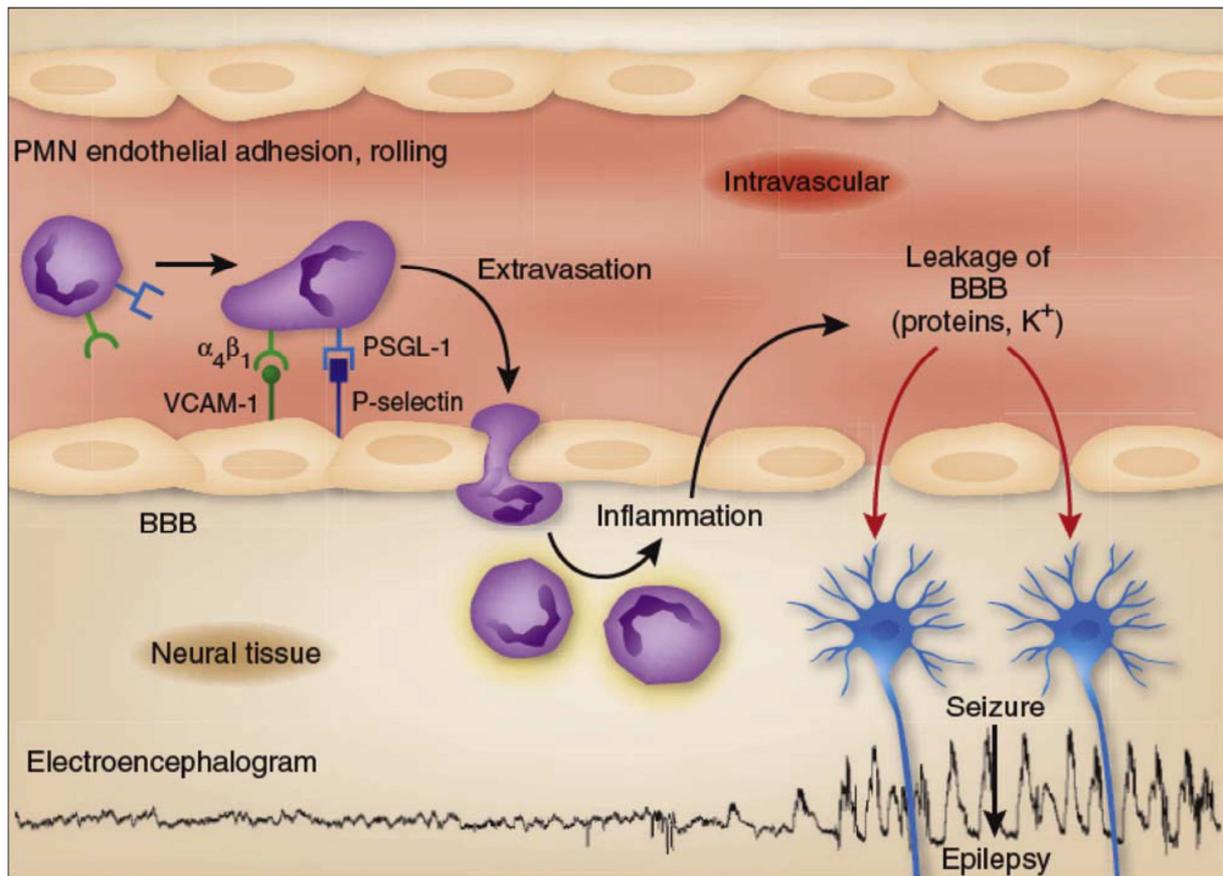


Figure 2 - Rôle des leucocytes et de la rupture de la barrière hémato-encéphalique (Blood-brain barrier en anglais, BBB sur la figure) dans l'épileptogénèse (19).

1.4.2. Epileptogénèse secondaire :

Elle regroupe plusieurs mécanismes provoquant l'aggravation de l'activité épileptique voire sa chronicisation.

- **A court terme :**

- On observe une série de réactions secondaires à la libération de glutamate. Lorsqu'un seuil est atteint il y a activation des récepteurs membranaires responsables d'entrée intracellulaire d'ions Na⁺ et Ca²⁺. Il s'ensuit une mort cellulaire par phénomène de nécrose (via différents mécanismes intracellulaires) et d'apoptose (par actions directes des ions Ca²⁺ sur le génome)⁽¹⁷⁾.

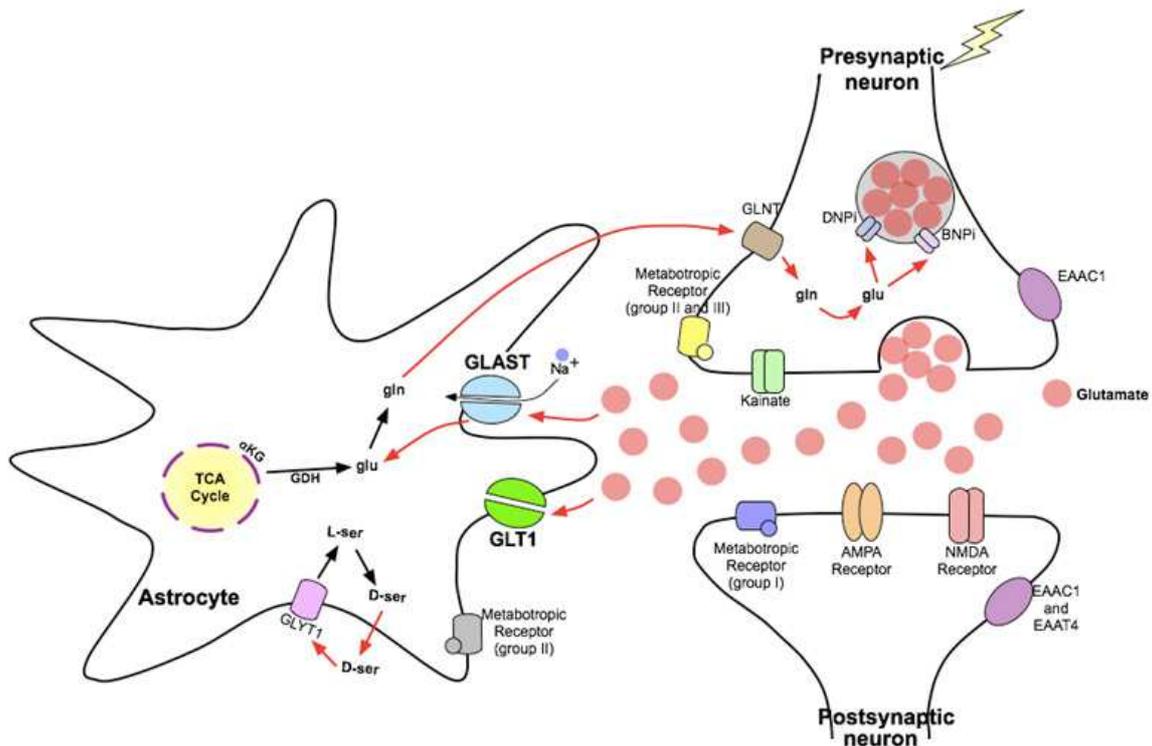


Figure 3 - Recapture du Glutamate (18).

- Il est également décrit le phénomène de *"receptor trafficking"*. Il y a d'une part une internalisation des récepteurs membranaires GABAergiques - entraînant une modification vers l'excitabilité cellulaire et une diminution de la réponse à certaines molécules. D'autre part il y a externalisation de récepteurs NMDA, sensibles au glutamate et responsables d'une entrée intracellulaire de $\text{Na}^{+(20)}$.
- **A moyen terme** : On observe principalement une réaction inflammatoire, notamment due au franchissement par les leucocytes de la BHE. Les mouvements ioniques et la libération de cytokines secondaires à la mort neuronale sont également des facteurs favorisant. Il y a alors une activation astrocytaire et une prolifération microgliale responsables de modifications des contacts intracellulaires et de la transmission épileptique, pouvant favoriser l'hypersynchronisme⁽²¹⁾.

- **A long terme** : Il existe des modifications morphologiques et génétiques. Le phénomène de "sprouting", soit un bourgeonnement axonal avec développement de néo-synapses a été mis en évidence de manière expérimentale. Il a également été démontré que l'épilepsie peut entraîner la division de cellules souches et leur différenciation en cellules gliales ou en neurones. Ces deux phénomènes contribuent à la création et à l'entretien de circuits aberrants⁽²¹⁾

