



HAL
open science

Évaluation des pratiques cliniques dans la prise en charge de l'état de mal épileptique au sein du SAMU 06 et comparaison de ces traitements

Margaux Magendie

► To cite this version:

Margaux Magendie. Évaluation des pratiques cliniques dans la prise en charge de l'état de mal épileptique au sein du SAMU 06 et comparaison de ces traitements. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03934065

HAL Id: dumas-03934065

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03934065>

Submitted on 11 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE DE NICE



UNIVERSITÉ
CÔTE D'AZUR
FACULTÉ
DE MÉDECINE

Evaluation des pratiques cliniques dans la prise en charge de l'état de mal épileptique au sein du SAMU 06 et comparaison de ces traitements

THESE D'EXERCICE DE MEDECINE

Spécialité Médecine d'Urgence

Pour l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement à la faculté de Médecine de Nice

Le Vendredi 24 Septembre 2021

Par Margaux MAGENDIE

Née le 11 août 1992

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Jacques LEVRAUT

Président du Jury

Madame le Docteur Julie CONTENTI (MCU-PH)

Assesseur

Monsieur le Docteur Pierre-François DESMURE

Assesseur

Monsieur le Docteur Arthur ROMETTI

Assesseur

Monsieur le Docteur Rémi MALHOMME

Directeur de thèse

Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

Pédagogie

Pr. ALUNNI Véronique

Recherche

Pr. DELLAMONICA Jean

Étudiants

M. JOUAN Robin

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel

Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52.03)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDEBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
Mme	ESTRAN-POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M	FAVRE Guillaume	Physiologie (44.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	ORBAN Jean-Christophe	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (48.01)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	LOTTE Romain	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière (45.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	TRAN Antoine	Pédiatrie (54.01)

Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme GROS Auriane Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)
M. SICARD Antoine Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)
Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)
M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)
M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. ALBERTINI Marc	M. GIBELIN Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. THYSS Antoine
M. FENICHEL Patrick	M. TOUBOL Jacques
M. FUZIBET Jean-Gabriel	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M. VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	
M. GASTAUD Pierre	

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	LEBOEUF Mathieu	gynécologie- obstétrique
Mme	NADEAU Geneviève	uro-gynécologie
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury :

A Monsieur le Professeur Jacques Levrault,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci pour votre enseignement enrichissant et votre accompagnement bienveillant tout au long de ma formation. Soyez assuré de mon profond respect.

A Madame le Docteur Julie Contenti,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Merci pour le dynamisme que tu apportes au service des urgences. Merci pour ta gentillesse, ton enseignement et ton implication tout au long de mon internat.

A Monsieur le Docteur Pierre-François Desmure,

Merci de l'intérêt que tu as porté à ma thèse. Merci pour ta disponibilité, ta gentillesse, et ton aide tout au long de ma formation et dans mon travail de thèse.

A Monsieur le Docteur Arthur Rometti,

Merci d'avoir accepté de faire parti de mon jury de thèse. Merci pour tout ce que tu m'as appris, toujours dans la bonne humeur, c'est un plaisir de travailler avec toi.

A Monsieur le Docteur Rémi Malhomme,

Merci de m'avoir fait l'honneur d'être mon directeur de thèse et de m'avoir guidé tout au long de ce travail, merci pour ton temps et ton écoute. Merci également pour tout ce que tu m'as enseigné en réanimation, ça a été un réel plaisir de travailler avec toi.

A ma Famille :

A ma Maman, tu es la personne la plus forte et la plus courageuse que je connaisse. Merci pour ton soutien indéfectible dans tous mes projets. Merci pour cette philosophie de vie, toujours avec le sourire et pour l'amour inconditionnel que tu me donnes.

A mon Papa, t'as vu, on a réussi à faire quelque chose de moi (même si je ne suis toujours pas devenue Meredith Grey). Merci d'être un papa unique, aimant, avec un humour particulier, et surtout un sacré caractère, on se ressemble beaucoup je crois !

A Greg, mon Titi, à notre enfance si géniale à jouer ensemble tous les deux, nos missions pour embêter Lili ! Je suis si fière de l'homme que tu es devenu (n'oublie jamais qui t'as appris à lire). Merci de m'apporter un peu de sagesse dans ma vie et surtout beaucoup de fun ! Et bravo pour tes progrès!

A Lili, ma sœur d'amour, ma sœur rêvée, parfois j'ai l'impression que c'est toi la plus grande ! Tu es une si belle personne, déterminée, forte, intelligente, tellement généreuse, à la découverte du monde ! Rejoins-moi à Nice maintenant !

A Papy, à toutes ces histoires, toutes ces blagues, tout ton savoir, à chaque fois j'apprends de nouvelles choses à tes côtés. Merci à toi et à Mamie pour cette belle famille, et comme tu le dis si bien : les chiens ne font pas des chats !

A Babou, ces petits gènes médicaux doivent provenir de Papou et toi, merci pour ça ! Merci pour ces folles vacances à Pirailan et au Palomar et cet amour pour le bassin que vous nous avez transmis !

A mes oncles et tantes, Laurence, Alain, Didier, Sylvie, Sandrine, Philippe, Nathalie, Sylvie : Merci d'avoir écouté toutes mes histoires de médecine, merci pour votre soutien tout au long de ces années, merci pour ces vacances en Corse, à Perros, à Toulouse, sur le Bassin, merci pour ces belles réunions de famille que j'aime tant!

A mes cousins adorés, Agathe, Jean-Baptiste, Antoine, Edouard, Alice, Diane, Claire, Rémi, Pauline, William, Raphaël, Clément, Jad : à ces aventures au Palomar ou au FC Nant'œil, à ces moments en famille inoubliables à chaque fois !

A Mehdi,

Merci d'avoir su apprivoiser mon sacré caractère !

Merci de me tirer toujours vers le haut et de m'encourager au quotidien !

Merci de faire de ma vie une aventure pleine de rebondissements à chaque instant !

A nos projets à venir, nos voyages et notre vie à deux !

Aux amiénois :

A Franck, à ton amitié depuis 14 ans, ta bonne humeur, tes idées géniales, tes objets connectés, tes ballets aquatiques et ta peur des vagues ! Il n'est pas trop tard pour devenir mon beau-frère !

A Claire, à ta gentillesse et ton écoute si précieuse, ton amitié à travers les années ! Tu vas faire une superbe mariée !

Merci mes colocos d'amour pour ces années si stylées !

A Pauline, à ton courage qui m'impressionne tellement, et ta joie de vivre contagieuse, à nos bêtises en soirée, à ces sacrées vacances ! Merci pour tes petites visites à Nice !

A Chloé, à ma petite princesse Chlochlo que j'adore, à tes remarques si drôles qui me manquent beaucoup, à ton sacré caractère et ton sens de l'amitié et de la famille ! Et comme tu le dis, loin des yeux, près du cœur.

A Pauline, ma Réunionnaise préférée, merci pour ta gentillesse, ta personnalité rayonnante et ton énergie débordante qui m'ont beaucoup manqué, je suis contente de t'avoir retrouvée. Je t'attends dans le Sud !

A Mylène, ma Dame de Poitiers, merci pour ta bonne humeur permanente, pour ces parties de tarot endiablées, pour ces olympiades de folie et ces prédictions de Mimirma !

A Léa et Renaud, à votre bonne humeur permanente et votre couple trop beau ! Merci Léa pour ta douceur et cette good vibe permanente !! Merci Renaud d'être le papa du groupe et de prendre soin de nous !

A Alban et Maxime, les flamingo boys, merci pour votre humour contagieux, merci pour votre style si fou, merci pour ces vacances et ces soirées inoubliables !

A Etienne, merci pour cette énergie folle, ces olympiades de folie, ces jeux de mots rigolos et cette passion pour les jeux de société !

A Julia, merci pour ces weekends toulousains (même s'il fait froid chez toi), merci de partager cette même passion pour les urgences que moi, merci pour ton amitié fidèle !

A Vivi, merci pour ces vacances à Valmorel et à travers le monde, merci pour ton humour et tes idées de folie, (je me remets toujours pas de notre cri de guerre), merci pour ta bonne humeur permanente !

A Emilie, merci d'être toujours si attentionnée envers moi, merci pour ta gentillesse et ta douceur !

A Pauline, la magnifique mariée, merci pour ta bienveillance et ta bonne humeur permanente !

Et aux autres DSK : A Arnaud, Valentin, Anne-C, Geo, Morgane, Alexis ; merci pour ces vacances inoubliables à Barcelone, en Thaïlande, à la Réunion, à Budapest, à Léognan, à Marzens ! Merci pour ces soirées et cette folle amitié!

A Julie, entre les Geldof et les Jourdain, c'était déjà écrit, merci pour cette amitié incroyable à travers les années !

A la Team Internat :

Merci pour tous ces moments ensemble depuis 3 ans maintenant, merci d'être devenue ma famille niçoise !!

A Sarah, à nos débuts à l'internat, à nos appels presque quotidiens, à nos tentatives d'organisation d'événements, à tous ces weekends, soirées et vacances à travers la France, et à tous nos projets à venir !! A cette si belle amitié, merci ma chouchou d'être toujours là pour moi, ce n'est que le début !

A Sarah, depuis ce premier jour à Nice pendant ce weekend d'inté, on ne s'est pas lâchées ! A notre fameuse liste des « 100 choses à réaliser », et à ce semi-marathon qu'on ne fera sûrement jamais ! A ton style que j'adore, ta détermination et notre complicité ! A tous ces moments ensemble, merci d'être une amie en or !

A Arnito, mon skipper adoré, j'ai hâte de te livrer des pizzas ces prochaines années !! Merci pour tes gâteaux d'anniversaire, merci d'être mon confident en soirée, merci pour ta gentillesse! Merci pour ces moments à l'internat, ces folles soirées et cette amitié qui m'est si chère !

A Guillaume, mon skieur préféré sans bâton, merci pour tous ces moments ensemble, merci d'avoir donné mon nom à un de tes poissons, merci pour ces after tisanes à l'internat, ces petits secrets et tes histoires à rallonge que j'adore !!!

A Coco, à tous ces weekends internats, ces journées ski et bateaux, ces afterworks paddle ! Merci pour ces pauses rillettes à 2 heures du mat et ces gardes ensoleillées au CCOA grâce à toi !

A Atina, merci pour ta gentillesse et ta générosité ! Merci de nous faire découvrir tes traditions bulgares (la banitsa, les œufs colorés et la rakia n'auront bientôt plus de secret pour moi)!! Et merci de me faire partager ta passion pour les randos (surtout quand on rentre avec un pneu en moins)!

A Antoine, le skateur du groupe aux musiques stylées !! Merci d'être un bricoleur hyper équipé (je t'apprendrai à te servir de ta perceuse) ! Merci pour ces drifts en voiture, ces petites blagues et ces imitations si comiques !!

