

UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Prise en Charge Préhospitalière des États de Mal Épileptiques
Convulsivants Généralisés et Facteurs Prédicatifs d'Intubation sur
Défaillance Respiratoire ou Neurologique**

Présentée et soutenue publiquement le 06 octobre 2021 à 18 heures
au Pôle Formation
par **Alexandre MERCIER**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric WIEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Philippe DERAMBURE

Madame le Docteur Amélie VROMANT

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Romain TORTUYAUX

« La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. »

Abréviations

ACSOS : Agression cérébrale secondaire d'origine systémique

AED : Antiépileptique de longue durée d'action

ATP : adénosine triphosphate

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

EME : Etat de mal épileptique

EMEGTC : Etat de mal épileptique généralisé tonico-clonique

GABA-A (récepteur) : Récepteur Gamma-Amino-Butyrique de type A

IM : intramusculaire

IV : intraveineux

NMDA (récepteur) : Récepteur au N-méthyl-D-aspartate

RFE : Recommandations formalisées d'experts

SAMU : Service d'aide médicale d'urgence

SFMU : Société Française de Médecine d'Urgence

SMUR : Service mobile d'urgence et de réanimation

SRLF : Société de Réanimation de Langue Française

Table des matières

1	Introduction	1
1.1	Les états de mal épileptiques	1
1.1.1	Définition et classification	1
1.1.2	Epidémiologie	2
1.1.3	Physiopathologie	4
1.2	Traitement de l'état de mal épileptique généralisé	5
1.2.1	Une maladie neurologique aux conséquences systémiques	5
1.2.2	Traitement séquentiel de l'activité épileptique	8
1.2.3	Prise en charge des conséquences systémiques	10
1.3	Prise en charge préhospitalière et hypothèses de travail	12
1.3.1	Données sur la prise en charge préhospitalière	12
1.3.2	Facteurs prédictifs de mauvaise tolérance neurologique et respiratoire	14
1.3.3	Hypothèse de travail et objectifs	16
2	Article	17
2.1	Résumé	17
2.2	Introduction	18
2.3	Méthode	20
2.4	Résultats	23
2.5	Discussion	29

Liste des figures

Figure 1 : Cascade physiopathologique induite par une crise épileptique prolongée : échec des mécanismes inhibant la transmission synaptique au profit des effecteurs excitateurs..... 5

Figure 2 : Complications systémiques de l'état de mal épileptique tonico-clonique généralisé et leurs interactions avec le système nerveux central..... 7

Figure 3 : Algorithme français de prise en charge des états de mal épileptiques tonico-cloniques généralisés..... 9

Liste des tableaux

Tableau 1 : Définition opérationnelle de l'état de mal épileptique basée sur une échelle temporelle.	2
Tableau 2 : Etiologies les plus fréquentes des états de mal épileptiques selon que le patient soit épileptique ou non.....	3
Tableau 3 : Liste des facteurs d'agression cérébrale secondaire d'origine systémique	11
Tableau 4 : Synthèse des indications d'intubation et de ventilation mécanique au cours de la prise en charge d'un état de mal épileptique.	14

1 Introduction

1.1 Les états de mal épileptiques

1.1.1 Définition et classification

L'état de mal épileptique (EME) est défini comme la persistance ou la répétition de crises épileptiques sans retour à l'état neurologique de base (1). Une définition plus opérationnelle a été proposée par la Ligue internationale contre l'épilepsie: "*Status epilepticus is a condition resulting either from the failure of the mechanisms responsible for seizure termination or from the initiation of mechanisms, which lead to abnormally, prolonged seizures (after time point t1). It is a condition, which can have long-term consequences (after time point t2), including neuronal death, neuronal injury, and alteration of neuronal networks, depending on the type and duration of seizures*" (1). Cette définition a l'avantage de définir deux temps clés dans la prise en charge : un temps t1 traduisant la faible probabilité de résolution spontanée de la crise et un temps t2, supposant une probabilité plus importante de lésions neurologiques. De manière pratique, elle implique une intervention thérapeutique lorsque le temps t1 est atteint et une intensification des traitements à partir du temps t2. Ces deux durées varient en fonction de la classification électro-clinique des EME : il n'y a donc pas un mais des EME, avec des pronostics différents. Cette approche nous permet donc de définir les différents EME selon leurs temps t1 et t2, illustrés dans le tableau 1.