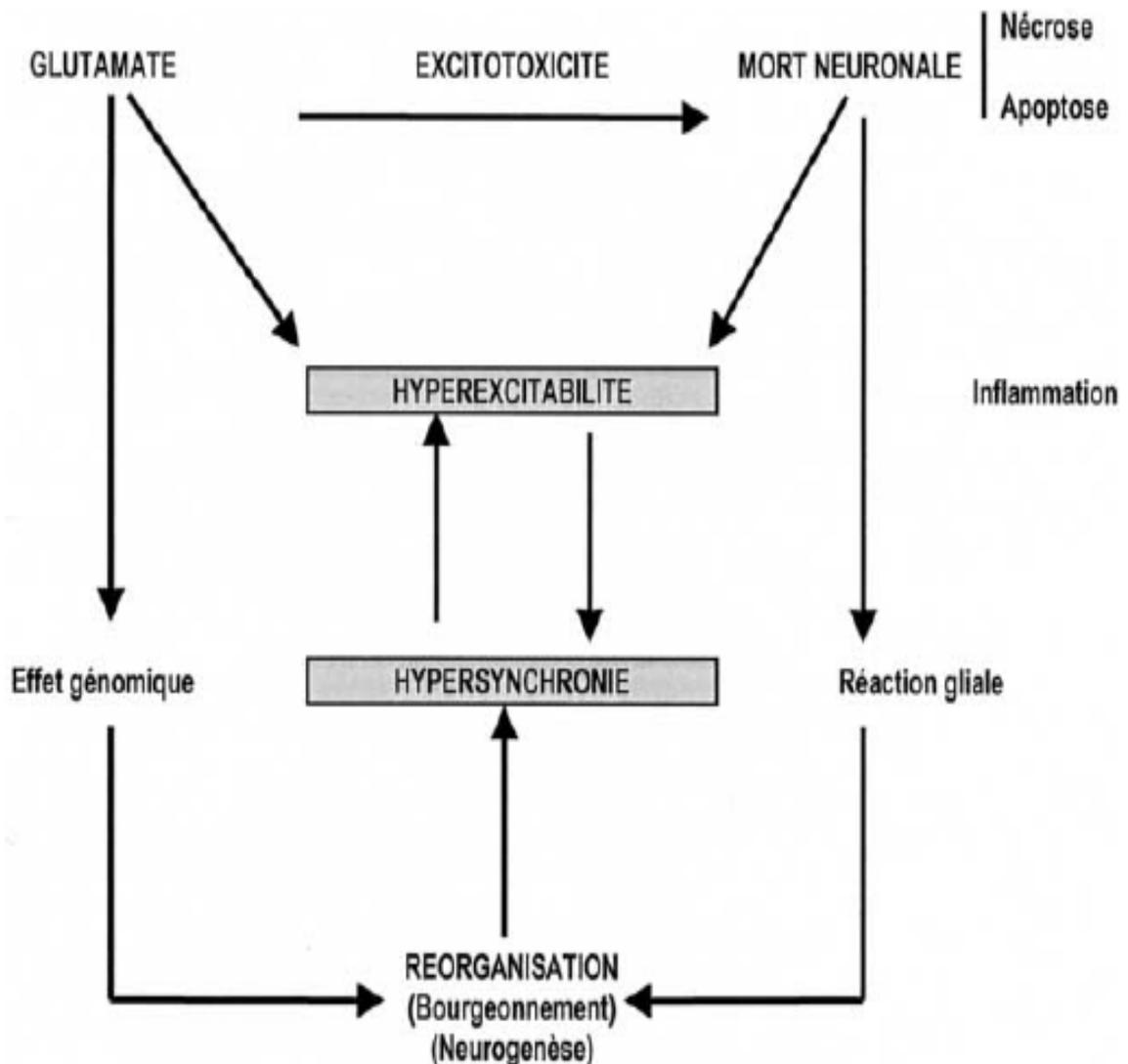


Figure 4 - Conséquences des réorganisations cellulaires après une crise épileptique prolongée (17).

1.5. Diagnostic :

1.5.1. Diagnostic positif :

Dans le cas de l'**EME tonico-clonique généralisé** le diagnostic est simple et clinique. L'électroencéphalogramme n'a pas de place dans son diagnostic initial⁽¹⁾.

Il est par contre conseillé de réaliser des EEG rapprochés dans la suite de la prise en charge tant que l'état de conscience n'est pas normalisé ou dans le cas d'EME réfractaire.

Les **états de mal non convulsifs** et les **états de mal partiels** peuvent être moins aisés à diagnostiquer. L'EEG tient alors une place importante⁽²²⁾.

L'**EME larvé** tient une place à part. En effet, au même titre que l'EME tonico-clonique généralisé, il nécessite une prise en charge adaptée en urgence du fait de sa gravité et de son mauvais pronostic. Il peut s'exprimer de manière fruste en cas d'épuisement musculaire ("dissociation électromécanique") ou être masqué par une sédation ou une curarisation.

Une histoire clinique compatible justifie la mise en place immédiate d'un traitement antiépileptique⁽¹⁾.

En cas d'histoire fruste ou de diagnostic incertain l'EEG est un outil diagnostic indispensable.

1.5.2. Diagnostic étiologique :

La première étape est d'éliminer d'autres causes pouvant mimer une crise d'épilepsie (tremblements, frissons, maladie de Parkinson, EME psychogène)⁽²³⁾.

La seconde étape, une fois la crise convulsive diagnostiquée est de mettre en évidence l'étiologie (ou les étiologies) responsable et de traiter une éventuelle cause réversible.

▪ Examen clinique :

- Tout d'abord il faut recueillir des éléments anamnestiques les plus précis possibles ; concernant le patient (antécédents, traitements,

facteur déclenchant à la crise) et concernant la crise (circonstances de survenue, horaire de début...).

- L'examen physique doit être le plus complet possible, insistant sur la recherche de signes de traumatisme (notamment crânien et cervical), et comportant un examen neurologique complet, réalisé si possible avant sédation. Il doit également inclure la mesure des paramètres vitaux (glycémie notamment)⁽¹⁴⁾.

▪ Examens biologiques :

- Le bilan doit être **exhaustif**. Il peut mettre en évidence un trouble ionique, pouvant être à l'origine ou secondaire à la crise convulsive. Le dosage des MAE est indispensable quand il est possible (CARMABAZEPINE, PHENYTOÏNE, PHENOBARBITAL, VALPROATE, LAMOTRIGINE, LEVETIRACETAM).
- Le dosage de l'alcoolémie est intéressant mais la suspicion d'un sevrage éthylique ne doit pas interrompre le reste du bilan étiologique⁽¹⁴⁾.
- La **ponction lombaire** est indiquée lorsqu'une cause infectieuse est suspectée. Dans tous cas elle doit être précédée d'une imagerie cérébrale et sa réalisation ne doit pas retarder la mise en place du traitement infectieux s'il est jugé nécessaire.

▪ Imagerie :

- La **tomodensitométrie (TDM) cérébrale** est recommandée **en urgence** dans un certain nombre de situations⁽¹⁾ :
 - signes de focalisation neurologique.
 - si nécessité d'une ponction lombaire
 - si notion de traumatisme crânien
 - notion de néoplasie
 - notion d'immunodépression (VIH, corticothérapie...)
 - étiologie inconnue
 - crise partielle secondairement généralisée

En dehors de ces situations une imagerie cérébrale est à réaliser dès que le patient est stabilisé et que les mouvements anormaux ont cessé⁽¹⁾.

1.6. Complications :

On distingue deux phases d'évolution au cours d'un EME⁽²¹⁾⁽²⁵⁾ :

- **Première phase (10 à 30 minutes)** : au cours de cette période il y a une augmentation du métabolisme cérébral, auquel va répondre l'organisme par une forte décharge adrénérgique afin de compenser ses besoins et d'éviter l'ischémie cérébrale. On observe⁽²⁴⁾ :
 - sur le plan cardiovasculaire : une augmentation du débit cardiaque, de la pression artérielle et tachycardie. Il y a à ce stade un risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire.
 - sur le plan respiratoire : une hyperventilation pour augmenter les apports cérébraux en oxygène.
 - sur le plan métabolique : une hyperglycémie, une hyperlactatémie et une hyperthermie.

- **Seconde phase (30 à 60 minutes)** : au cours de cette période on note une croissance des besoins métaboliques cérébraux. L'organisme ne parvient plus à compenser ses besoins et s'ensuit une altération des mécanismes d'homéostasie. On observe⁽²⁴⁾ :
 - sur le plan cardiovasculaire : une baisse du débit cardiaque, hypotension artérielle voire collapsus.
 - sur le plan respiratoire : une hypoxie secondaire aux besoins croissants en oxygène, une hypersalivation et hypersécrétion bronchique. On peut observer aussi une hypercapnie secondaire avec acidose respiratoire. Ces phénomènes favorisent la survenue d'œdème aigu pulmonaire.
 - sur le plan métabolique : une déshydratation, une rhabdomyolyse, une acidose métabolique, une hypoglycémie, une hyperkaliémie, une dysfonction hépatique et rénale.
 - sur le plan cérébral : une perte de l'autorégulation cérébrale secondaire à l'hypoxie et aux troubles métaboliques (hypoglycémie et hyperlactatémie), entraînant une augmentation de la pression intracrânienne (PIC).

A ce stade apparait un œdème cérébral et un risque d'ischémie cérébrale irréversible.

L'EME entraîne des complications cérébrales et systémiques dès 30 minutes d'évolution. La prise en charge des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS), en plus du traitement spécifique antiépileptique, s'avère dès lors essentielle⁽²⁵⁾.

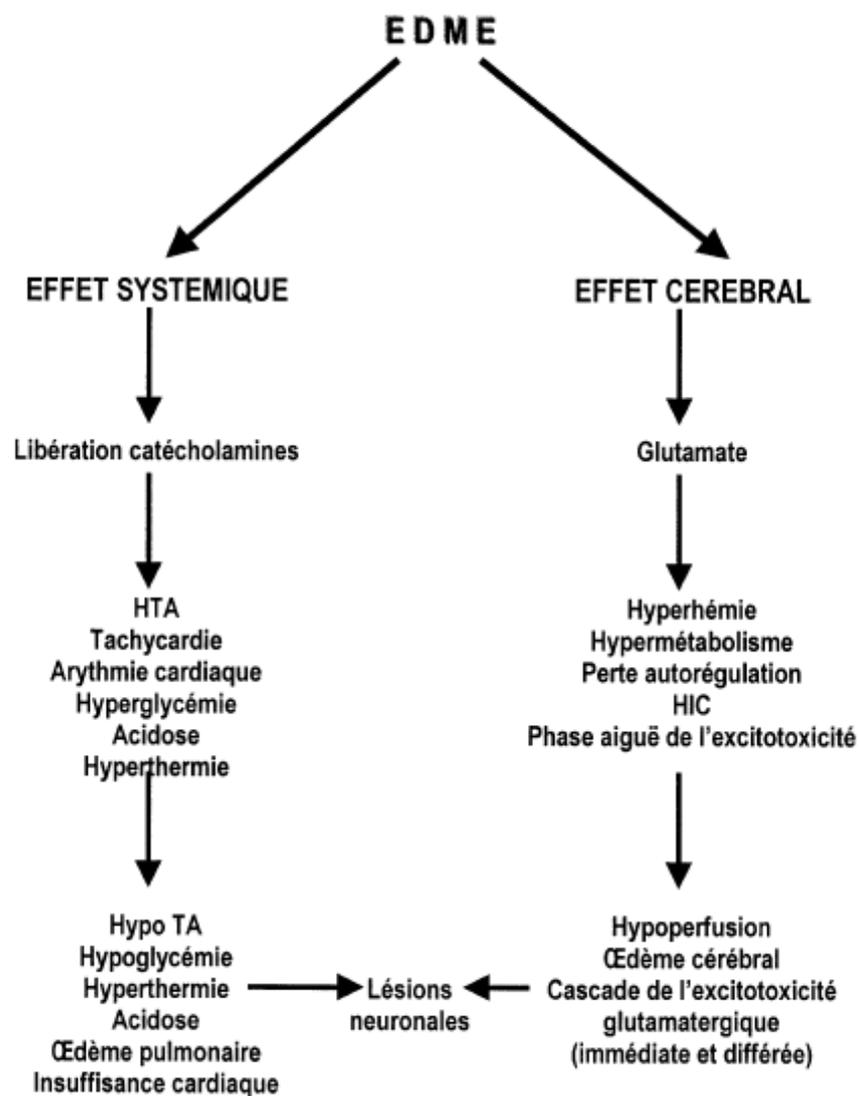


Figure 5 - Retentissement cérébral et systémique d'une EME. (17)

1.7. Traitement :

1.7.1. Mesures Générales :

Elles ont pour but de prévenir et de traiter les défaillances vitales du patient et de mettre en place dès la prise en charge initiale des mesures de protection des ACSOS. Il y a peu de recommandations spécifiques à ce sujet. La conférence de consensus de 2009 propose un ensemble de **mesures non spécifiques**⁽²⁶⁾ :

➤ **Positionnement :**

- La priorité est de permettre l'intégrité des voies aériennes supérieures (VAS) et d'éviter des dommages secondaires aux mouvements anormaux.
- Dans un contexte traumatique il convient de laisser le patient en rectitude, de mettre en place un collier cervical rigide et de le mobiliser en monobloc.