A Matthieu, le roi du botox ! A cette première soirée niçoise qui a fini en bain de minuit avec un portable en moins ! Merci pour ces soirées top chef et ces parties d'échec !! Désolée de te piquer ton coloc ! :)

A Sam et Magali, merci pour ces RDC qui m'ont tant manqué ! Merci de nous avoir fait découvrir vos coutumes marseillaises et pour ces soirées de folie, hâte que ça continue !!!

A Marie, à ces soirées Pasteur-l'Archet de folies, à nos rendez-vous bi-annuels devant les matchs de foot et à tous nos moments à venir !!

A Ibra, merci pour ce petit rire qu'on aime tant et pour ce surnom (nul) que tu m'as donné ! Félicitations pour ta super famille et ton fils si mignon !

A Marie et Nathan, à vos péripéties qui me font tant rire ! A ce fameux style chaussettes-claquettes ! A ces sorties paddle !!

A mes niçois adorés :

A Laure, tu es ma super héroïne, je suis tellement admirative de ta force et de ton courage ! Merci pour ce sauvetage en mer récent !! Merci pour ton écoute, tes confidences et ta présence !! Merci pour ces soirées sushis avec Pixou et ces petits afterworks sur nos paddles !!

A Léa, Merci d'être la maman du groupe !! Merci d'avoir réussi à ouvrir ma porte (je dormirai encore dehors sans toi) !! Merci pour ta générosité et ta joie de vivre, pour tes plats fabuleux et ces weekends incroyables tous ensemble !!

A Guillaume, notre Matt Damon officiel, merci d'être toujours le premier à vouloir faire la fête surtout avec cette fameuse disco-boule ! Merci de nous entraîner dans tes projets fous ! Merci pour ces journées ski exceptionnelles dans la poudreuse !!

A Charlotte, ma petite Chacha, merci pour tous ces rendez-vous hebdomadaires forcément devant (un) des verres de vin ! Merci pour tes histoires rigolotes, ta bonne humeur contagieuse perchée sur tes hauts talons !!

A Camille, le skieur fou, je n'oublierai jamais ce premier jour au CCOA où tu m'as fait si peur !! Merci pour ton humour que j'adore, pour ces journées ensoleillées aux urgences grâce à toi ! Merci de me faire partager tes folles idées et aventures extraordinaires !!

A Didac et Paula, à votre joie de vivre et ces moments si agréables en votre compagnie !

A Gauthier, le beau gosse des urgences, merci pour ta good vibe permanente, tes punchlines de choc et ton sourire rayonnant !!

A Serena, ça a été un grand plaisir d'être ta co-interne pendant un an ! Merci de m'avoir fait découvrir cette vie niçoise et d'avoir essayé de m'apprendre à parler Corse !!

A Manon, merci pour cette année de coloc toutes les deux, merci de m'avoir supportée au quotidien, et d'avoir écoutée toutes mes longues histoires !!

A Celine, merci pour ta douceur, ta gentillesse et ton accueil à la coloc et toutes ces soirées filles si stylées !

Aux zoulettes d'amour :

Merci pour tous ces moments depuis notre premier jour aux urgences, merci pour ces instants incroyables ensembles, merci pour votre amitié si précieuse, merci d'être toujours présentes pour moi !

A Marie, à tes histoires insolites, tes péripéties, ta folie et tes confidences ; à nos soirées et weekends incroyables, à ton amour pour Sentimi et les pan bagnats !! Tu es une amie en or, merci de m'écouter, de me faire rire, d'être toujours là pour moi !! Tu me manques beaucoup !

A Marine, mon amie talentueuse, généreuse, bricoleuse et toujours souriante !! Toujours présente pour les moments importants de ma vie ! Tellement contente de tous ces instants partagés et à venir, hâte de travailler avec toi pendant 30 ans !!

A Agathe, tellement hâte que tu reviennes, même si les poissons de Tahiti ont l'air très beaux ! Tu me manques mon petit chat, hâte de retrouver nos folles soirées et journées à refaire le monde !!

A Justine, ma râleuse préférée, à ta détermination à toute épreuve, ton intelligence et ta bienveillance, merci pour tous tes conseils d'appart, pour ces soirées, ces confidences et ton amitié si précieuse !!

A Mathilde, mon amiénoise-niçoise adorée ! Merci pour ta bonne humeur quotidienne et tous ces moments partagés à l'internat, ces retours de soirées en trotinette, ces soirées potins devant MAPR, et ces weekends de folie ! Hâte que ça continue !!

A Odélia, à la belle maman que tu es, j'attends toujours de manger des coquillettes avec Idan et Rêva ! Merci pour tes blagues si lourdes mais que j'adore ! Hâte que tu partages le couscous avec Nico !

A Cindy, à tes histoires folles et ton carnet d'adresses incroyable, merci d'être mon influenceuse préférée !!

A la team des urgences :

Merci pour cette superbe ambiance aux urgences et au Samu, c'est un vrai plaisir de travailler avec vous !!

A Antho, merci d'être mon super co-interne, merci pour ta gentillesse, ton soutien et ton aide tous les jours, merci pour ces pauses RCP, on sait tous que c'est toi le roi des potins !! J'espère que grâce à moi tu auras plein de followers sur insta !

A Mona, à ta passion pour les AR et pour piquer les gens !! Merci d'avoir cru que j'étais une pom-pom girl, merci pour ces folles journées au Samu, ces siestes sur ce canapé si peu confortable et ces petites pauses commérages !!

A Léa, c'est trop bien que tu nous ais rejoint à Nice pour ce semestre de folie, t'as vu, il fait beaucoup plus chaud ici !! Félicitations pour les Hélico-Games, même si j'ai encore un faible espoir de te battre !

A Julie, à cette passion pour le casino et les restos étoilés, tu me donnes trop envie !! Merci de me faire autant rire en régulier et pour tes journées Dark-Julie !!

A mes autres co-internes : Marta, Jérôme, Thibaud, Ahmed, Laure. Merci pour tous ces stages à vos cotés.

Merci à tous mes chefs des urgences avec qui j'ai la chance de travailler : Nico, Didier, Annabelle, Tiphaine, Hugo, Anthony, Benoit, Nico, Nathalie, Axel, Pascal, Audrey, Isa, Greg, Caro, Eloïse, Cédric, Hervé, Bruno, Camille, Pierre, Matthieu, Céline, Fanny, Laure, Kevin, Serge, Arek, Laurent, Pascaline, Yassine, Thibault, Fabien, Julie, Sophie, Agathe, Julie, Tamara, Johanna, Rayana, Morgan, Amani...

ABREVIATIONS :

AE : anti-épileptique

BZD : benzodiazépines

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CJP : critère de jugement principal

CJ 2ndaire : critère de jugement secondaire

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPP : Comités de Protection des Personnes

EI : effets indésirables

EME : état de mal épileptique

EMETCG : état de mal épileptique tonico-clonique généralisé

IV : intra-veineux

ITT : intention de traiter

LEV : levetiracetam

min : minutes

PB : phénobarbital

PTH : phénytoïne

SAMU : Service d'aide médicale urgente

SMUR : Service Mobile d'Urgence et de Réanimation

RFE : recommandations formalisées d'experts

VLM : Véhicule de Liaison Médicalisé

VPA : valproate de sodium

TABLE DES MATIERES :

ABREVIATIONS	16
INTRODUCTION	18
MATERIEL ET METHODE	20
1. Plan expérimental	20
2. Autorisations réglementaires légales	21
RESULTATS	22
1. Evaluation des pratiques	22
A. Description de la population	22
B. Résultats	23
2. Revue de la littérature	24
A. Description de la littérature	24
B. Résultats	25
DISCUSSION	26
1. Exposition du résultat principal de l'étude et confrontation aux données de la littérature	26
2. Discussion des données non significatives et/ou divergentes	28
3. Exposition des biais et limites de l'étude (validité interne)	29
4. Points forts des résultats	30
5. Conclusion avec perspectives du travail	30
ANNEXE 1 : Tableau récapitulatif revue de la littérature	31
ANNEXE 2 : Protocole du CHU de Nice sur la prise en charge des EME en pré-hospitalier	35
BIBLIOGRAPHIE	36
SERMENT D'HIPPOCRATE	41
RESUME	42

INTRODUCTION :

L'état de mal épileptique (EME) est une urgence diagnostique et thérapeutique. Il est défini par une crise généralisée dont les manifestations se prolongent au-delà de cinq minutes ou par des crises (≥ 2) qui se répètent à des intervalles brefs sans reprise de conscience intercritique (non réponse à des ordres simples). L'état de mal épileptique tonico-clonique généralisé est la manifestation la plus connue de l'état de mal épileptique (1).

L'incidence des états de mal épileptiques est de l'ordre de 10 à 40 patients pour 100 000 individus par an avec une mortalité élevée de 20- 27% (2, 3).

Les principaux facteurs prédictifs de mortalité à court terme sont l'âge du patient au moment du diagnostic, l'étiologie, la gravité de la maladie sous-jacente et la durée de la crise (4).

Il peut entraîner des séquelles neurologiques tels qu'une épilepsie secondaire, des troubles cognitifs, des troubles du comportement et des déficits neurologiques focaux (2).

Les étiologies les plus fréquentes des EME sont les maladies cérébrovasculaires, la mauvaise observance thérapeutique, le sevrage en alcool ou en benzodiazépine, les tumeurs cérébrales, les toxiques, les atteintes métaboliques, et dans 5 à 10% des cas il n'y a pas de cause retrouvée (1, 2).

La durée prolongée des crises augmentant la morbi-mortalité et le risque de séquelles fonctionnelles, il est donc primordial de recourir à un traitement rapide, et efficace pour arrêter l'activité épileptique afin de prévenir les dommages neuronaux (4).

Ce traitement consiste en la mise en place de mesures neuroprotectrices systémiques associées à l'administration de traitements anti-épileptiques (5).

En première intention, le traitement pharmacologique consiste en l'administration de benzodiazépines (BZD) (5) mais ce traitement est insuffisant chez 40% des patients indiquant dans ce cas l'administration d'une deuxième ligne de traitement anti-épileptiques (AE) parmi lesquels : la phénytoïne/fosphénytoïne, le valproate de sodium, le levetiracetam, et le phénobarbital sont les plus couramment utilisés, mais il existe actuellement peu de preuve permettant de privilégier une molécule plus qu'une autre (6).

Le levetiracetam, la phénytoïne, le phénobarbital et le valproate de sodium sont recommandés avec un niveau de preuve IIb (5, 7).

La phénytoïne a longtemps été considérée comme le traitement de choix, mais elle entraîne de nombreux effets indésirables (anaphylaxie, agranulocytose, trouble de conduction ventriculaire et auriculaire...) et n'est pas facile à administrer (7). Les options thérapeutiques

ont évolué : de nouveaux médicaments antiépileptiques ont obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché et certains médicaments préexistants ont eu de nouvelles indications (8).

En 2003, le journal de Sciences Neurologiques publie les résultats d'une enquête faite auprès de 106 neurologues concernant la prise en charge de l'état de mal épileptique : ils utilisent le plus souvent le lorazépam suivi de la phénytoïne ou de la fosphénytoïne comme traitements de première et de deuxième intention pour l'EME (9).

En 2008, un colloque d'experts à Londres a rédigé un consensus sur le traitement médicamenteux de l'état de mal épileptique et donne le choix entre quatre anti-épileptiques de 2^{ème} ligne (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, valproate de sodium).

En 2012, la Neurocritical Care Society (10) a rassemblé un comité de rédaction pour évaluer la littérature et élaborer des directives de pratique et propose l'utilisation de fosphénytoïne/phénytoïne IV, de valproate de sodium, de phénobarbital, de lévétiracetam ou de midazolam sans trancher entre ces cinq médicaments.

Enfin, de nouvelles recommandations françaises sur la prise en charge de l'état de mal épileptique ont été élaborées en 2018 (1) : en cas de persistance clinique de l'EMETCG cinq minutes après la deuxième injection de BZD, il faut administrer en intra-veineux un autre médicament antiépileptique de deuxième ligne. On peut utiliser chez l'adulte soit : le valproate de sodium, la fosphénytoïne ou phénytoïne, le phénobarbital ou le levetiracetam.

Au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nice, un protocole local de prise en charge de l'EME a été mis en place en janvier 2019 pour harmoniser les pratiques extra-hospitalières : l'anti-épileptique de deuxième ligne conseillé est le valproate de sodium pour les EME concernant les hommes et les femmes de plus de 55 ans ; dans les autres cas : la fosphenytoïne est privilégiée, ainsi que le phénobarbital (si antécédents cardiologiques, troubles du rythme ou chez l'enfant de moins de cinq ans).

Malgré ces recommandations, le choix du traitement est souvent fondé sur l'expérience du praticien, ses préférences et le contexte lié au patient (6).

L'objectif de cette étude était d'évaluer les habitudes de prescriptions des anti-épileptiques de 2^{ème} ligne par les médecins du SAMU 06 en pré-hospitalier dans les états de mal épileptiques de 2018.

L'objectif secondaire de notre travail était de vérifier à l'aide d'une revue de littérature si de nouvelles publications concernant le traitement anti-épileptique de 2^{ème} ligne étaient parues depuis 2018 et chercher si un des traitements disponibles pourrait faciliter la prise en charge des états de mal épileptique.

MATERIEL ET METHODES

1. Plan expérimental :

Dans un premier temps nous avons souhaité effectuer une évaluation des pratiques professionnelles concernant les thérapeutiques de deuxième ligne utilisées au SAMU 06. Pour ce faire, nous avons effectué une analyse rétrospective de cohorte, multicentrique sur les interventions des différents SMUR du SAMU 06 concernant les EME.

Nous avons répertorié les données des SMUR 06 (NICE, CANNES, MENTON, ANTIBES, GRASSE) à l'aide du logiciel TSMUR 06 et nous avons recherché les interventions « PRIMAIRES », « TERMINEES », avec « DOSSIER COMPLET ». Les données répertoriées s'étalaient de janvier 2018 (date des dernières recommandations sur l'EME) à avril 2021 et étaient classées dans un tableau Excel.

Les interventions concernant les états de mal épileptiques ont été renseignées par « état de mal épileptique », « autres convulsions », « épilepsie SP », « coma », « convulsions fébriles ».

Les critères d'inclusion étaient tous les patients majeurs présentant un état de mal épileptique suivant la définition des recommandations françaises : crise généralisée durant plus de cinq minutes ou au moins deux crises tonico-cloniques généralisées sans reprise de conscience entre les crises (1).

Les critères d'exclusion étaient les patients mineurs et les femmes enceintes.

Les interventions classées comme « état de mal épileptique » mais où le patient était en post-critique à l'arrivée du SMUR (sauf si une nouvelle crise tonico-clonique généralisée survenait) étaient exclues, ainsi que celles où les patients étaient traités avant l'arrivée du SMUR par le médecin du Véhicule de Liaison Médicalisé (VLM).

Enfin les interventions où les données n'étaient pas exploitables (manque d'information, doute sur réel EME) ont été exclues.

Sur chaque fiche d'intervention, nous avons extrait :

- l'identité du patient
- la date de l'intervention
- l'âge
- le sexe
- l'antécédent d'épilepsie et d'un éventuel traitement anti-épileptique
- le délai de l'administration de la première dose de benzodiazépine
- le délai de l'administration d'un anti-épileptique de 2^{ème} ligne
- l'anti-épileptique de 2^{ème} ligne choisi et la dose utilisée (si elle était précisée)
- la nécessité de recours à une intubation.

- la cause retrouvée

Les résultats présentés dans cette thèse ont été réalisés à l'aide du langage de programmation Python. Les statistiques ont été calculées avec la bibliothèque « panda » et les graphiques ont été réalisés avec la bibliothèque « plothy ».

La deuxième partie de notre travail a consisté à faire une revue de la littérature à propos des anti-épileptiques de deuxième ligne recommandés (1) afin de déterminer si l'un de ces traitements pourrait être plus intéressant en termes d'efficacité, de facilité d'emploi et d'effets secondaires.

Pour cela nous avons effectué une recherche sur la base de données PubMed à l'aide des mots clés « status epilepticus » « management » « treatment ».

Au total 18 articles permettaient de comparer les anti-épileptiques de deuxième ligne entre eux (cf tableau 1). Nous avons répertorié onze études prospectives randomisées, trois méta-analyses, trois études observationnelles rétrospectives et une revue de la littérature. Nous avons évalué pour chaque étude : le nombre de patients inclus, la définition de l'EME retenue, quels anti-épileptiques étaient comparés et quelles doses avaient été utilisées, les objectifs et critères de jugement des études, ainsi que les résultats obtenus.

2. Autorisations réglementaires légales

Compte tenu de la nature de notre étude, nous n'avons pas eu besoin d'obtenir l'accord du CNIL ou du CPP.

Nous ne déclarons pas de conflits d'intérêts. Aucun financement n'a été nécessaire pour concevoir cette étude.

RESULTATS

1. Evaluation des pratiques :

A. Description de la population :

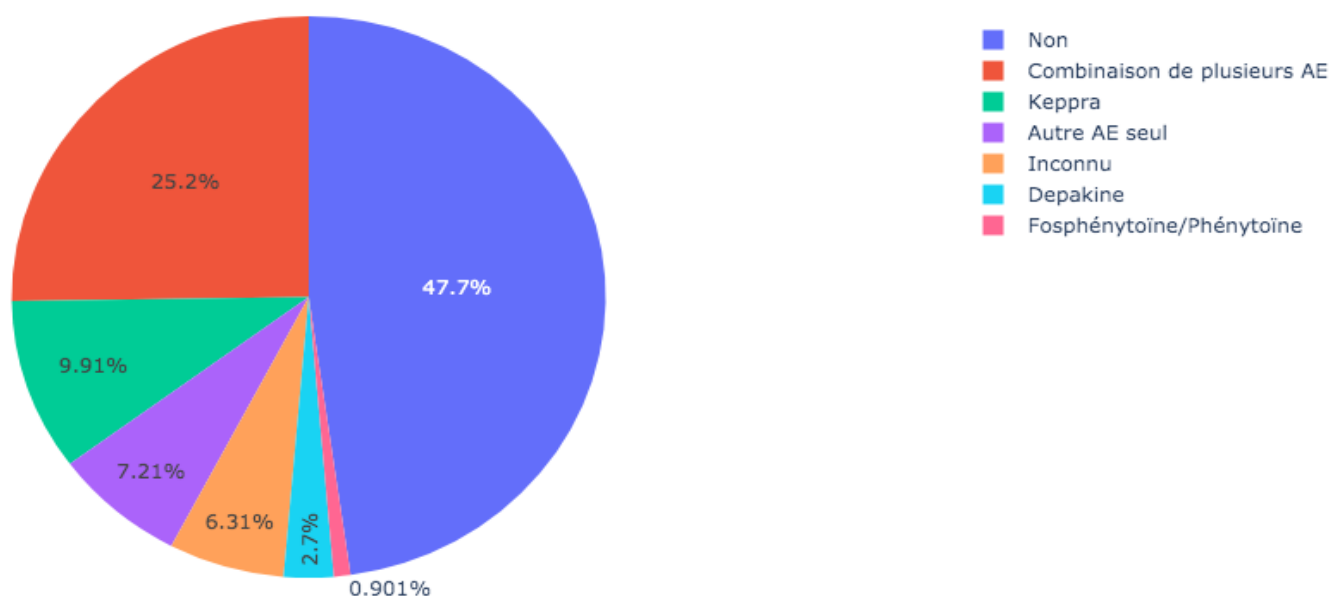
Cent-onze patients ont été inclus, 63 hommes et 48 femmes, la moyenne d'âge était de 63 ans.

Les caractéristiques des patients sont exposées dans le tableau 1 et la répartition des traitements anti-épileptiques au long cours des patients est exprimée sur la figure 1.

Tableau 1 : caractéristiques des patients :

		Total (n=111)	
Age (en années) {écart-type}		63,03	{19-96}
Sexe	Femme, n %	48	43,24%
	Homme, n %	63	56,76%
Antécédents d'épilepsie	OUI	66	59,46%
	NON	42	37,84%
Traitement anti-épileptique	OUI	51	45,9%
	Gardenal	0	0%
	Keppra	11	9,91%
	Depakine	3	2,7%
	Fosphénytoïne/ phénytoïne	1	0,90%
	Autre AE seul	8	7,21%
	Combinaison de plusieurs AE	28	25,2%
	NON	53	47,7%
	INCONNU (données manquantes)	7	6,31%

Figure 1 : traitement anti-épileptique



B. Résultats:

Le tableau 2 répertorie les données des interventions et la figure 2 met en évidence les anti-épileptiques de 2^{ème} ligne choisis préférentiellement.