➤ **Réanimation respiratoire :**

- La première étape est la libération des voies aériennes supérieures (VAS) et de la mise en place d'une canule de Guédel.
- Une oxygénothérapie est débutée de manière systématique pour pallier à la consommation accrue en oxygène liée à l'hyper-métabolisme cérébral.
- L'intubation oro-trachéale (IOT) n'est pas systématique, il faut y avoir recours à visée de protection des VAS ou en cas d'utilisation de traitements anesthésiques.
- En cas de ventilation mécanique les patients doivent être ventilés en normoxie ($\text{PaO}_2 > 80\text{mmHg}$, $\text{SaO}_2 > 95\%$) et en normocapnie (PaCO_2 entre 35 et 40 mmHg).

➤ **Réanimation cardio-vasculaire :**

- Une voie veineuse périphérique (VVP) doit être posée. Une seconde est nécessaire en cas d'instabilité hémodynamique ou l'utilisation de traitements présentant des incompatibilités médicamenteuses (principalement phénytoïne et thiopental dans notre cas).
- Hormis en cas d'hypoglycémie il ne doit pas être utilisé de solutés glucosés. Il est recommandé de perfuser avec des solutés isotoniques (exemple : NaCl 0,9%).
- Une hypotension induite par les traitements antiépileptiques nécessite une diminution du débit d'administration. .
- L'objectif retenu est une pression artérielle moyenne (PAm) située entre 70 et 90 mmHg⁽²⁶⁾. Une hypotension insuffisamment contrôlée doit bénéficier d'un remplissage vasculaire, voire d'un recours à des amines vasopressives.
- Un monitoring cardio-tensionnel non invasif doit être mis en place dès que possible.

➤ **Rééquilibration hydro-électrique et métabolique :**

- Il est important de maintenir une normoglycémie afin de prévenir la survenue de lésions neuronales.
- L'hyperthermie aggravant les lésions neuronales et favorisant l'épileptogénèse, son contrôle par paracétamol et/ou mesures physiques est fondamental.
- L'hypothermie a montré des vertus neuroprotectrices dans le cadre de l'EME, mais n'a pas de validation clinique.
- Tout désordre hydroélectrique doit être recherché et traité. Une hyponatrémie aiguë dans ce contexte doit être corrigée en urgence⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾.
- Une acidose métabolique est fréquemment observée à la phase initiale de l'EME, elle a tendance à se normaliser à la résolution de celui-ci et il n'est pas recommandé de manière systématique de recourir à une alcalinisation.

1.7.2. Molécules disponibles :

Nous ne détaillerons ici que les classes de molécules dont l'utilisation est recommandée dans la prise en charge de l'état de mal généralisé convulsif.

1. BENZODIAZEPINES ;

Les benzodiazépines (BZD) agissent en interaction avec les récepteurs GABA (sous-type GABA_A). Elles augmentent l'affinité de ce récepteur pour le GABA, permettant une entrée importante de chlore intracellulaire entraînant une hyperpolarisation membranaire.

Hormis le MIDAZOLAM, qui est hydrosoluble, les autres BZD sont liées aux protéines sériques (principalement à l'alpha-1-glycoprotéine).

- Ces molécules ont principalement un métabolisme hépatique (notamment par le CYP3A4). En France trois molécules sont couramment utilisées ; DIAZEPAM, CLONAZEPAM et MIDAZOLAM⁽²⁸⁾.
- Il est recommandé une administration par voie intraveineuse. La voie intrarectale est encore utilisée pour le DIAZEPAM chez l'enfant. La voie intramusculaire doit être abandonnée en raison d'un phénomène de diffusion entraînant une absorption lente et aléatoire.
- Les précautions d'emploi à observer sont liées à l'effet sédatif et dépressif respiratoire des BZD. Il est intéressant de retenir deux profils de patients particuliers ; les patients présentant une insuffisance hépatocellulaire chez qui la durée de vie peut être notablement allongée, ainsi que les patients VIH dont les traitements antirétroviraux peuvent modifier la pharmacocinétique en entraînant des concentrations rapidement très élevées (par inhibition du CYP3A4)⁽²⁹⁾.

<i>Molécule</i>	Délai d'action	Durée d'action	Demi-vie	Posologie recommandée (IVL)
DIAZEPAM	< 3 min	2h	32 à 47h	0.2-0.3 mg/kg
CLONAZEPAM	< 3 min	24h	20 à 60h	0.02-0.03 mg/kg
MIDAZOLAM	< 3 min	2 à 4h	1,5 à 2,5h	0.15 mg/kg

Tableau 2 - Benzodiazépines de l'EME

2. PHENYTOÏNE ;

La phénytoïne a une action directe par inhibition des canaux sodiques voltage-dépendants et de manière indirecte par inhibition de la libération de glutamate.

La PHENYTOÏNE est une molécule non hydrosoluble. Sa concentration plasmatique est étroitement liée au taux de protéines sériques (principalement l'albumine et l'alpha-1-glycoprotéine). Sa fixation à l'albumine fait intervenir les sites spécifiques suivants : WARFARINE, BENZODIAZEPINES, TAMOXIFENE et DIGOXINE⁽²⁹⁾.

En cas de saturation de sites de fixation (ou d'hypo-protidémie) le taux de concentration active augmente entraînant un risque de toxicité.

La FOSPHENYTOÏNE est une forme hydrosoluble. Elle pallie ainsi au risque de toxicité par élévation des concentrations actives mais présente l'inconvénient d'un délai d'action plus important. En effet il faut entre 8 et 15 minutes pour être métabolisée en PHENYTOÏNE.

- La demi-vie plasmatique est de 10 à 15 heures. Son métabolisme est hépatique.
- La PHENYTOÏNE, au contraire de la FOSPHENYTOÏNE est veino-toxique et responsable de nécrose tissulaire. Le principal effet secondaire systémique est cardiaque, pouvant entraîner des troubles du rythme et des troubles de

conduction. Des débits d'administration élevés (> 50 mg / min) entraînent un risque hypotensif.

- La PHENYTOÏNE est contre-indiquée en cas de porphyrie, de déficit en G6PD. Le VIDAL contre-indique son utilisation en cours de grossesse, au contraire du Centre de Référence des Agents Tératogènes.
- Les posologies retenues sont de 15-20 mg / kg de PHENYTOÏNE et 20-30 mg / kg de FOSPHENYTOÏNE. Le débit maximum doit être de 150 mg / min, et une surveillance cardio-vasculaire rapprochée est recommandée.

3. BARBITURIQUES ;

Les barbituriques potentialisent les récepteurs GABA_A maintenant ouvert le canal chlore. Ils sont également une action au niveau pré-synaptique avec un blocage des canaux calciques voltage-dépendants, modulant la libération des neurotransmetteurs. Enfin ils ont un effet antagoniste sur les récepteurs NMDA glutamatergiques.

Leur liaison aux protéines sériques est moyenne pour le PHENOBARBITAL (45%) et plus élevée pour le THIOPENTAL (80%)⁽²⁹⁾.

- Leur administration dans le cadre de l'EME est recommandée par voie intraveineuse exclusive.
- Le THIOPENTAL agit en 15 à 40 secondes, sa demi-vie est de 10 à 12 heures. Son métabolisme est hépatique.
- Le PHENOBARBITAL agit dans un délai moyen de 5 min, sa demi-vie est de 50 à 140 heures. Son métabolisme est hépatique et rénal.
- Les principaux effets secondaires à prendre en compte sont l'effet dépressur respiratoire et l'effet sédatif (potentialisé par l'utilisation associée de BZD)⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾.

- La posologie de PHENOBARBITAL recommandée est de 10-15 mg / kg. L'utilisation du THIOPENTAL a lieu dans le cadre d'une anesthésie générale, avec intubation orotrachéale et ventilation mécanique. La posologie recommandée est de 1-5 mg / kg avec un relais par perfusion continue de 1-5 mg / kg / heure.

4. PROPOFOL ;

Le PROPOFOL a une action de potentialisation des récepteurs GABA_A, via un site différent de celui des BZD. Il aurait également une action sur les canaux ioniques voltage-dépendants et les récepteurs NMDA⁽²⁹⁾.

- Son délai d'action très rapide (1-2 minutes) et sa durée d'action très courte imposent le relais précoce par injection continue.
- Le métabolisme du PROPOFOL est hépatique principalement via le système CYP.
- Les principaux effets secondaires sont les effets dépresseurs respiratoires et circulatoires. Le Syndrome de Perfusion du PROPOFOL peut être observé à des doses supérieures à 5 mg / kg pendant plus de 48 heures.
- Les posologies recommandées sont de 2,5-3,5 mg / kg à l'induction puis la mise en place d'un traitement continu, à des doses de 1-3 mg/kg/h. La posologie doit être adaptée selon la réponse obtenue et selon la tolérance hémodynamique. La durée de perfusion ne doit pas être poursuivie au delà de 48 à 72 heures.

1.7.3. Recommandation de prise en charge :

En 2009 la SRLF a proposé un consensus de prise en charge de l'EME généralisé tonico-clonique⁽³⁰⁾.

Il individualise deux types de situations initiales, selon que l'EME évolue depuis une durée inférieure ou supérieure à 30 minutes.