Tableau 2 : Caractéristiques des interventions

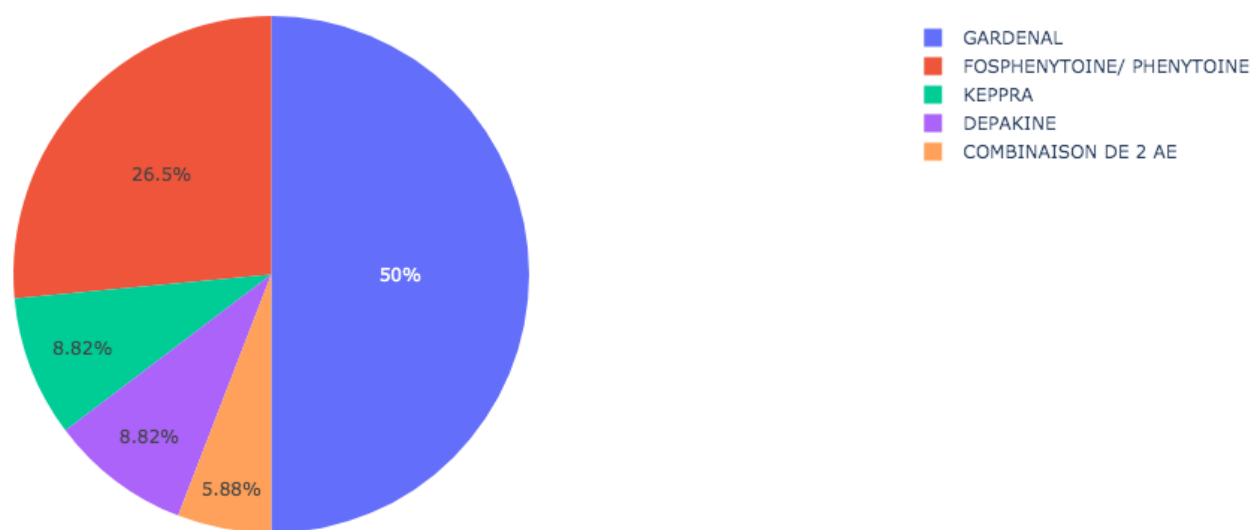
Nombre de patients	111		
Délai 1^{ère} injection benzodiazépine	<30 min	n (%)	19 (17,12%)
	>30 min	n (%)	62 (55,86%)
	>1 heure	n (%)	18 (16,22%)
	DM	n (%)	12 (10,81%)
	Moyenne	min écart-type {}	47 {15-120}
	Médiane	min	>30
Délai injection AE de 2^{ème} ligne après début de la crise	<30 min	n (%)	2 (1,8%)
	>30 min	n (%)	5 (4,5%)
	>1 heure	n (%)	5 (4,5%)
	DM	n (%)	25 (22,5%)
	ABSENCE	n (%)	74 (66,67%)
AE de 2^{ème} ligne choisi	TOTAL	n (%)	34 (30,63%)
	Gardenal	n (%)	17 (50%)
	Keppra	n (%)	3 (8,82%)
	Dépakine	n (%)	3 (8,82%)
	Fosphénytoïne/ Phénytoïne	n (%)	9 (26,47%)
	Combinaison de 2 AE	n (%)	2 (5,88%)
	AUTRE	n (%)	0
	AUCUN	n (%)	74 (66,67%)
INCONNUE (données manquantes)	n (%)	3 (2,7%)	
Patients intubés	nombre (%)		11 (9,91%)
Etiologies n (%)	Lien avec médication		9 (8,12%)
	Epilepsie connue sans facteur provoquant		11 (9,91%)
	Sevrage alcool/ benzodiazépines		6 (5,41%)
	Tumeurs cérébrales		21 (18,92%)
	Maladie cérébrovasculaire (séquelles ou aigue)		19 (17,12%)
	Toxique ou métabolique		2 (1,81%)
	Infection		7 (6,31%)
	Séquelle de traumatisme cranien		5 (4,5%)
	Origine inconnue		28 (25,23%)
	Maladie neurodégénérative, inflammatoire		5 (4,5%)

Nous constatons que la durée moyenne approximative du délai d'injection de la benzodiazépine est de 47 minutes {15-120}.

Seulement 9,91% des patients ont été intubés.

L'étiologie la plus fréquente correspond aux tumeurs cérébrales suivies de maladie cérébrovasculaire.

Figure 2 : Répartition des AE de 2^{ème} ligne en pré-hospitalier



34 patients soit 30,63% ont bénéficié d'un anti-épileptique de 2^{ème} ligne.

L'anti-épileptique choisi en 1^{ère} intention était le Gardenal, suivi de la fosphénytoïne/phénytoïne et enfin la Dépakine et le Keppra dans 8,82% des cas chacun.

2. Revue de la littérature:

A. Description de la littérature :

18 études correspondaient à nos critères de recherche, celles-ci sont répertoriées dans l'annexe 1.

Nous avons identifiées onze études prospectives randomisées, 3 études observationnelles rétrospectives, 3 méta-analyses et 1 revue de la littérature, regroupant un total de 4019 patients.

Types d'études	Nombre d'études
Etude prospective randomisée (articles : 11/12/13/14/15/16/17/22/24/26/37)	11
Méta analyses (articles 18/20/32)	3
Etude observationnelle rétrospective (articles 19/25/29)	3
Revue de la littérature (article 31)	1

B. Résultats :

Numéros des articles	Conclusion de l'étude
13/14/15	Efficacité clinique similaire du valproate de sodium (VPA) et de la Phosphénytoïne (PTH)
12/13/14/15	Préférence du VPA par rapport à la PTH car moins d'EI, meilleure tolérance
11/12	Efficacité clinique supérieure du VPA par rapport à la PTH
26	Le lorazépam est aussi efficace que le phénobarbital (PB) ou le diazépam et la PTH le lorazepam est plus facile à utiliser : il est donc recommandé en première intention
20	Le levetiracetam (LEV), VPA, PB peuvent tous être utilisés comme trt de 1 ^{ère} intention dans l'EME réfractaires aux benzodiazépines car ils démontrent une plus grande efficacité Il y a différentes situations cliniques où l'un d'entre eux pourrait être préféré aux autres Les preuves ne soutiennent pas l'utilisation de la PTH en première intention car il a de nombreux inconvénients /EI.
25	le LEV semble moins efficace que le VPA pour contrôler les EME après benzodiazépines.
16/17/18	PTH, VPA, LEV sont efficaces, et ne diffèrent pas en termes d'efficacité et de sécurité.
29	Utilisation courante du LEV et de la PTH dans la prise en charge de l'EME
24	Le LEV et la PHT sont équivalents en terme d'efficacité et de sécurité
31	Les données probantes sur l'utilisation du LEV comme alternative au traitement de stade 2 dans l'EME sont limitées. l'utilisation principale du LEV concerne les cas d'EME pour lesquels le traitement standard est contre-indiqué.
32	Les preuves sont insuffisantes pour démontrer la supériorité du VPA sur le PB pour le traitement de l'EME en termes d'efficacité. Certaines comparaisons directes et indirectes suggèrent que le VPA a un meilleur profil de sécurité que le PB.
22	Le PB IV semble être plus efficace en terme clinique que le VPA IV, Mais le PB IV a entraîné plus d'EI graves que le VPA IV → le PB devrait être envisagé pour le traitement précoce et réussi de l'EME
17	PTH, VPA, LEV sont sûrs et tout aussi efficaces après le lorazépam dans l'EME. Le choix des AE pourrait être individualisé en fonction des comorbidités
18	Les résultats de notre étude suggèrent un équilibre clinique entre le LEV IV, le VPA IV et le PHT IV mais nécessite d'autres études à plus forte puissance statistique
19	Le VPA IV n'est pas inférieur à la PTH IV comme traitement de première intention dans les EME
12	L'efficacité du VPA est plus grande que celle de la PTH, et donc, le traitement par le VPA est préféré au traitement par la PTH. Il y a moins d'EI avec le VPA

DISCUSSION

1. Exposition du résultat principal de l'étude et confrontation aux données de la littérature :

En ce qui concerne les pratiques du SAMU 06 en pré-hospitalier depuis 2018, elles ne sont pas en accord avec la littérature ni avec le protocole mis en place au SAMU 06.

Le phénobarbital est choisi préférentiellement, puis la phosphénytoïne, le lévétiracetam et en dernière position le valproate de sodium dans seulement 8,82 % des cas.

De plus, nous n'observons pas de différence, ou très peu, des pratiques cliniques avant et après les nouvelles recommandations (juin 2018).

Concernant le valproate de sodium (VPA), les études de Misra et al. (11) comparant le VPA (30 mg/kg sur 15 min) vs phénytoïne (20 mg/kg, débit 50 mg/min) et de Chitsaz et al. (12) comparant VPA (20 mg/kg en 10 min) vs PTH (20 mg/kg, débit 50 mg/min) trouvent que le VPA a une efficacité clinique supérieure par rapport à la PTH.

Plusieurs études montrent une efficacité clinique similaire entre le VPA et la PTH dans le traitement de l'EME (13,14,15) et entre le VPA, la PTH et le LEV (16,17,18) et une autre démontre que le VPA n'est pas inférieur à la PTH (19). Deux autres études privilégient le VPA à la PTH en raison de la moindre instabilité hémodynamique et de la meilleure tolérance clinique (13,15).

Les avantages du VPA sont décrits dans plusieurs articles (12, 20) : grande efficacité en situation aiguë, faible taux de récurrence, bonne tolérance, absence d'effets indésirables cardio-respiratoires. Les effets indésirables sont rares et les plus fréquemment retrouvés sont le risque d'hyperammoniémie en cas de fortes doses, la toxicité hépatique et pancréatique, l'hypotension, des vertiges, une thrombocytopenie et enfin des cas d'encéphalopathie aiguë sont décrits (20, 21).

Enfin une étude suggère que le VPA a un meilleur profil de sécurité que le PB mais ne démontre pas sa supériorité par rapport au PB en terme d'efficacité (22).

Cependant le valproate de sodium est déconseillé chez l'enfant dont l'origine de l'épilepsie n'est pas connue (exacerbation de maladie métabolique sous-jacente) et la femme enceinte.

Pour la fosphénytoïne/phénytoïne, trois articles mettent en évidence l'efficacité clinique similaire du VPA et de la PHT dans le traitement de l'EME (13, 14, 23) et entre le VPA, la PTH et le LEV (16, 17, 18), et un article (24) démontre l'équivalence en termes d'efficacité et de sécurité entre le LEV et la PTH.

Ce médicament présente de nombreux inconvénients et effets indésirables : risques cardiorespiratoires importants (arythmie cardiaque, hypotension, réduction du débit cardiaque) ; risques de thrombose et d'inflammation au point d'injection, entraînant parfois

une ischémie distale (le syndrome du "gant violet"), la cinétique n'est pas linéaire, il n'y a pas de données justifiant son utilisation pour la population âgée (20) et la fosphénytoïne n'a pas l'AMM dans le traitement de l'EME de l'enfant de moins de 5 ans.

Les données concernant le lévétiracetam divergent. L'étude de Kapur en 2019 (16) compare lévétiracetam (60 mg/kg, max 4,5g), phosphénytoïne (20 mg/kg, max 1,5 g) et valproate de sodium (40 mg/kg, max 3 g) en deuxième ligne de traitement après une injection de BZD en première ligne. Il ne retrouve pas de différence significative en termes d'efficacité ni de complication entre les trois traitements. On note tout de même une tendance en faveur du VPA pour ce qui est de la réduction de la durée de la crise (mais données manquantes), de dépression respiratoire et de recours à l'intubation. Ces données confirmaient celles de Lundlamuri en 2015 (17) qui comparait phénytoïne (20 mg/kg) valproate (30 mg/kg en 15 min) et levetiracetam (25 mg/kg en 15 min) en traitement adjuvant après une dose de lorazepam et qui ne montrait pas de différence d'efficacité entre les trois molécules. La méta-analyse de Brigo incluant quatre études comparatives entre valproate/phénytoïne (deux études), valproate/phénytoïne/ lévétiracetam et lévétiracetam/phénytoïne (18) ne retrouve pas de différence significative en termes d'efficacité des traitements mais les posologies prescrites d'anti-épileptiques de deuxième ligne diffèrent suivant les études incluses.

L'étude de Chakravarthi S, et al. (24) prouve également que le LEV (20 mg/kg) est équivalent à la PTH (20mg/kg) en termes d'efficacité et de sécurité. Seule l'étude d'Alvarez comparant LEV (20mg/kg), VPA (20mg/kg) et PTH (20mg/kg) qui conclue que le LEV semble être moins efficace que le VPA pour contrôler les EME après benzodiazépines (25).

Ce résultat peut s'expliquer par les faibles doses de LEV administrées. Le LEV a l'avantage de pouvoir être prescrit chez la femme enceinte et l'enfant.

Concernant le phénobarbital il semblerait qu'il fasse au moins aussi bien que le VPA et le LEV (20, 26). Une étude (22) retrouve une meilleure efficacité du PB (20mg/kg) que du VPA (30 mg/kg) dans l'EME. Le PB pose le problème d'une pharmacodynamie rendant son utilisation plus compliquée. Il est responsable de dépression respiratoire, hypotension, sédation sévère retardant le réveil, et de nombreuses interactions médicamenteuses de par un puissant effet inducteur enzymatique (20).

2. Discussion des données non significatives et/ou divergentes

Seuls 30% des patients ont bénéficié d'un traitement AE de 2^{ème} ligne. En pré-hospitalier, une fois le médecin sur place, en moyenne un délai de plus de dix minutes s'est écoulé et la crise a déjà cédé ou cède après une seule injection de Rivotril. L'AE de 2^{ème} ligne n'est pas alors nécessaire. Dans les cas où le patient présente une récurrence de crise après deux injections de benzodiazépines, le patient est souvent déjà arrivé dans une structure hospitalière.

Une fois le smuriste sur place, il est difficile de faire la différence entre un état post-critique, qui ne nécessitera pas d'AE, et un état de mal qui persiste, les AE de 2^{ème} ligne ne sont pas forcément utilisés à bon escient.

Nos résultats sont aussi peut être liés à la difficulté d'obtenir des données complètes pour chaque intervention concernant les EME.

De plus, la retranscription des horaires d'injection des traitements n'apparaissait pas systématiquement. Ainsi, le délai d'injection des AE de 2^{ème} ligne par rapport aux benzodiazépines était impossible à calculer devant trop de données manquantes.

Les délais sont difficiles à obtenir, par exemple, au moment du début de la crise, il n'y a pas toujours de témoins, il est donc difficile d'avoir un horaire précis du début de la crise.

Les posologies de l'AE n'étaient pas forcément bien renseignées et ne correspondaient pas toujours aux doses recommandées. Parfois le motif de « quantité insuffisante » dans le camion était évoqué. Le valproate de sodium n'était pas toujours disponible en fonction des différents centres.

De plus, les dernières recommandations de 2018 laissent le choix du médicament. Certains médecins préfèrent alors utiliser les molécules dont ils ont le plus l'habitude et suivre leur propre schéma dans la prise en charge des états de mal épileptiques.

Les délais entre les deux injections de clonazépam et le délai de la mise en place d'un traitement AE de 2^{ème} ligne est très rarement respecté. Les patients sont parfois intubés précocement, dès la fin de la première injection de clonazépam.

Un protocole sur la prise en charge de l'EME (cf annexe 2) a été établi en interne au CHU de Nice, il est disponible dans tous les sacs d'interventions depuis janvier 2019. Des formations aux médecins et infirmiers avaient été réalisées dès septembre 2018.

Ce protocole préconise l'utilisation du valproate de sodium en première intention. Cependant on se rend compte que sur 16 interventions où un anti-épileptique de 2^{ème} ligne a été nécessaire, le valproate de sodium a été utilisé seulement une fois. Cela peut être expliqué

par le fait que le valproate de sodium n'est pas disponible dans les sacs d'intervention, mais dans la réserve des ambulances (AR) du SMUR ; on peut aussi supposer que certains médecins ne sont pas encore au courant des dernières recommandations malgré les formations et protocoles instaurés, certains médecins préfèrent utiliser des anti-épileptiques dont ils ont plus l'habitude, notamment la phosphénytoïne.

Il y a eu peu de patients intubés en pré-hospitaliers, une des raisons principales et que l'hôpital de proximité était en général proche du lieu d'intervention et le rapport bénéfice risque à intuber en pré hospitalier n'y était pas favorable.

3. Exposition des biais et limites de l'étude (validité interne)

Notre étude présente plusieurs faiblesses: nous avons retenu 111 patients, ce qui correspond à une incidence annuelle d'état de mal épileptique dans le département des Alpes Maritimes de 3,42 pour 100 000 habitants, soit trois fois plus faible que l'incidence nationale d'EME (qui est de 10,3 à 41 pour 100 000 habitants). Une des explications possibles est un biais de recrutement dû à la non inclusion des enfants et femmes enceintes dans notre étude, ce qui tend à diminuer le nombre de patients inclus. De plus, tous les EME ne se déroulent pas en extra-hospitalier.

Une autre faiblesse de notre étude est liée à la difficulté d'obtenir des données complètes pour chaque intervention concernant les EME : la retranscription des horaires d'injection des traitements n'apparaissait pas systématiquement dans les dossiers, d'où un délai d'injection des traitements AE de 2^{ème} ligne par rapport aux benzodiazépines impossible à calculer devant trop de données manquantes.

Le peu de patients intubés de notre recueil de données ne permet pas d'extrapoler aux résultats quand à la supériorité ou non d'un traitement AE par rapport à un autre si on juge l'efficacité sur un critère d'intubation.

Nous n'avons pas étudié le devenir des patients en hospitalier, notamment les effets indésirables potentiels des traitements anti-épileptiques utilisés, si les patients ont été intubés en intra-hospitalier, quelle a été la durée de l'hospitalisation, si des complications ont eu lieu ; ces informations auraient pu venir renforcer notre travail quant à l'utilisation d'une molécule plus qu'une autre.

4. Points forts des résultats

Parmi les 111 patients inclus, plus de 30% bénéficiaient d'un traitement AE de 2^{ème} ligne, cela est identique aux données de la littérature : 30-40% des patients ne répondent pas au traitement de 1^{ère} ligne (27).

Nous avons fait une étude régionale, ce qui a permis de déterminer les pratiques des différents centres hospitaliers du SAMU 06 et avoir une homogénéisation des résultats.

Nous avons pu analyser toutes les interventions du SMUR 06 sur les EME depuis 2018, soit plus de trois années de recueil.

Nous avons relevé les pratiques cliniques depuis 2018 soit avant et après les nouvelles recommandations (juin 2018) et, avant et après la mise en place d'un protocole de service dans le CH de Nice (janvier 2019) et pu voir si des différences existaient.

5. Conclusion avec perspectives du travail

Notre étude montre que malgré des recommandations et la réalisation d'un protocole local, le choix de la molécule reste encore à l'appréciation du médecin prenant en charge le patient.

La mise en place de formations régulières auprès de tous les SMUR du 06 et la diffusion du protocole du CHU de Nice permettrait d'uniformiser les pratiques auprès des différentes équipes SMUR du département, ce qui est un gage de sécurité.

Notre revue de littérature n'a pas retrouvé d'article récent mettant en évidence une différence d'efficacité des traitements anti-épileptiques de deuxième ligne, ce qui va dans le sens des recommandations de 2018.

Mais compte tenu de la pharmacodynamie des quatre anti-épileptiques de deuxième ligne recommandés et de leurs contre-indications respectives, deux molécules nous semblent plus intéressantes : le valproate de sodium de par sa sécurité et facilité d'emploi et le lévétiracétam, pour sa prescription à une plus large population (femme enceinte et pédiatrie).

De futures données prospectives avec une étude randomisée permettraient une meilleure évaluation des traitements anti-épileptiques de deuxième ligne.