- **Dans le premier cas de figure** (EME évoluant depuis moins de 30 minutes) :

Le traitement initial consiste en l'administration d'une BZD par voie intraveineuse lente (IVL). Si les convulsions persistent 5 minutes après l'injection, on administre une nouvelle dose de cette même BZD, associée à un second traitement antiépileptique. Le choix se porte entre le PHENOBARBITAL et la FOSPHENYTOÏNE. Si les convulsions persistent après le traitement de deuxième ligne (après 20 ou 30 minutes selon la molécule choisie) on administre alors l'autre traitement antiépileptique.

L'administration de l'autre traitement est soumise aux conditions suivantes ;

- EME évoluant depuis moins de 60 minutes.
- Probabilité faible de lésion cérébrale aiguë.
- Pas de facteur incontrôlé d'agression cérébrale.
- Pas d'EME larvé.

Si ce traitement de troisième ligne est inefficace il est recommandé d'avoir recours à une anesthésie générale avec association d'un agent anesthésique et d'un médicament anticonvulsivant. Les molécules proposées dans ce cas de figure sont le THIOPENTAL, le MIDAZOLAM et le PROPOFOL.

- **Dans le second cas de figure** (EME évoluant depuis plus de 30 minutes) :

Le traitement initial consiste en l'injection d'une BZD d'emblée associée à un autre médicament antiépileptique ; PHENOBARBITAL ou FOSPHENYTOÏNE). Si les convulsions persistent 5 minutes après la mise en place du traitement une seconde injection de BZD doit être réalisée. Si les convulsions persistent (après 20 ou 30 minutes selon la molécule choisie) il est recommandé d'avoir recours à une anesthésie générale.

Une fois l'état de mal contrôlé, un relais par BZD par voie parentérale doit être maintenu. La mise en place d'un traitement de fond antiépileptique doit être réalisé après un avis spécialisé.

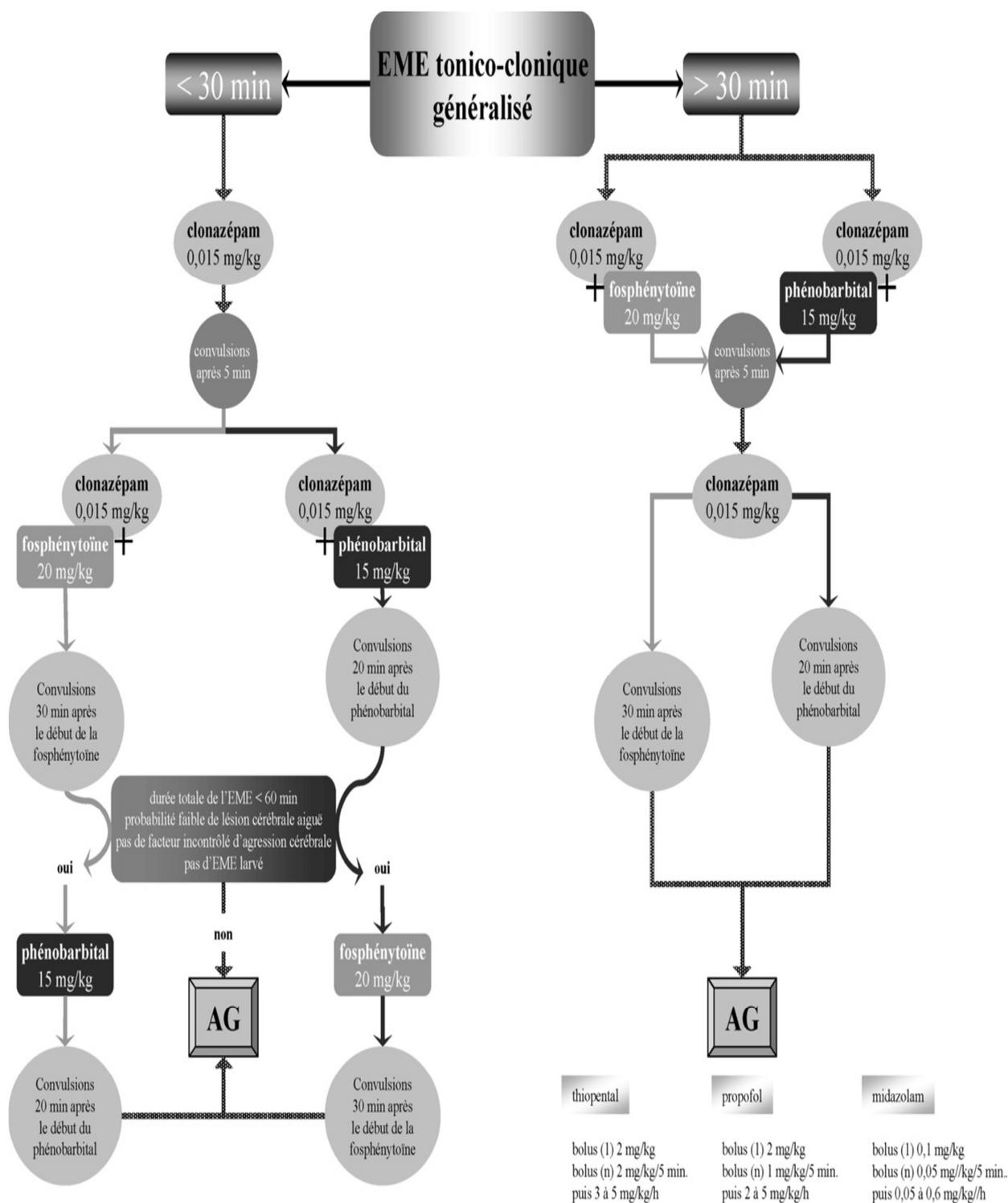


Figure 6 - Algorithme de prise en charge d'une EME tonico-clonique généralisé(1).

AG : anesthésie générale. bolus (1) : bolus initial, bolus (n) : bolus itératifs successifs jusqu'à cessation clinique des convulsions, selon tolérance hémodynamique.

1.7.4. Cas de l'EME réfractaire :

Il n'y a, à ce jour, pas de définition consensuelle de l'EME réfractaire. Une définition proposée est de considérer un EME comme réfractaire dès lors qu'il existe une résistance à deux traitements antiépileptiques administrés à des posologies adaptées. Cette définition exclue les patients intubés-ventilés n'ayant reçu qu'un traitement antiépileptique⁽³¹⁾.

Le choix se porte entre le MIDAZOLAM, le THIOPENTAL et le PROPOFOL associé à une benzodiazépine. En cas de persistance il est possible d'associer ces traitements entre-eux.

Des cas de syndrome de perfusion du PROPOFOL ont été décrits lors de son utilisation dans ce cas de figure⁽³²⁾.

D'autres traitements comme le LEVETIRACETAM, le TOPIRAMATE ou la KETAMINE peuvent également être utilisés.

L'objectif thérapeutique, en plus d'une suppression de l'EME clinique est la suppression des crises à l'EEG. La profondeur optimale de la suppression EEG : seule suppression des crises, bouffées-suppressions ou tracé isoélectrique, n'est pas établie⁽³¹⁾.

2. ETUDE

Nous nous sommes interrogés sur ce qu'il en était de la prise en charge de l'EME dans le service des Urgences du CHU de Poitiers.

Nous avons recueilli les données concernant les patients passés par les urgences entre le 01/10/2010 et le 01/10/2013, dont l'histoire clinique correspond à la nouvelle définition de l'EME.

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, mono-centrique, réalisée sur les dossiers informatisés du Service d'Accueil des Urgences (SAU) adultes du CHU de Poitiers ; le progiciel "Résurgences" entre le 01/10/2010 et le 01/10/2013.

Nous avons recensé les patients dont le diagnostic principal était « Etat de mal épileptique », ainsi que ceux diagnostiqués « Epilepsie » ou « Convulsions » mais dont l'histoire clinique correspondait à la définition de l'EME.

Nous n'avons recensé pour cette étude que les patients pris en charge au sein du SAU. Nous n'avons pas étudié les patients dont la prise en charge a été uniquement pré-hospitalière.

La question principale de cette étude est de savoir si **la prise en charge réalisée est conforme aux recommandations** ;

- au niveau des délais de prise en charge,
- au niveau des thérapeutiques utilisées,
- si l'algorithme de prise en charge proposé par la conférence de consensus est respecté.

Les objectifs secondaires sont :

- l'évaluation de la prise en charge des ACSOS,
- le devenir des patients après leur prise en charge aux urgences, incluant leur survie à 30 jours.

2.1. Matériel et Méthode :

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, mono-centrique effectuée aux sein du service des Urgences Adultes du CHU de Poitiers entre le 01/11/2010 au 31/10/2013.

2.1.1. Population étudiée :

Nous avons inclus les patients dont l'histoire clinique correspond à un état de mal épileptique tel qu'énonce dans la conférence de consensus de la SRLF de 2009.

Les patients retenus ont souffert de crises tonico-cloniques généralisées, continues ou subintrantes pendant plus de 5 minutes.

Nous n'avons inclus que des patients d'âge supérieur ou égal à 18 ans.

Seuls les patients pris en charge au service des urgences ont été considérés. Les patients traités uniquement en pré-hospitalier n'ont pas été recensés.

Les critères de non-inclusion sont : un âge inférieur à 18 ans, la survenue d'une crise d'épilepsie simple, la survenue d'un état de mal partiel et une prise en charge exclusivement extrahospitalière.

Les états de mal partiels ont été exclus car ils sont de présentation variables, nécessitent un diagnostic EEG et ne présentent pas de séquelles neurologiques dans la plupart des cas⁽¹⁾⁽³³⁾. L'évaluation de leur prise en charge aux urgences paraît moins pertinente.

2.1.2. Recueil de données :

Nous avons utilisé les dossiers informatisés du Progiciel "Résurgences" (Société Alcidion - Version 4 - N° 62AB-40) utilisé dans le service des Urgences. Les recherches ont été réalisées au moyen de l'outil requête. Les recherches ont été réalisées sur la période du 01/11/2010 au 31/10/2013 sur la population de patients d'âge supérieur ou égal à 18 ans.

Statistiques Requêteur

Revenir à la liste des requêtes

Titre EME 2012-2013 du 01/10/2010 00:00 au 01/10/2013 00:00 Arrivé dans ces dates

Partager avec:

Editeur Export Résultats

Et	Diagnosics	diagnostic principal->intitulé	contient	etat de mal épileptique	+	-
Et	Patient	age en année	>=	18	+	-

Lancer la requête Exporter

Figure 7 - Requête Résurgences

Le devenir et la mortalité ont été étudiés à partir des courriers d'hospitalisation et des données informatiques de Télémaque.

Recherche de patients

Services Autorisés : SERVICE MEDICO CHIRURGICAL PEDIATRIQUE | 0110 Uf : 5785 | PEDIA URG

Patients de l'UF (28) : Patients présent dans l'UF 1160,5785,1721 !

Nom : NOM Prénom : PRENOM Date Nais. : <dd/MM/yyyy> 15 Sexe :

Ipp : N° Facture : Ndds : Exclure décédés :

Recherche phonétique :

Page 0

P	Nom	Prénom	Nom Naissance	Civilité	Né le	S	Ipp	Dble	Dcd	Ndds	Spark	CyberL	Dictee	HM	M
---	-----	--------	---------------	----------	-------	---	-----	------	-----	------	-------	--------	--------	----	---

Figure 8 - Requête Télémaque

Les **caractéristiques** recueillies pour chaque patient sont :

- l'âge,
- le sexe,
- les antécédents épileptiques,
- les antécédents d'EME,
- les traitements antiépileptiques en cours,
- l'existence d'un facteur déclenchant identifié.

Concernant la **prise en charge spécifiques** de l'EME nous avons recueilli les données suivantes ;

- le délai de prise en charge initial,
- les thérapeutiques médicamenteuses utilisées,
- le délai entre chaque traitement.

L'évaluation initiale des **ACSOS** comprend ;

- la saturation périphérique en oxygène (SpO_2) par oxymétrie pulsée,
- la pression artérielle moyenne (PAm),
- la température ($T^{\circ}C$),
- la glycémie capillaire mesurée par glucomètre capillaire,
- la capnie (PCO_2) mesurée aux gaz du sang.

Nous nous sommes intéressés au nombre moyen de mesure de ces constantes pendant la prise en charge aux urgences, ainsi qu'à la médiane de durée entre chaque mesure réalisée.

Les données de prise en charge des ACSOS comprennent : la mise en place d'un traitement par oxygène ainsi que le débit administré, le recours à un remplissage vasculaire et / ou le recours à des amines vasopressives, la prise en charge de troubles glycémiques et celle de l'hyperthermie.

2.2. Résultats :

2.2.1. Caractéristiques des patients :

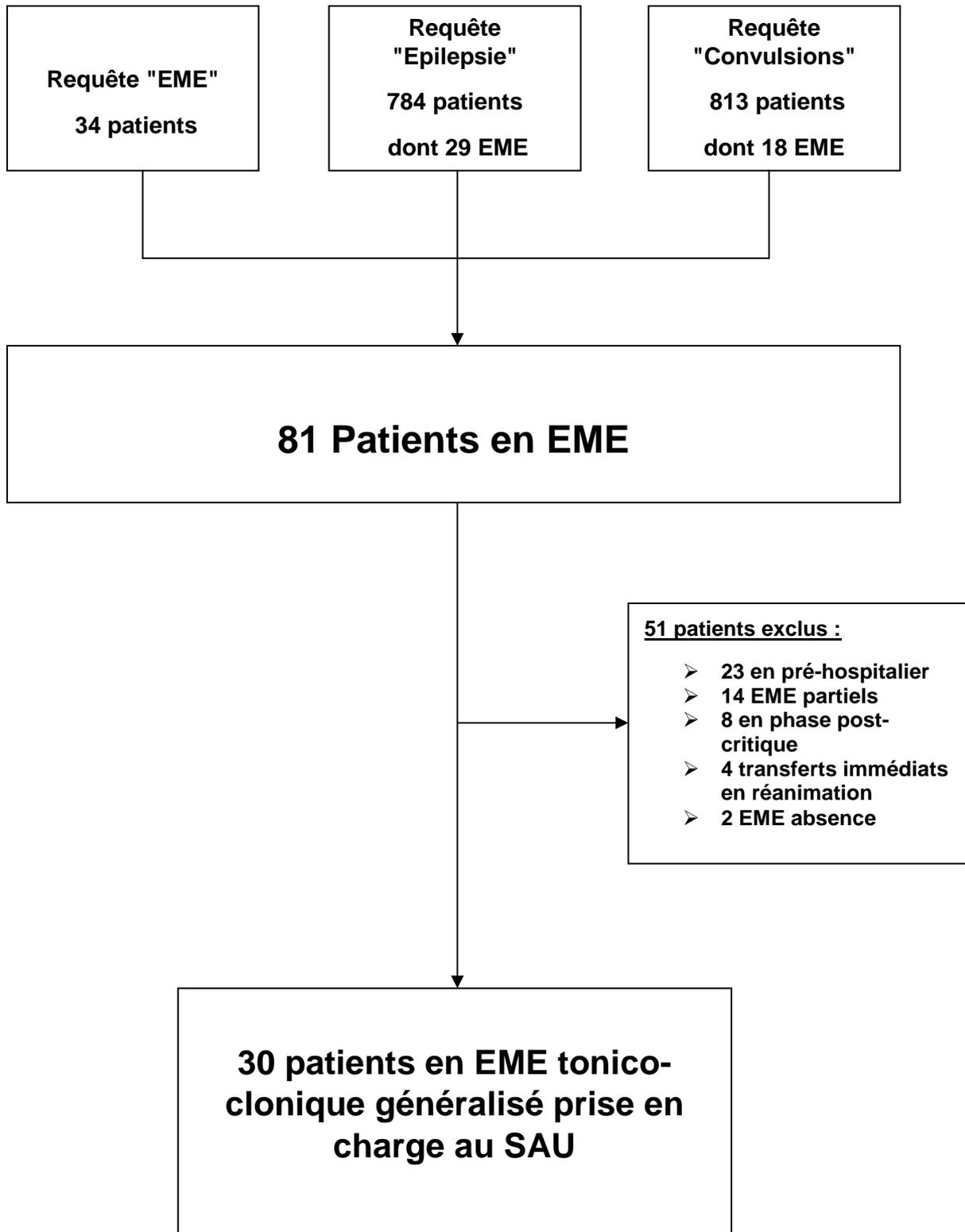


Figure 9 - Organigramme d'inclusion à l'étude.

Caractéristique	Nombre de patients (% ou quartiles)
Sexe masculin	17 (56)
Âge médian (en années)	55 (30-69)
Première crise	10 (33)
Antécédent d'EME	2 (7)
Facteur déclenchant	19 (67)

Tableau 2 - Caractéristiques des Patients

Facteur déclenchant	Nombre de patients(%)
Aucun	11 (36)
Non prise de traitement	5 (17)
Episode infectieux	4 (13)
Alcool	3 (10)
Traumatisme crânien	2 (7)
Tumeur cérébrale	2 (7)
Hyponatrémie	1 (3)
AVC ischémique	1 (3)
Sous-dosage médicamenteux	1 (3)

Tableau 3 - Facteurs déclenchant

2.2.2. Traitement pharmacologique :

➤ Première ligne de traitement :

Traitement	Nombre de patients
CLONAZEPAM	24
DIAZEPAM	3
CLONAZEPAM + PHENOBARBITAL	1
ETOMIDATE	1
Aucun traitement	1

Tableau 4 - Traitement de première ligne

Le traitement a été administré dans les 5 minutes suivant le début de la crise chez 13 patients (43% des cas, entre 5 et 10 minutes du début de la crise dans 5 cas. Un patient a reçu un traitement après plus de 30 minutes de convulsions.

Le traitement reçu a permis de stopper la crise chez 7 patients (23% des cas).

➤ **Deuxième ligne de traitement :**

Vingt-trois patients ont reçu un traitement de deuxième ligne.

Traitement	Nombre de patients
CLONAZEPAM	8
PHENOBARBITAL	8
FOSPHENYTOINE	6
ETOMIDATE	1

Tableau 5 - Traitement de deuxième ligne

Le traitement a été administré dans les 5 minutes suivant le traitement de première ligne chez huit patients. Il a été administré à 30 minutes du traitement de première ligne à 3 reprises. Le délai d'administration n'est pas précisé dans 11 cas (47% des patients).

Le traitement reçu a permis de stopper la crise chez 10 patients. Cinq crises ont cessé après l'administration de FOSPHENTOINE, trois crises après l'administration de PHENOBARBITAL, une crise après l'administration de CLONAZEPAM, une crise après sédation par ETOMIDATE.

➤ **Troisième ligne de traitement :**

Treize patients ont reçu un traitement de troisième ligne.

Traitement de troisième ligne	Nombre de patients
ETOMIDATE	6
PHENOBARBITAL	4
THIOPENTAL	1
CLONAZEPAM + FOSPHENYTOINE	1
CLONAZEPAM	1

Tableau 6 - Traitement de troisième ligne

Le traitement a permis à ce stade de stopper la crise dans 10 cas.

➤ **Quatrième ligne de traitement :**

Trois patients ont reçu un traitement de quatrième ligne.