ANNEXE 1 : TABLEAU RECAPITULATIF REVUE DE LA LITTERATURE

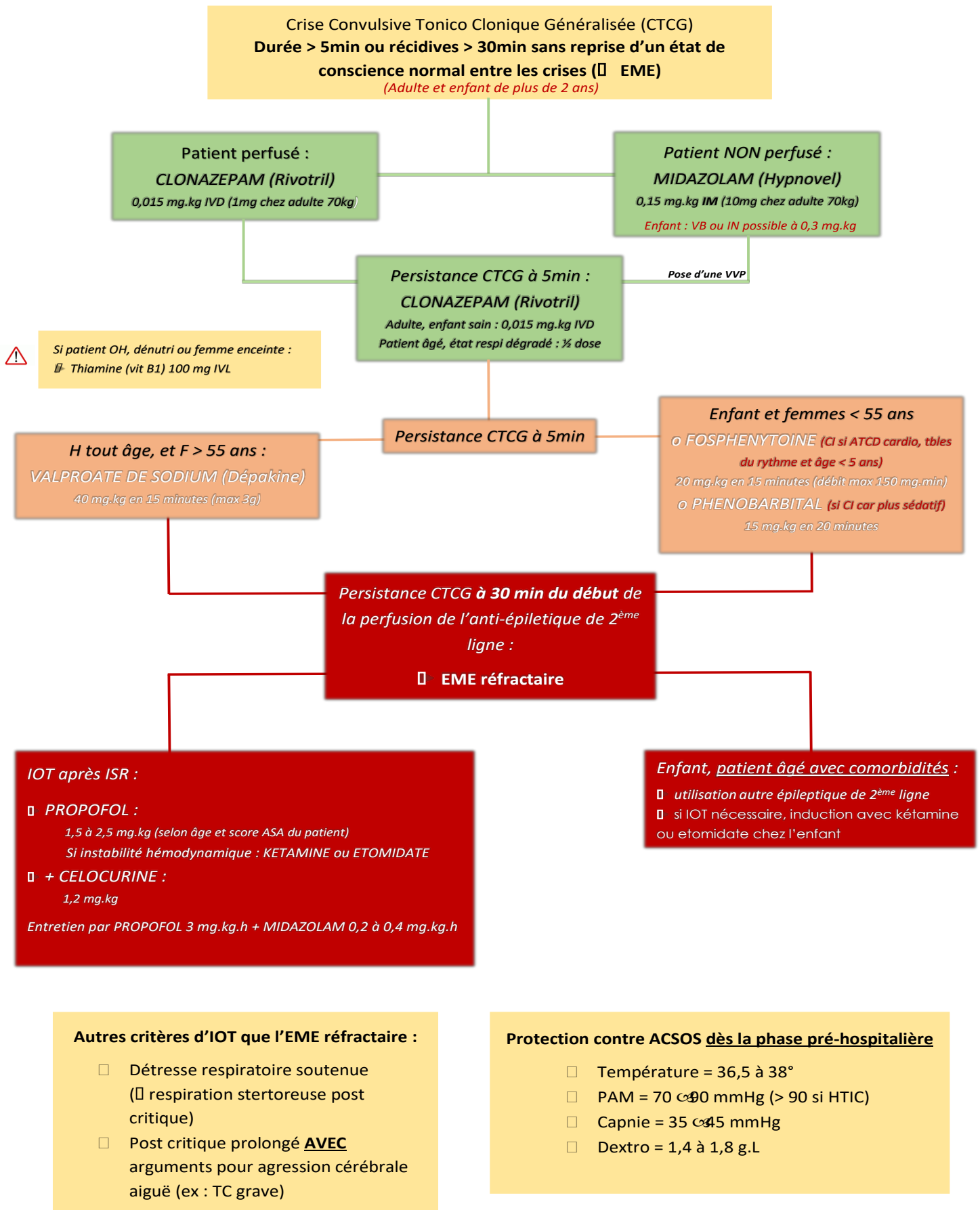
Article	Type d'étude	Nombre de patients	Définition de l'EME	Dose des AE	Objectifs	CJP	CJ 2 nd	Résultats	Conclusion
(11)	Essai contrôlé randomisé	68	Au moins 2 crises convulsives sans récupération complète de la conscience entre les crises ou des crises convulsives continues durant plus de 10 minutes	VPA : 30 mg/kg en 15 min VS PHT : 18 mg/kg en IVD (50mg/min)	comparer l'efficacité du VPA et de la PHT dans les cas des EME convulsifs	Arrêt clinique des convulsions	Absence de convulsion à 24 heures	Efficacité PTH : 42 % Efficacité du VPA : 79% EI de la PHT : hypotension, dépression respiratoire (chez 2 patients) EI VPA : dépression respiratoire hépatopathie Mais absence de différence significative entre les 2 groupes	Le VPA peut être préféré dans les EME convulsifs en raison de son efficacité supérieure.
(12)	Essai clinique prospective randomisée	30 patients (15 dans chaque groupe)	Crise qui dure plus de 5 min ou se répétant sans reprise de conscience entre les crises	VPA IV : 20 mg/kg en 10 min et 30 min après : 1 mg/kg/h pdt 24 heures. VS PTH IV : 20 mg/kg et à un débit de 50 mg/min puis 4,5 mg/kg/jour pdt 24h	comparer l'efficacité du VPA et de la PTH	arrêt clinique des crises en <1h	aucune récurrence clinique des crises dans les 12 heures suivantes	Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes mais sur la base des résultats, le VPA est plus efficace que le PTH Mais aucun EI pour le groupe VPA Et 26,7 % d'EI (soit 4 patients) dans le groupe PTH : érythème au site d'injection	L'efficacité du VPA est plus grande que celle de la PTH, et donc, le traitement par le VPA est préféré au traitement par la PTH Il y a moins d'EI avec le VPA Attention au cout élevé du VPA
(13)	Etude prospective randomisée	110	crise convulsive généralisée continue d'une durée >5min ou au moins 2 crises sans reprise de conscience entre les crises	VPA : 30 mg/kg IV en dose de charge puis 4 à 8 mg/kg toutes les 8 h VS PTH : 20 mg/kg IV en dose de charge, puis 1,5 mg/kg toutes les 8 h	évaluer l'efficacité clinique et la tolérance du VPA et de la PTH	comparer l'efficacité et la tolérance du VPA et de la PTH chez des patients atteints de SE réfractaires aux benzodiazépines.	/	L'administration de VPA et de PTH a permis respectivement de contrôler des crises chez 43 (78,18 %) et 39 (70,90 %) des patients dans les 7 jours suivant l'administration du médicament (p = 0,428). Le taux de mortalité au bout de sept jours était similaire dans les deux groupes (12,73 % vs. 12,73 % ; p = 0,612). Il n'y avait pas de différence significative dans les effets indésirables entre les 2 groupes. Mais on a observé moins d'effets indésirables dans le groupe VPA par rapport au groupe PTH	Efficacité clinique similaire de VPA et de la PTH IV dans le traitement de l'EME. Le VPA est préféré à la PTH en raison de la moindre instabilité hémodynamique et de sa meilleure tolérance
(14)	Etude prospective randomisée	74	Activité convulsive continue pendant plus de 30 minutes ou deux crises séquentielles ou plus sans récupération complète entre les crises	VPA : 30 mg/kg IV en 20 min VS PHT : 18 mg/kg sur 20 min	Évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement par le VPA chez les patients présentant un EME ou des crises aiguës répétitives en le comparant à la PTH	arrêt clinique des crises	évaluation de la tolérance du médicament	Chez 43 (87,8 %) des patients traités par VPA, les crises ont cessé et aucun médicament de secours n'a été nécessaire. Des résultats similaires ont été constatés dans le groupe PHT où les crises de 22 (88%) patients ont été bien contrôlées Des effets secondaires ont été constatés chez 12 % des patients du groupe PHT (troubles du rythme, hyponatrémie), et chez aucun des patients du groupe VPA	Le VPA i.v. semble être efficace et bien toléré chez les patients adultes atteints d'EME ou de crises aiguës répétitives
(15)	Etude randomisée prospective Appariement âge et sexe ITT	100 patients présentant un état épileptique réfractaire au diazépam IV admis aux urgences et en unité de soins intensifs de décembre 2004 à février 2006	patients ayant une activité convulsive continue ou répétée pendant plus de 5 minutes sans récupération de la conscience	VPA: 20 mg/kg IV (40mg/min) VS PTH: 20mg/kg (50mg/min)	Comparer l'effet de la PTH IV et du VPA IV chez des patients présentant un EME réfractaire aux benzodiazépines	Arrêt de toute activité de crise motrice ou EEG dans les 20 minutes suivant le début de la perfusion du médicament et qu'il n'y avait pas de retour de l'activité épileptique pendant les 12 heures suivantes.	effets indésirables du traitement, les complications hospitalières et le résultat neurologique à la sortie de l'hôpital.	le VPA IV a été efficace chez 88 % et la PTH IV chez 84 % avec une réponse significativement meilleure chez les patients présentant un EME <2h Le nombre d'EI ne différait pas significativement entre les deux groupes (p > 0,05). Il n'y a pas eu de différences en ce qui concerne récidive après la période d'étude de 12 heures ou le résultat à 7 jours. EI du VPA : légère élévation des enzymes hépatiques (SGPT) EI du PTH: hypotension (6 cas), dépression respiratoire (2cas)	le VPA IV a efficacité équivalente à la phénytoïne IV, avec une meilleure tolérance par rapport à la phénytoïne IV. Le VPA IV peut être utilisé comme traitement de première ligne de l'EME après les benzodiazépines
The New	Etude prospective randomisée en double aveugle, multicentrique	384	crises convulsives > 5 min, avec convulsions persistantes ou récurrentes au moins 5 minutes après la deuxième dose	LEV : 60mg/kg VS PTH : 20mg/kg	déterminer la supériorité ou l'infériorité du LEV de la PTH ou du VPA en ce qui concerne la réussite du traitement chez	arrêt de l'EME et l'amélioration de conscience après 60 minutes	Effets indésirables	Arrêt EME chez 68 patients traités par le LEV (47 %) ,53 patients traités par la PTH (45 %) et 56 patients traités par le VPA (46 %) La probabilité a posteriori que chaque médicament soit le plus efficace était de 0,41, 0,24 et 0,35, respectivement. Les épisodes d'hypotension et d'intubation ont été plus nombreux dans le groupe PTH et	PTH, VPA, LEV sont efficaces, et ne diffèrent pas en termes d'efficacité et de sécurité.

England 2019			de benzodiazépine	VS VPA: 40mg/kg	les patients présentant un EME aux urgences.			les décès plus nombreux dans le groupe LEV que dans les autres groupes, mais ces différences n'étaient pas significatives. → les anticonvulsifs LEV, PTH, VPA ont conduit à l'arrêt des crises et à l'amélioration de la vigilance à 60 minutes chez environ la moitié des patients, et les 3 médicaments ont été associés à des incidences similaires d'EI	
(16)									
Management of generalised convulsive status epilepticus (SE)	étude prospective contrôlée et randomisée monocentrique : lorazepam suivi d'un AE (si non contrôlé : autre AE) (si non non contrôlé : autre AE)	150	crises généralisées continues de ≥10 min ou ≥2 crises discrètes sans récupération complète de la conscience entre les deux	PTH : 20 mg/kg en 20 min VS VPA : 30 mg/kg en 15 min VS Lev : 25 mg/kg sur 15 min	comparer l'efficacité de la PTH, du VPA et du LEV chez les patients atteints d'EME	Contrôle des crises après administration lorazepam puis un AE	Evaluation du contrôle des crises à un mois, récurrence de l'EME, changements d'AE et EI des AE	Efficacité PTH: 68% Efficacité VPA : 68% Efficacité LEV : 78% Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les sous-groupes (p = 0,44). EI LEV (3 cas) : psychose post-ictale. L'EME a pu être contrôlée chez 92% des patients avec des AE seulement	PTH, VPA, LEV sont sûrs et tout aussi efficaces après le lorazepam dans l'EME. Le choix des AE pourrait être individualisé en fonction des comorbidités l'administration séquentielle d'AE par voie IV est bénéfique lorsqu'un AE ne contrôle pas l'EME
(17)									
Direct and indirect comparison meta-analysis of levetiracetam versus phenytoin or valproate for convulsive status epilepticus	Méta-analyse d'essais contrôlés randomisés par comparaisons directes et indirectes (4 essais : Agarwal et al. / Gilad et al. / Mundlamuri et al. / Chakravarthi et al)	321	Variable selon les études	Variable selon les études	comparer le LEV IV avec la PTH IV ou le VPA IV comme traitement de deuxième intention de l'EME	Arrêt clinique des crises	/	Les comparaisons directes n'ont montré aucune différence dans l'arrêt clinique des crises, ni entre le VPA et le PHT (OR : 1,07 ; IC 95% : 0,57 à 2,03) ni entre le LEV et le PHT (OR : 1,18 ; IC 95% : 0,50 à 2,79). Les comparaisons indirectes n'ont montré aucune différence entre le LEV et le VPA pour l'arrêt des crises cliniques (OR : 1,16 ; IC à 95 % : 0,45 à 2,97).	L'absence d'une différence statistiquement significative dans les comparaisons directes et indirectes est due à l'absence d'une puissance statistique suffisante pour détecter une différence. Les résultats de notre étude suggèrent un équilibre clinique entre le LEV IV, le VPA IV et le PHT IV mais nécessite d'autres études à plus forte puissance statistique
(18)									
The efficacy of intravenous sodium valproate and phenytoin as the first-line treatment in status epilepticus: a comparison study	Etude rétrospective contrôlée comparative	54	crise persistante plus de 5 minutes ou pas de reprise de conscience pendant la période inter-ictale	PTH IV : dose moyenne : 743 mg avec débit : 20,63 mg/min, VS VPA IV dose moyenne 1000mg débit : 26,27 mg/min	évaluer l'efficacité du VPA IV pour déterminer s'il est non inférieur à la PTH IV dans le traitement de 1 ^{ère} intention de l'EME	Contrôle clinique des crises	décalage de contrôle des crises, durée de l'admission, état du patient après le traitement, changement de l'état fonctionnel après le traitement et décès	Il n'y a pas eu de différences significatives entre les groupes PTH et VPA pour toutes les variables de résultats. Aucun événement cardiovasculaire grave tel que l'hypotension n'est survenu dans les deux groupes.	Le VPA IV n'est pas inférieur à la PTH IV comme traitement de première intention dans les EME
(19)									
The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: A meta-analysis of published studies	Méta-analyses de 27 études prospectives et rétrospectives	27 études (798 cas d'EME convulsifs) ont été identifiés et 22 ont été incluses dans une méta-analyse.	Variable selon les études : - 10 articles (37%) : durée de 5 min, - 5 articles (18,51%) : définition de 30 min - 1 article (3,7%) : 10 min - 1 article (3,7%) : 20 minutes - 2 articles (7,4%) : 15 minutes - dans 8 articles (29,6%) : définition non spécifiée	Variables selon les études	Évaluation de l'efficacité du lacosamide, LEV, VPA, PTH et PB dans les EME convulsifs résistants à la benzodiazépine.	arrêt cliniquement détectable de l'activité épileptique	Variables selon les études	PB : efficacité: 73,6 % (IC 95 % : 58,3-84,8 %) mais résultat non pertinent. EI : dépression respiratoire, hypotension, sédation sévère, tolérance, IM LEV : Efficacité : 68,5 %, (IC95 % : 56,2-78,7 %) pour des doses de 20 mg/kg. Absence d'EI significatifs VPA : Efficacité: 75,7% (IC 95% : 63,7-84,8 %). Avantages : gde efficacité en situation aiguë, taux élevés d'absence de crises après le suivi, bonne tolérance Pas d'EI cardio-respiratoires, EI : risque d'hyperammoniémie si fortes doses, toxicité hépatique et pancréatique, encéphalopathie PTH: Efficacité : 50,2 % (IC 95% : 34,2-66,1 %) cinétique non linéaire Absence de données justifiant son utilisation pour la population âgée Avantages : longue durée d'action, entrée rapide dans le SNC, disponibilité EI : risques cardiorespiratoires importants risques de thrombose et d'inflammation au point d'injection, ischémie distale (le syndrome du "gant violet").	Le VPA, LEV, PB peuvent tous être utilisés comme ttt de 1 ^{ère} int dans l'EME réfractaires aux benzodiazépines car ils démontrent une plus grande efficacité Il y a différentes situations cliniques où l'un d'entre eux pourrait être préféré aux autres Les preuves ne soutiennent pas l'utilisation de la PTH en première intention car il a de nombreux inconvénients /EI.
(20)									
Phénobarbital versus valproate for	Etude randomisée prospective	73	survenue continue de crises pendant	PB: dose classique	évaluer l'efficacité et la sécurité du phénobarbital et	Efficacité du traitement	EI, résultats neurologiq	PB IV efficace chez 81,1 % des patients, VPA IV efficaces chez 44,4 % des patients (p < 0,05).	Le PB IV semble être plus efficace en terme clinique que le VPA