Traitement de quatrième ligne	Nombre de patients
ETOMIDATE	1
THIOPENTAL	1
PHENOBARBITAL	1

Tableau 7 - Traitement de quatrième ligne

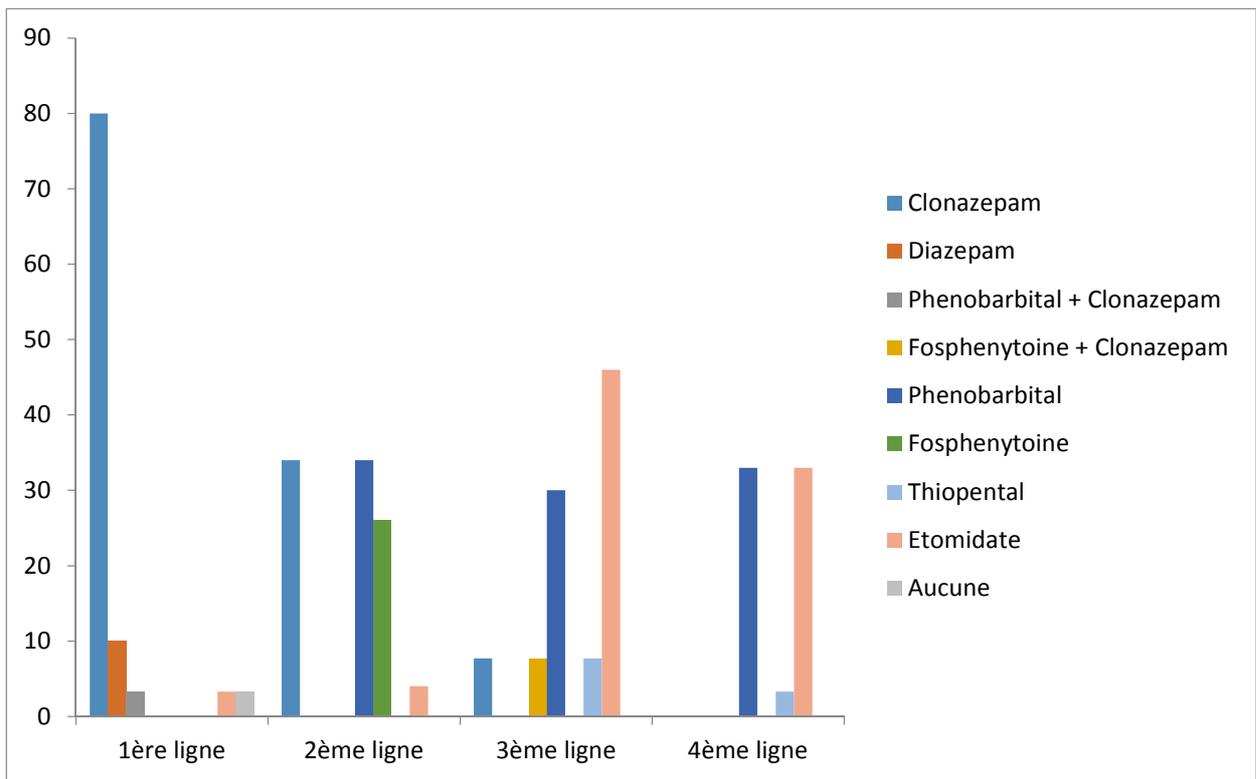


Figure 10 - Récapitulatif des traitements (en ordonnées la proportion du traitement administré en pourcentage).

2.2.3. Prise en charge initiale des ACSOS :

➤ Pression artérielle (PA) :

L'objectif tensionnel de la conférence de consensus est le maintien d'une pression artérielle moyenne (PAm) entre 70 et 90 mmHg⁽²⁶⁾.

La pression artérielle (PA) a été mesurée chez tous les patients et surveillée de façon non invasive. Les patients ont bénéficié en moyenne de 3,4 mesures de PA avec un intervalle médian de 44,5 minutes (21-211 minutes) entre chaque mesure.

Pression Artérielle	Nombre de patients	Traitement
Normale (70 mmHg < PAm < 90 mmHg)	18	0
Hypotension (PAm < 70 mmHg)	8	3
Hypertension (PAm > 90 mmHg)	4	0

Tableau 8 - Mesures de pression artérielle

Parmi les trois patients traités pour l'hypotension artérielle (Pam < 70mmHg) : un patient a bénéficié d'un remplissage vasculaire par 1000mL de sérum salé isotonique efficace, deux ont nécessité un traitement par amines vasopressives

Chez aucun patient il n'a été précisé d'objectif tensionnel à atteindre.

➤ Température (T°C) :

La température (T°C) a été mesurée chez 28 patients. Elle a été mesurée en moyenne 2,5 fois par passage, avec un intervalle médian de 75 minutes (30-300 minutes).

Tous les patients en hyperthermie ont bénéficié de PARACETAMOL. deux patients sont resté hyperthermiques malgré cela. Il n'est pas mentionné l'emploi d'autres mesures de refroidissement.

Température	Nombre de patients	Traitement
Normothermie (36,1°C < T°C < 37,8°C)	20	0
Hypothermie (T°C < 36,1°C)	2	0
Hyperthermie (T°C > 37,8°C)	6	6

Tableau 9 - Mesures de température

➤ Saturation en oxygène (SpO₂) :

La SpO₂ a été mesurée chez tous les patients.

Elle a été mesurée en moyenne 3,5 fois par passage, avec un intervalle médian de 46 minutes (19-197 minutes) entre chaque prise.

Saturation en Oxygène	Nombre de patients	Oxygénothérapie
> 95%	8	0
< 95%	11	11

Tableau 10 - Mesures de saturation en oxygène

Neuf patients ont été intubés. Deux patients l'ont été en raison de critères neurologiques. La raison n'est pas précisée dans les autres cas

L'ensemble des patients intubés a été ventilé avec une FiO₂ à 100%.

➤ Glycémie capillaire :

La glycémie capillaire a été mesurée chez 29 patients.

La glycémie capillaire a été mesurée en moyenne 2,25 fois par patient, avec un intervalle médian de 78 minutes (33-243 minutes).

Glycémie capillaire	Nombre de patients	Traitement
Normoglycémie (0,8 g/L < Gly < 1,8 g/L)	20	0
Hypoglycémie (Gly < 0,8 g/L)	1	0
Hyperglycémie (Gly > 1,8 g/L)	8	2

Tableau 11 - Mesures de glycémie capillaire

➤ Capnie (PCO₂) :

Des gaz du sang ont été fait chez tous les patients intubés-ventilés. Sur les 21 patients non intubés trois ont eu des gaz du sang.

Capnie (PaCO₂)	Nombre de Patients
Normocapnie (35 mmHg < PaCO ₂ < 45 mmHg)	7
Hypocapnie (PaCO ₂ < 35 mmHg)	5
Hypercapnie (PaCo ₂ > 45 mmHg)	0

Tableau 12 - Mesure de la capnie

Hormis la FiO² aucun paramètre de ventilation n'est précisé dans les dossiers. Il n'y a pas eu de nouvelles mesures de capnie pendant le passage au SAU.

2.2.4. Devenir des patients :

Service d'hospitalisation	Nombre de Patients
Réanimation	13
UHCD	11
Neurologie	3
USC	2
Médecine	1

Tableau 13 - Services d'hospitalisation

La durée médiane de prise en charge dans le service pour cette population est de 311 minutes (181-426 minutes).

Devenir à court terme	Nombre de Patients
Hospitalisation	30
Survie sans séquelle	29
Décès	1

Tableau 14 - Devenir des patients

Le patient décédé était hospitalisé en UHCD. Il a été décidé une limitation thérapeutique en raison d'un âge avancé.

Devenir à long terme	Nombre de Patients
Sortie d'hospitalisation	29
Décès à 30 jours	3
Perdus de vue	2

Tableau 15 - Devenir à long terme

Pour neuf patients, le dossier informatisé Télémaque ne permettait pas de connaître la survie. Sept patients ont pu être joints directement ou via leur médecins traitant. Deux patients n'ont pas pu être contactés de par absence d'informations dans le dossier médical.

3. DISCUSSION

3.1. Analyse descriptive :

Cette étude d'évaluation des pratiques professionnelles de l'EME tonico-clonique au sein d'un service d'urgences est une des premières réalisées en France.

Elle permet d'obtenir **plusieurs informations** :

- La première ligne de traitement administrée respecte la conférence de consensus de la SRLF. Une BZD est administrée chez 24 patients (94% des cas). Un patient est pris en charge après plus de 30 minutes de convulsions et bénéficie d'emblée d'un traitement par BZD et FOSPHENYTOINE.
- Par contre la prise en charge s' éloigne sensiblement des recommandations dès la deuxième étape. On utilise chez 8 patients (34% des cas) une BZD seule en deuxième ligne. L'association d'une BZD avec un autre MAE n'est pas réalisée.
- La troisième ligne de traitement consiste, en majorité, à des intubations sous ETOMIDATE ou l'administration de PHENOBARBITAL. L'alternance de traitement entre PHENOBARBITAL et FOSPHENYTOINE n'est jamais utilisée.

La majorité des inductions avant IOT a été réalisée sous ETOMIDATE. Son emploi est indiqué en pré-hospitalié⁽²⁹⁾ mais les recommandations préconisent l'emploi d'une molécule anti-convulsivante⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾.

Les **délais de prise en charge** sont insuffisamment renseignés dans les dossiers. Il y a ici un biais dû au remplissage du dossier informatique, fait a posteriori.

Une tendance se dessine néanmoins :

- La première ligne de traitement est majoritairement administrée dans les 5 premières minutes de la crise (43% des cas).
- Le traitement de seconde ligne est administré 5 minutes après celui de première ligne dans 34% des cas.

- Dans 47% des cas l'intervalle entre premier et deuxième traitement n'est pas précisé.

La durée totale de crise n'est renseignée que dans 50% des cas.

Les **ACSOS** ne semblent pas assez pris en compte avec des paramètres peu renseignés et des intervalles de mesures très espacés.

Ainsi pour une durée médiane de passage de 311 minutes, les patients ne bénéficient que de 3,4 mesures de PA, avec un intervalle médian d'environ 45 minutes. Respectivement, la température et la glycémie ne sont mesurées en moyenne que 2,5 et 2,25 fois.

De plus leur prise en charge n'est pas suffisante. Ainsi seulement 38% des patients hypotendus bénéficient d'un traitement et 25% des patients en hyperglycémie sont mis sous insuline.

Tous les patients en hyperthermie sont traités par paracétamol. Il n'est pas fait mention de mesures de refroidissement externe. Celles-ci ne sont pas codées par Résurgences, mais elles n'ont pas non plus été mentionnées dans les commentaires paramédicaux.

Tous des patients présentant une $SpO_2 < 95\%$ ont bénéficié d'une oxygénothérapie.

Tous les patients ont été hospitalisés. Un seul est décédé pendant l'hospitalisation.

L'analyse de la survie à 30 jours est difficile en raison d'un manque de données :

- La requête Télémaque nous renseigne du devenir des patients à condition de passages ultérieurs à l'hôpital.
- Parmi les 9 patients dont le devenir n'était pas renseigné dans Télémaque, 7 ont pu être joints directement ou via le médecin traitant grâce aux coordonnées contenues dans le dossier médical.

Deux patients sont décédés dans les 30 jours. Un patient est décédé dans l'année. Les 4 derniers patients sont encore en vie.

Si l'on prend en compte le patient décédé en hospitalisation on obtient une mortalité à 30 jours de 10%.

3.2. Analyse comparative :

Un travail d'évaluation de pratique a été réalisé à Limoges entre 2009 et 2013 dans le service des Urgences - SAMU 87 dont certains résultats sont comparables à notre étude⁽³⁴⁾.