generalized convulsive status epilepticus in adults : a prospective randomized controlled trial in china (22)	contrôlée		>5 min, ou de crises épileptiques répétées sans récupération intercurrente de la ligne de base.	VPA : dose classique	du valproate IV		ues à la sortie de l'hôpital et 3 mois plus tard	<p>récidive dans les 24 h : PB : 6,7 % du VPA: 31,3 % nombre total d'EI : pas de différence significative entre les deux groupes (p > 0,05).</p> <p>El avec PB: recours à la ventilation (5,4 %), hypotension grave (5,4%)</p> <p>Meilleurs résultats neurologiques dans le groupe PB que dans le groupe VPA</p> <p>Pas de différence significative en ce qui concerne la mortalité à la sortie de l'hôpital ou lors du suivi à 3 mois.</p>	IV, Mais le PB IV a entraîné plus d'EI graves que le VPA IV → le PB devrait être envisagé pour le traitement précoce et réussi de l'EME
Levetiracetam versus phenytoin in management of status epilepticus J Clin Neuroscience Juin 2015 (24)	Etude randomisée prospective	44	DM	PTH : 20mg/kg IV en 50mg/min VS LEV: 20mg/kg IV en 100mg/min	comparer la sécurité et l'efficacité du LEV IV avec la PTH IV dans l'EME	arrêt clinique réussi de l'activité convulsive dans les 30 minutes suivant le début de la perfusion du médicament.	réurrence des crises dans les 24 heures, EI liés au médicament, résultat neurologique à la sortie de l'hôpital, nécessité d'une assistance respiratoire et mortalité pendant l'hospitalisation	<p>La PHT a permis de contrôler l'ES chez 15 (68,2%) patients, contre 13 (59,1%) pour la LEV ; p=0,53).</p> <p>Les deux groupes ont montré des résultats comparables en ce qui concerne la récurrence des crises dans les 24 heures, le résultat à la sortie de l'hôpital, la nécessité d'une assistance ventilatoire et le décès</p>	<p>Le LEV et la PHT sont équivalents en terme d'efficacité et de sécurité</p> <p>le LEV peut être une alternative intéressante et efficace au PHT dans la gestion de l'EME</p>
Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam 2011 (25)	Analyse rétrospective de données sur 4 ans Etude observationnelle	279	survenue continue de crises pendant >5 min, ou de crises épileptiques répétées sans récupération intercurrente de la ligne de base.	PHT : 20 mg/kg, vs VPA : 20 mg/kg, vs LEV : 20 mg/kg	Comparer PTH/VPA/LEV	Arrêt de l'EME	Effets indésirables	<p>Le VPA n'a pas réussi à contrôler l'EME dans 25,4 % des cas, le PHT dans 41,4 % des cas et le LEV dans 48,3 % des cas</p> <p>Les patients traités par le VPA ont eu moins d'issues défavorables que les deux autres groupes (échec du traitement de deuxième intention, nouvelle morbidité ou décès).</p> <p>le LEV était toujours lié à un risque plus élevé d'échec du traitement de seconde ligne par rapport au VPA</p> <p>Le PHT n'était pas significativement différent des deux autres médicaments</p> <p>Le LEV semble présenter un risque plus élevé d'échec du traitement immédiat que le VPA, le PHT se situant entre les deux</p>	le LEV semble moins efficace que le VPA pour contrôler les EME après benzodiazépines.
A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus (26)	Etude prospective multicentrique randomisée, en double aveugle	518	Au moins 2 crises convulsives sans récupération complète de la conscience entre les crises ou activité convulsive continue pendant plus de 10 minutes	Diazépam : 0,15 mg/ kg suivi de la PTH : 18mg/kg Lorazépam : 0,1 mg/kg PB :15 mg/kg PTH :18 mg/kg	Comparer l'efficacité du diazepam suivi de la PTH, du PB, de la PTH et du Lorazepam dans le traitement de l'EME convulsif généralisé	Supériorité d'un AE par rapport à un autre	EI	<p>Efficacité</p> <ul style="list-style-type: none"> - lorazépam :64,9 % des cas - PTH: 58,2 %, - le diazépam et la PTH : 55,8 %, - la PTH: 43,6 %. <p>les différences entre les groupes de traitement n'étaient pas significatives</p> <p>Il n'y avait aucune différence en terme de récurrence au cours de la période d'étude de 12 heures, l'incidence des EI et le nombre de patients traités.</p>	Le lorazépam est aussi efficace que le PB ou le diazépam et la PTH le lorazepam est plus facile à utiliser : il est recommandé en première intention
Practice Variations in the Management of Status Epilepticus (29)	Etude rétrospective multicentrique (15 centres médicaux américains) observationnelle de pratique clinique	150	EME selon codes de la CIM-9	PTH : 10-20mg/kg vs LEV: dose inconnue	évaluer les stratégies actuelles employées pour traiter l'EME dans les hôpitaux des États-Unis et décrire les caractéristiques des patients dans cette population.	arrêt des crises	/	<p>Les AE les plus couramment utilisés comme premiers agents ou après échec des benzodiazépines étaient la PTH et le LEV</p>	L'utilisation d'une benzodiazépine suivie d'un AE, tel que la PTH ou le LEV, est courante en tant que traitement de première et de deuxième intention pour les EME et semble être associée à un temps plus court de résolution des EME.
Levetiracetam as alternative stage two antiepileptic drug in status epilepticus: A systematic review (31)	Revue de la littérature : 10 études (7 rétrospectives observationnelles, 2 prospectives observationnelles, et 1 prospective randomisée)	334	Variable selon les études	LEV : 250 à 2500mg	clarifier les preuves de l'utilisation du LEV en tant qu'alternative dans le traitement de l'EME	l'arrêt de l'activité épileptique clinique ou de l'activité épileptique sur l'EEG dans un certain délai, sans qu'il soit nécessaire d'administrer d'autres AE		<p>La raison la plus fréquente de l'administration de LEV était que le traitement standard était jugé inapproprié.</p> <p>L'efficacité variait de 44 % à 94 %, l'efficacité étant plus élevée dans les études rétrospectives.</p> <p>Absence d'EI graves EI le plus fréquent : sédation / somnolence (12,5-40%)</p>	<p>Les données probantes sur l'utilisation du LEV comme alternative au traitement de stade 2 dans l'EME sont limitées.</p> <p>l'utilisation principale du LEV concerne les cas d'EME pour lesquels le traitement standard est contre-indiqué.</p>

A common reference-based indirect comparison meta-analysis of intravenous valproate versus intravenous phenobarbitone for convulsive status epilepticus (32)	Méta-analyse d'essais contrôlés randomisés (3 études)	287	Différente selon les 3 études	Différente selon les 3 études	Comparer le VPA IV au PB IV dans l'EME	l'efficacité du VPA	sécurité et tolérance du VPA	la VPA n'entraîne pas un arrêt des crises significativement plus élevé (OR 1,00 ; IC 95 % : 0,36-2,76) par rapport au PB, le VPA présente moins d'EI (OR 0,17 ; IC 95 % : 0,04-0,71).	Les preuves sont insuffisantes pour démontrer la supériorité du VPA sur le PB pour le traitement de l'EME en termes d'efficacité. Certaines comparaisons directes et indirectes suggèrent que le VPA a un meilleur profil de sécurité que le PB. Le nombre limité d'études inclus dans cette méta-analyse n'est pas suffisant pour justifier un changement dans la pratique clinique.
Valproic Acid as an Adjuvant Treatment for Generalized Convulsive Status Epilepticus in Adults Admitted to Intensive Care Units (37)	étude multicentrique, en double aveugle, en parallèle contrôlée et randomisée	245	crise convulsive de plus de 5 minutes ou comme des crises consécutives sans récupération de la conscience entre les crises	VPA IV : 30 mg/kg en 15 min, puis 1 mg/kg/heure pdt les 12h suivantes VS Placebo	démontrer l'efficacité du VPA	proportion de patients sortis vivants de l'hôpital au 15e jour.	la fréquence des GCSE réfractaires et super réfractaires, la morbidité liée aux soins intensifs, les EI liés à l'APV et le dysfonctionnement cognitif à 3 mois	Etude toujours en cours	Etude toujours en cours