- La première ligne de traitement à Limoges est majoritairement l'injection d'une BZD (DIAZEPAM principalement). La première ligne de traitement de l'étude de Limoges a permis de stopper la crise dans 37% des cas, contre 23% dans notre étude.
- La suite de la prise en charge s'éloigne nettement des recommandations. Une BZD est utilisée seule dans 67% des cas en deuxième intention.

On y constate également une utilisation de BZD en troisième, voire quatrième ligne de traitement.

Contrairement à Poitiers, la majorité des inductions avant IOT a été faite sous THIOPENTAL.

L'étude de Limoges ne s'est intéressée qu'à la prise en compte initiale des ACSOS. Chaque paramètre était absent dans 4 à 6% des dossiers.

L'étude de Limoges évaluait si les prises en charge avaient été modifiées par la conférence de consensus de 2009. Elle n'a pas montré de différence significative.

Une étude prospective française (Aranda & Al. en 2010) s'intéresse à l'intérêt d'un protocole de service. Elle y retrouve une adhésion de 38% pour le traitement de première ligne et de 74% pour le traitement de seconde ligne⁽³⁵⁾.

Comparativement nous observons à Poitiers une adhésion aux recommandations de 93% pour le traitement de première ligne, mais seulement dans 4% des cas pour la deuxième ligne. Il est majoritairement utilisé une BZD ou un MAE seul.

Ces valeurs sont difficilement comparables dans la mesure où l'étude d'Aranda & Al. est une étude prospective dont l'un des critères est le suivi ou non de ce protocole. Mais il est intéressant de noter que même dans le cas de cette étude une étape n'est pas respectée par plus de la moitié des prescripteurs.

Concernant la mortalité à 30 jours, elle est 10% pour notre étude.

L'étude d'Aranda & al. a présenté une mortalité à 30 jours de 9%.

L'étude de Limoges n'a recensé aucun décès pendant le passage aux urgences. Elle ne s'est pas intéressée à la mortalité à 30 jours.

La littérature rapporte des chiffres de mortalité entre 7 et 39% à 30 jours⁽⁷⁾.

3.3. Limites de l'étude :

Notre étude comporte **plusieurs limites** :

- Tout d'abord il s'agit d'une étude rétrospective comportant un petit échantillon de patients, limitant sa puissance.
- Le caractère rétrospectif impose un **biais de sélection** dans la mesure où l'on ne peut pas garantir avoir inclus tous les patients ayant présenté un EME tonico-clonique aux urgences. Ce biais a en partie été corrigé par la réalisation d'une triple requête et le balayage d'une importante population de patients.
- Elle comporte aussi un **biais d'information** dans la mesure où les dossiers sont incomplètement renseignés. Notamment au niveau des délais de prise en charge et du moment de cessation de la crise. Ce manque rend difficile l'analyse de la prise en charge et sa comparaison aux recommandations.

Cet aspect peut probablement être expliqué par le fait que les dossiers médicaux via Résurgences soient remplis a posteriori, après la prise en charge du patient. Les délais ne peuvent pas être mentionnés de manière précise.

3.4. Perspectives d'avenir :

3.4.1. Protocole de service :

L'EME tonico-clonique généralisé reste une **pathologie peu fréquente**.

Trente cas sont rapportés dans le service en 3 ans, plus 29 cas de prise en charge pré-hospitalière. C'est une pathologie à laquelle nous sommes peu confrontés.

De plus elle fait appel à des thérapeutiques que nous n'avons pas l'habitude de manier, que ce soit le PHENOBARBITAL, la FOSPHENYTOINE ou le THIOPENTAL.

La majorité d'intubation sous ETOMIDATE peut probablement s'expliquer par le fait que c'est une molécule que les urgentiste utilisent plus fréquemment que le THIOPENTAL.

La conférence de consensus de la SRLF préconise la mise en place de protocoles de service⁽¹⁾.

Sa réalisation permettrait d'uniformiser la prise en charge du service sur celle recommandée.

Un protocole pourrait être organisé de façon à noter au fur et à mesure les différentes étapes de la prise en charge. Il serait ainsi possible de mieux évaluer les délais dans le service.

L'étude de Aranda et al.⁽³⁵⁾ en 2009 est partie du principe que le manque de suivi des recommandations pouvait être en rapport avec un défaut de validation clinique.

Elle a montré de manière significative que l'adhésion à un protocole entraînait une meilleure efficacité du traitement et réduisait la durée de la crise.

L'évaluation de la prise en charge des ACSOS est difficile pour plusieurs raisons :

- des durées de prise en charge très variables.
- l'absence de notification de l'arrêt de la crise.
- le délai variable entre l'arrêt d'une crise et l'orientation vers un autre service.
- des probables mesures de constantes (notamment la PA) non rapportées dans le dossier.

Il serait intéressant qu'une formation de service inclue le personnel paramédical afin de les sensibiliser notamment sur l'importance de la considération des ACSOS.

3.4.2. Autres molécules :

Concernant la recommandation en elle-même, la conférence de consensus de la SRLF a proposé une réactualisation dans un délai de 3 ans maximum⁽¹⁾.

En effet, on peut se demander si des améliorations ne peuvent pas être proposées notamment concernant le choix des molécules.

Plusieurs publications proposent l'usage du LORAZEPAM en première intention⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾.

Le LORAZEPAM est une BZD non disponible en France (hors ATU). Le CLONAZEPAM a été choisi en remplacement en raison de propriétés pharmacologiques proches⁽²⁹⁾.

En parcourant la littérature on trouve plusieurs études ayant comparé son efficacité avec celle du DIAZEPAM. Certaines tendent à montrer une meilleure efficacité du LORAZEPAM⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾.

Une étude publiée dans le NEJM en 1998 avait même mis en avant une supériorité du LORAZEPAM sur la PHENYTOINE, avec une plus grande facilité d'utilisation et des effets secondaires moindres.

La question paraît légitime d'envisager en France l'utilisation du LORAZEPAM en première intention. Il n'existe pas, à ce jour, d'étude comparative avec le CLONAZEPAM.

D'autres traitements méritent également d'être considérés :

- Dans les recommandations françaises l'emploi du VALPROATE n'est préconisé que si l'EME est secondaire à un sous-dosage médicamenteux⁽³⁰⁾. Des études cherchent à évaluer son utilisation en première intention, sans pour le moment de résultats significatifs⁽⁴¹⁾.

- Le LEVETIRACETAM est proposé dans le cas de l'EME réfractaire. Son utilisation est également rapportée en première ligne dans certains cas. Il ne bénéficie pas pour le moment de validation scientifique⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾.

Concernant l'EME réfractaire, une étude publiée en 2002 suggère une efficacité supérieure du THIOPIENTAL et en général de l'administration d'un antiépileptique de manière continue, sans pour autant qu'il y ait une diminution significative de la mortalité⁽⁴⁴⁾.

L'OXCARBAZEPINE pourrait également s'avérer une alternative thérapeutique à l'avenir⁽⁴⁵⁾.

3.4.3. Schéma de prise en charge :

Le schéma thérapeutique proposé par la SRLF peut paraître complexe d'utilisation et pourrait expliquer en partie la mauvaise adhésion des soignants. Son application s'espace sur presque 60 minutes si bien que l'on se peut se demander si un protocole moins long ne serait pas plus accessible.

Des études chez l'animal observent des lésions cérébrales irréversibles à partir de 60 minutes de convulsions⁽⁷⁾. On ne connaît pas précisément ce délai chez l'homme, mais une adaptation afin d'avoir une prise en charge plus rapide et/ou plus agressive mérite d'être discutée.

Les publications de Meierkord & al. en 2010⁽³⁷⁾ et Brophy & al. en 2012⁽³⁶⁾ proposent des prises en charge différentes des recommandations françaises.

- **Meierkord & al.** recommandent l'emploi de LORAZEPAM en première intention.
 - Si le traitement n'est pas disponible, ils recommandent l'association d'emblée d'une BZD (DIAZEPAM dans l'étude) avec de la PHENYTOINE.
 - En cas d'échec du traitement, l'EME est considéré comme réfractaire et il est recommandé d'utiliser des traitements anesthésiants.
 -
- **Brophy & al.** recommandent une BZD en première ligne, suivie d'un autre MAE si la crise ne cède pas.

- Ils proposent comme alternative au LORAZEPAM le MIDAZOLAM en voie intra-musculaire (IM). Ils citent à ce propos une étude parue dans le NEJM en 2012 concluant à une non infériorité de la voie IM par rapport à la voie IV dans le cas de la prise en charge pré-hospitalière⁽³⁶⁾⁽⁴⁶⁾.
- En seconde ligne, ils préconisent l'emploi de la FOSPHENYTOINE.
- La prise en charge de l'EME réfractaire est préconisée 20 à 60 minutes après l'administration du second MAE.

La recommandation française propose l'essai de deux antiépileptiques différents afin d'éviter le recours à l'IOT⁽¹⁾⁽³⁰⁾ et sous certaines conditions quand le risque de lésions cérébrales est estimé minime.

Néanmoins, au vu de ces deux recommandations, cette étape supplémentaire est-elle indispensable? N'a-t-on pas plutôt intérêt à gagner du temps quitte à recourir plus tôt à un traitement anesthésiant et anticonvulsivant?

3.5. Amélioration du service :

Une première étape pour améliorer la prise en charge au sein du service serait la mise en place d'une formation.

- D'une part, une formation adressée aux médecins. Elle reprendrait tout d'abord les points importants de la conférence de consensus en s'appuyant sur les défauts de prise en charge du service. Dans un second temps elle insisterait sur le traitement pharmacologique et l'organigramme de prise en charge, avec une part importante de considération des délais et des thérapeutiques utilisées.
- D'autre part, une formation adressée aux équipes paramédicales. Elle permettrait de les sensibiliser à l'importance de la prise en charge des ACSOS et de les impliquer plus directement à l'amélioration du service dans ce domaine.

La deuxième étape serait la rédaction d'un protocole de service. Le protocole devrait notamment détailler les différents temps de la prise en charge d'un EME tonico-clonique et s'intéresser aux ACSOS. Nous pourrions également améliorer l'outil Résurgences en créant un protocole maître "EME" afin de guider la prise en charge médicale et la surveillance paramédicale.

La dernière étape serait la réalisation d'une nouvelle évaluation des pratiques prospective au moment de la mise en place du protocole.

4. CONCLUSION

L'EME tonico-clonique généralisé est une pathologie grave qui nécessite une prise en charge adaptée en urgence.

Malgré des recommandations récentes, c'est une pathologie qui souffre de sa faible incidence et de l'emploi de traitements auxquels les urgentistes sont peu habitués.

Cette étude réalisée au SAU du CHU de Poitiers entre 2010 et 2013 montre, malgré ses limites, un défaut de prise en charge à plusieurs niveaux.

Les délais de prise en charge ne sont pas assez renseignés. La tendance qui apparaît semble néanmoins être en faveur d'une prise en charge rapide.

Hormis au niveau de la première ligne de traitement la conférence de consensus de la SRLF est très peu respectée. Notamment l'association d'un médicament antiépileptique avec une benzodiazépine n'est pas réalisée en deuxième ligne. En troisième ligne l'alternance entre deux antiépileptiques n'a jamais lieu.

Concernant la prise en charge des ACSOS, il s'agit d'un aspect apparaissant mis de côté, que ce soit par leur surveillance ou leur prise en charge.

Il se dégage de cette étude plusieurs améliorations à envisager dans le service.

Il paraît indispensable de mettre au point un protocole de service, comme le recommande la SRLF.

BIBLIOGRAPHIE

1. H. OUTIN, T. BLANC, I. VINATIER. Prise en charge en situation d'urgence et en réanimation des états de mal épileptiques de l'adulte et de l'enfant (nouveau-né exclu). Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de Réanimation de Langue Française. *Neurologie*. 2009 Apr;165(4):297–305.
2. XVème conférence de consensus de la SRLF - Prise en charge de l'état de mal épileptique (enfants - adultes). SRLF ; 1995.
3. RISCHER RS et al. Epileptic seizures and epilepsy : Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau of Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005 Apr;46(4):470–2.
4. Commission on classification and terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981;22(4):489–501.
5. DUPONT S, CREPEL A. Etats de mal épileptiques : épidémiologie, définitions et classifications. *Réanimation*. 2009 Jan;18(1):26–32.
6. LOWENSTEIN DH, BLECK T, MACDONALD RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia*. 1999 Jan;40(1):120–2.
7. ROSSETTI A. Pronostic de l'état de mal épileptique chez l'adulte. *Réanimation*. 2009 Jan;18(1):50–2.
8. ROSENOW F, HAMER HM, KNAKE S. The epidemiology of convulsive and nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2007;48(8):82–4.
9. COEYTAUX A et al.. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland. *Neurology*. 2000 Dec 9;55(5):693–7.
10. KNAKE S et al.. Incidence of status epilepticus in Germany : a prospective, population-based study. *Epilepsia*. 2001 Jun;42(6):714–8.
11. VIGNATELLI L, TONON C, D'ALESSANDRO R. Incidence and short term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy. *Epilepsia*. 2003 Jul;44(7):964–8.
12. COEYTAUX A, JALLON P. Des difficultés de classer l'état de mal épileptique. *Neurophysiologie clinique*. 2000 Jun;30(3):133–8.
13. LOGROSCINO G et al.. Long-term mortality after a first episode of status epilepticus. *Neurology*. 2002 Feb 26;58(4):537–41.

14. F. SANTOLI, A. CRESPEL. Recherche étiologique lors d'un état de mal épileptique. *Réanimation*. 2009 Jan;18(1):44–9.
15. DELORENZO RJ et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology*. 1996 Apr;46(4):1029–35.
16. TRINKA E, HOFER J, ZERBS A. Causes of status epilepticus. *Epilepsia*. 2012 Sep;53(4):127–38.
17. BALDY-MOULINIER M, CRESPEL A. Physiopathologie des crises et des états de mal épileptiques. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2001 Feb;20(2):97–107.
18. GANONG, WF et al. *Physiologie Médicale*. De Boeck 2012. 718 p. ISBN : 9782804169022
19. BERNARD C. Physiopathologie des épilepsies : avancées récentes. *Presse Med*. 2011 Mar;40(3):256–64.
20. NAYLOR D, HANTAO L, WASTERLAIN C. Trafficking of GABA_A receptors, loss of inhibition, and a mechanism for pharmacoresistance in status epilepticus. *The Journal of Neuroscience*. 2005 Aug 24;25(34):7724–33.
21. ENGRAND N, CRESPEL A. Bases physiopathologiques des états de mal épileptiques. *Réanimation*. 2009 Jan;18(1):21–5.
22. NAVARRO V, ENGRAND P, GELISSE P. Place de l'EEG dans l'état de mal épileptique. *Réanimation*. 2009;18(1):33–43.
23. NAVARRO V, FISCHER C, CONVERS P. Diagnostics différentiels des états de mal épileptiques. *Réanimation*. 2009 Jan;18(1):26–32.
24. WALTON N. Systemic effects of generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 1993;34(1):54–8.
25. ICHAI C, GUERIN J, GRIMAUD D. Etat de mal épileptique chez l'adulte. *Conférences d'actualisation*. 1996;573–93.
26. ENGRAND N et al. Prise en charge non spécifique de l'état de mal épileptique. *Réanimation*. 2009 Jan;18(1):53–9.
27. ANDROGUE H, MADIAS N. Hyponatremia. *NEJM*. 2000 May;342(21):1581–9.

28. RISS J, et al.. Benzodiazepines in epilepsy : pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand.* 2008 Aug;118(2):69–86.
29. NAVARRO V, MAZOIT J. Pharmacologie des agents utilisés dans l'état de mal épileptique. *Réanimation.* 2009 Jan;18(1):60–9.
30. CLAIR B et al. Prise en charge de l'état de mal tonico-clonique généralisé : stratégies thérapeutiques. *Réanimation.* 2009 Jan;18(1):70–6.
31. ROSS A, SANTOLI F. Traitement pharmacologique de l'état de mal épileptique réfractaire. *Réanimation.* 2009 Jan;18(1):77–82.
32. HWANG W, GWAK H, SEO D. Propofol infusion syndrome in refractory status epilepticus. *Journal of Epilepsy Research.* 2013 Jun 30;3(1):21–7.
33. THOMAS P, GELISSE P. Etats de mal épileptiques non convulsifs. *Réanimation.* 2009 Jan;18(1):83–91.
34. REIGNER C. Prise en charge de l'état de mal épileptique de l'adulte en pré-hospitalier. Etude rétrospective de 2006 à 2013 au SAMU 87 de Limoges. 2013.
35. ARANDA A et al. Generalize convulsive status epilepticus management in adults : A cohort study with evaluation of professional practice. *Epilepsia.* 2010 Oct;51(10):2159–67.
36. BROPHY GM et al. Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. *Neurocritical Care.* 2012 Aug;17(1):3–23.
37. H. MEIERKORD et al. EFNS Guideline of the management of status epilepticus in adults. *European Journal of Neurology.* 2010 Mar;17(3):348–55.
38. ALLDREDGE BK et al. A comparison of Lorazepam, Diazepam, and Placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *NEJM.* 2001 Aug 30;345(9):61–7.
39. TREIMAN D et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *NEJM.* 1998 Sep 17;339(12):792–8.
40. COCK HR, SCHAPIRA AHV. A comparison of lorazepam and diazepam as initial therapy in convulsive status epilepticus. *QJ Med.* 2002 Apr 1;95(4):225–31.
41. TIAMKAO S, SAWANYAWISUTH K, CHANCHAROEN A. The efficacy of intravenous sodium valproate and phenytoin as the first-line treatment in status epilepticus : a comparison study. *BMC Neurology.* 2013 Jul 27;13(98).
42. KNAKE S et al. Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 Sep 26;79(5):588–9.

43. SHIN H, DAVIS R. Review of Levetiracetam as a First Line Treatment in Status Epilepticus in the Adult Patients - What Do We Know so Far? *Front Neurol*. 2013 May 8;4(111).
44. CLAASSEN J et al.. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam : A systematic review. *Epilepsia*. 2002 Feb;43(2):146–53.
45. KELLINGHAUS C, BERNING S, STOGBAUER F. Use of oxcarbazepine for treatment of refractory status epilepticus. *Seizure*. 2014 Feb;23(2):151–4.
46. SILBERGLEIT R et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *NEJM*. 2012 Feb 16;366(7):591–600.

Résumé

INTRODUCTION :

En 2009 la Société de Réanimation de Langue Française a écrit une conférence de consensus sur la prise en charge des états de mal épileptiques (EME). Nous nous sommes interrogés sur ce qu'il en était au sein du Service d'Accueil et d'Urgences (SAU) du CHU de Poitiers.

MATERIEL ET METHODE :

Nous avons réalisé une étude descriptive, rétrospective au sein du service des Urgences Adultes de Poitiers de 2010 à 2013. Nous avons recensé les patients de 18 ans ou plus ayant été pris en charge pour un EME tonico-clonique généralisé. Les critères de non-inclusion sont un âge inférieur à 18 ans, la survenue d'une crise simple, une prise en charge pré-hospitalière et la survenue d'un EME partiel.

Le critère principal de jugement est l'adéquation de la prise en charge par rapport aux recommandations. Les critères secondaires sont la proportion d'EME tonico-cloniques diagnostiquées comme tels, la prise en charge des ACSOS et le devenir des patients, incluant la mortalité à 30 jours.

RESULTATS

Trente patients ont été inclus. Il s'agissait d'une première crise chez 3 patients. Aucun facteur déclenchant n'a été identifié chez 4 patients. La première ligne de traitement correspond aux recommandations chez 27 patients. La prise en charge s'éloigne ensuite de celle de la conférence de consensus avec en deuxième ligne la prescriptions d'une benzodiazépine seule chez 8 patients ou d'un antiépileptique seul chez 14 patients. En troisième ligne l'alternance entre deux antiépileptiques n'est pas réalisée et. Les délais de prise en charge ne sont pas interprétables en raison d'un biais de remplissage des dossiers informatiques.

Les ACSOS sont insuffisamment pris en compte avec un nombre de mesures insuffisant et des intervalles trop longs. Cent pourcent des patients s'étant présentés pour un EME ont été diagnostiqués. Tous les patients ont été hospitalisés. La mortalité à 30 jours est de 10%.

CONCLUSION

Malgré ses limites, notre étude montre un défaut de prise en charge. Que ce soit au niveau du traitement médical ou de la prise en charge des ACSOS. La mise en place d'un protocole de service paraît indispensable.

MOT-CLES

Etat de mal épileptique, évaluation de pratique professionnelle, service d'accueil des urgences.