ANNEXE 2 : Protocole du CHU de Nice sur la prise en charge des EME en pré-hospitalier



BIBLIOGRAPHIE :

1. Outin H, Gueye P, Alvarez V, Auvin S, Clair B, Convers P, et al. Recommandations Formalisées d'Experts SRLF/SFMU : Prise en charge des états de mal épileptiques en préhospitalier, en structure d'urgence et en réanimation dans les 48 premières heures (A l'exclusion du nouveau-né et du nourrisson). *Ann Fr Médecine D'urgence*. mai 2020;10(3):151- 86.
2. Lv R-J, Wang Q, Cui T, Zhu F, Shao X-Q. Status epilepticus-related etiology, incidence and mortality: A meta-analysis. *Epilepsy Res*. oct 2017;136:12- 7.
3. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A Comparison of Lorazepam, Diazepam, and Placebo for the Treatment of Out-of-Hospital Status Epilepticus. *N Engl J Med*. 30 août 2001;345(9):631- 7.
4. Knake S, Hamer HM, Rosenow F. Status epilepticus: A critical review. *Epilepsy Behav*. mai 2009;15(1):10- 4.
5. Rogalski R, Rogalski A. Benzodiazepine Selection in the Management of Status Epilepticus: A Review. *Adv Emerg Nurs J*. avr 2015;37(2):83- 94.
6. Trinka E, Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure*. janv 2017;44:65- 73.
7. Zaccara G, Giannasi G, Oggioni R, Rosati E, Tramacere L, Palumbo P. Challenges in the treatment of convulsive status epilepticus. *Seizure*. avr 2017;47:17- 24.
8. Gillinder L, Lehn A, Brown H, Dionisio S. Treatment outcomes after the introduction of a new seizure management protocol: Seizure management protocol. *Intern Med J*. juill 2018;48(7):810- 6.
9. Claassen J, Hirsch LJ, Mayer SA. Treatment of status epilepticus: a survey of neurologists. *J Neurol Sci*. juill 2003;211(1- 2):37- 41.
10. Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee, Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, et al. Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. *Neurocrit Care*. août 2012;17(1):3- 23.

11. Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: A pilot study. *Neurology*. 25 juill 2006;67(2):340- 2.
12. Chitsaz A, Mehvari J, Salari M, Gholami F, Najafi M-R. A comparative assessment the efficacy of intravenous infusion of sodium valproate and phenytoin in the treatment of status epilepticus. *Int J Prev Med*. mai 2013;4(Suppl 2):S216-221.
13. Amiri-Nikpour MR, Nazarbaghi S, Eftekhari P, Mohammadi S, Dindarian S, Bagheri M, et al. Sodium valproate compared to phenytoin in treatment of status epilepticus. *Brain Behav*. mai 2018;8(5):e00951.
14. Gilad R, Izkovitz N, Dabby R, Rapoport A, Sadeh M, Weller B, et al. Treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures with i.v. valproic acid vs phenytoin. *Acta Neurol Scand*. nov 2008;118(5):296- 300.
15. Agarwal P, Kumar N, Chandra R, Gupta G, Antony AR, Garg N. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure*. sept 2007;16(6):527- 32.
16. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, Barsan W, Cloyd J, Lowenstein D, et al. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med*. 28 nov 2019;381(22):2103- 13.
17. Mundlamuri RC, Sinha S, Subbakrishna DK, Prathyusha PV, Nagappa M, Bindu PS, et al. Management of generalised convulsive status epilepticus (SE): A prospective randomised controlled study of combined treatment with intravenous lorazepam with either phenytoin, sodium valproate or levetiracetam – Pilot study. *Epilepsy Res*. août 2015;114:52- 8.
18. Brigo F, Bragazzi N, Nardone R, Trinka E. Direct and indirect comparison meta-analysis of levetiracetam versus phenytoin or valproate for convulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav*. nov 2016;64:110- 5.
19. Tiamkao S, Sawanyawisuth K, Chanchaen A. The efficacy of intravenous sodium valproate and phenytoin as the first-line treatment in status epilepticus: a comparison study. *BMC Neurol*. déc 2013;13(1):98.
20. Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: A meta-analysis of published studies.

Seizure. mars 2014;23(3):167- 74.

21. Trinka E. What is the relative value of the standard anticonvulsants: Phenytoin and fosphenytoin, phenobarbital, valproate, and levetiracetam? *Epilepsia*. déc 2009;50:40- 3.

22. Su Y, Liu G, Tian F, Ren G, Jiang M, Chun B, et al. Phenobarbital Versus Valproate for Generalized Convulsive Status Epilepticus in Adults: A Prospective Randomized Controlled Trial in China. *CNS Drugs*. déc 2016;30(12):1201- 7.

23. The drug treatment of status epilepticus in Europe: Consensus document from a workshop at the first London Colloquium on Status Epilepticus. *Epilepsia*. juill 2008;49(7):1277- 85.

24. Chakravarthi S, Goyal MK, Modi M, Bhalla A, Singh P. Levetiracetam versus phenytoin in management of status epilepticus. *J Clin Neurosci*. juin 2015;22(6):959- 63.

25. Alvarez V, Januel J-M, Burnand B, Rossetti AO. Second-line status epilepticus treatment: Comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam: Second-Line Status Epilepticus Treatment. *Epilepsia*. juill 2011;52(7):1292- 6.

26. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. A Comparison of Four Treatments for Generalized Convulsive Status Epilepticus. *N Engl J Med*. 17 sept 1998;339(12):792- 8.

27. Navarro V, Dagrón C, Elie C, Lamhaut L, Demeret S, Urien S, et al. Prehospital treatment with levetiracetam plus clonazepam or placebo plus clonazepam in status epilepticus (SAMUKeppra): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. janv 2016;15(1):47- 55.

28. Rai S, Drislane FW. Treatment of Refractory and Super-refractory Status Epilepticus. *Neurotherapeutics*. juill 2018;15(3):697- 712.

29. Cook AM, Castle A, Green A, Lesch C, Morrison C, Rhoney D, et al. Practice Variations in the Management of Status Epilepticus. *Neurocrit Care*. août 2012;17(1):24- 30.

30. Crawshaw AA, Cock HR. Medical management of status epilepticus: Emergency room to intensive care unit. *Seizure*. févr 2020;75:145- 52.
31. Zelano J, Kumlien E. Levetiracetam as alternative stage two antiepileptic drug in status epilepticus: A systematic review. *Seizure*. mai 2012;21(4):233- 6.
32. Brigo F, Igwe SC, Nardone R, Tezzon F, Bongiovanni LG, Trinka E. A common reference-based indirect comparison meta-analysis of intravenous valproate versus intravenous phenobarbitone for convulsive status epilepticus. *Epileptic Disord*. sept 2013;15(3):314- 23.
33. Aranda A, Foucart G, Ducassé JL, Grolleau S, McGonigal A, Valton L. Generalized convulsive status epilepticus management in adults: A cohort study with evaluation of professional practice: Status Epilepticus Management in Adults. *Epilepsia*. oct 2010;51(10):2159- 67.
34. Zaccara G, Giorgi FS, Amantini A, Giannasi G, Campostrini R, Giovannelli F, et al. Why we prefer levetiracetam over phenytoin for treatment of status epilepticus. *Acta Neurol Scand*. juin 2018;137(6):618- 22.
35. Redecker J, Wittstock M, Benecke R, Rösche J. Comparison of the effectiveness of four antiepileptic drugs in the treatment of status epilepticus according to four different efficacy criteria. *Epilepsy Behav*. août 2015;49:351- 3.
36. Jones CL, Koios J. Algorithm for the treatment of status epilepticus: an Australian perspective: Status epilepticus treatment algorithm. *Intern Med J*. avr 2016;46(4):500- 3.
37. Sharshar T, Ben Hadj Salem O, Porcher R, Grimaldi-Bensouda L, Heming N, Clair B, et al. 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. *JMIR Res Protoc*. 24 févr 2021;10(2):e22511.
38. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol*. juin 2015;14(6):615- 24.
39. Rossetti AO, Alvarez V, Januel J-M, Burnand B. Treatment deviating from guidelines does not influence status epilepticus prognosis. *J Neurol*. févr 2013;260(2):421- 8.

40. Costello DJ, Cole AJ. Treatment of Acute Seizures and Status Epilepticus. *J Intensive Care Med.* nov 2007;22(6):319- 47.

41. Wu K, Hirsch LJ, Babl FE, Josephson SA. Choosing Anticonvulsant Medications to Manage Status Epilepticus. *N Engl J Med.* 25 juin 2020;382(26):2569- 72.

42. Sánchez Fernández I, Gaínza-Lein M, Lamb N, Loddenkemper T. Meta-analysis and cost-effectiveness of second-line antiepileptic drugs for status epilepticus. *Neurology.* 14 mai 2019;92(20):e2339- 48.

SERMENT D'HIPPOCRATE :

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

RESUME :

INTRODUCTION :

L'EME est une urgence diagnostique et thérapeutique. Le traitement pharmacologique consiste en l'administration de benzodiazépines puis d'un traitement anti-épileptique de deuxième ligne en cas d'échec.

Notre objectif était d'évaluer les habitudes de prescriptions des AE de 2^{ème} ligne par les médecins du SAMU 06 en pré-hospitalier dans les EME de 2018 à aujourd'hui.

L'objectif secondaire était de vérifier à l'aide d'une revue de la littérature si un des traitements disponibles pourrait faciliter la prise en charge des états de mal épileptique.

MATERIEL ET METHODES :

Nous avons effectué une analyse rétrospective de cohorte, sur les interventions des différents SMUR du SAMU 06 concernant les EME en répertoriant les données concernant les patients et les traitements mis en place en pré-hospitalier de janvier 2018 à avril 2021.

Pour la revue de littérature, nous avons utilisé les mots clés « status epilepticus », « management » et « treatment » sur la base de données PubMed.

RESULTATS :

Cent-onze patients ont été inclus dont 34 (30,6 %) ont bénéficié d'un traitement AE de 2^{ème} ligne dont : phénobarbital (50%), fosphénytoïne/phénytoïne (26,5 %), valproate (8,8 %), lévétiracétam (8,8 %) et une combinaison de 2 AE (5,9 %).

18 études correspondaient à nos critères de recherche. Elles montraient une efficacité comparable des quatre traitements anti-épileptiques mais moins d'effets secondaires pour le valproate et le lévétiracétam et une possibilité de prescription plus large pour le lévétiracétam.

CONCLUSION :

Le choix de la molécule reste encore à l'appréciation du médecin prenant en charge le patient. Ainsi mise en place de formations régulières et la diffusion du protocole du CHU de Nice auprès des différentes équipes SMUR du département permettrait d'uniformiser les pratiques.

Nous n'avons pas retrouvé de différence d'efficacité des traitements anti-épileptiques de deuxième ligne, mais compte tenu de la pharmacodynamie et des contre-indications des AE : le valproate de sodium et le lévétiracétam semblent être les AE les plus intéressants.

Une étude randomisée permettrait une meilleure évaluation des traitements anti-épileptiques de deuxième ligne.