Type d'état de mal épileptique	Temps t1	Temps t2
EME tonico-clonique généralisé	5 minutes	30 minutes
EME focal avec altération de la conscience	10 minutes	> 60 minutes
EME absence	10 - 15 minutes	Inconnu

Tableau 1 : Définition opérationnelle de l'état de mal épileptique basée sur une échelle temporelle. *Le temps t1 correspond à la durée à partir de laquelle la résolution spontanée de l'état de mal épileptique est peu probable et impose un traitement en urgence. Le temps t2 définit le délai à partir duquel l'état de mal épileptique expose à des séquelles à long terme. D'après Trinka et al (1)*

Nous observons que l'EME généralisé tonico-clonique (EMEGTC) représente la forme la plus grave d'EME avec des temps t1 et t2 plus courts. Nous allons sur la suite de ce travail nous intéresser plus particulièrement à ce type d'EME. En lien avec les recommandations internationales, les sociétés savantes françaises de réanimation (SRLF) et de médecine d'urgence (SFMU) ont utilisé en 2018 une définition similaire: « L'EMEGTC est défini de façon opérationnelle par une crise généralisée dont les manifestations motrices se prolongent au-delà de cinq minutes ou par des crises (au moins 2) qui se répètent à des intervalles brefs sans reprise de conscience inter-critique (non réponse à des ordres simples)» (2).

1.1.2 Epidémiologie

L'incidence des EME est variable d'une étude à l'autre selon la définition utilisée. Elle est estimée de 6 à 41/100 000 habitants (3–6). On note une multiplication de l'incidence d'un facteur de 3 à 10 chez les plus de 60 ans (7–9).

La recherche de l'étiologie d'un EME est guidée par le fait que le patient présente une épilepsie connue ou non (2). La moitié des EME survient de façon inaugurale chez des patients n'ayant pas d'antécédent épileptique. On utilise alors le

terme *de novo* (10). Lorsque les patients sont connus épileptiques, il a été montré que le sous-dosage plasmatique en traitement antiépileptique est la principale cause d'EME (11). Les EME sont dans 50% des cas secondaires à une lésion cérébrale (11). De plus, il a été montré que l'étiologie prend une part importante dans le pronostic des patients en EME (12). Un EME persistant semble être un facteur aggravant des lésions causales (13). Le tableau 2 expose, selon la présence ou non d'antécédent épileptique, la proportion des différentes étiologies à l'origine des EME.

EME chez patient connu pour épilepsie	%	EME de novo	%
Lien avec médication (non-adhérence, iatrogène, etc.)	16-35%	Maladie cérébrovasculaire (séquelle ou aiguë)	32%
Epilepsie connue sans facteur provoquant	15%	Tumeur cérébrale (incluant changement aigu, saignement par exemple)	3-18% (5%)
Sevrage alcool / Benzodiazépine (BZD)	5-20%	Intoxication (volontaire/accident)	5-20%
Tumeur cérébrale	14%	Origine inconnue	5-10%
Maladie cérébrovasculaire (séquelle ou aiguë)	8-14%	Sevrage alcool/BZD	6-10%
Toxique ou métabolique	4-15%	Toxique ou métabolique	6-10%
Infection hors du SNC	5-7%	Infection du SNC	5-9%
Séquelle de traumatisme crânien	5%	Traumatisme crânien aigu	7%
Infection du SNC	3%	Maladie inflammatoire (y compris auto-immunes)	6%
		Origine indéterminée	5%
		Infection hors du SNC	2%
		Maladies neurodégénératives	2%

Tableau 2 : Etiologies les plus fréquentes des états de mal épileptiques selon que le patient soit épileptique ou non. D'après les recommandations formalisées d'experts de la société française de médecine d'urgence et de la société de réanimation de langue française de 2018 (2)

Abréviations : EME : état de mal épileptique ; BZD : benzodiazépine ; SNC : système nerveux central

1.1.3 Physiopathologie

Un EME traduit plusieurs processus de dysrégulation, illustrés dans la figure 1.

On note 3 phénomènes associés qui contribuent à l'hyperexcitabilité neuronale :

- Une modification de la balance entre activités excitatrice et inhibitrice par le biais de la diminution des récepteurs GABA-A (Gamma-Amino-Butyrique de type A) (14,15) et de l'augmentation des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) (16). Les récepteurs GABA-A sont les principaux récepteurs inhibiteurs car ils entraînent une hyperpolarisation neuronale. Les récepteurs NMDA sont quant à eux responsables d'une dépolarisation neuronale permettant la genèse du potentiel d'action. Cette modification des récepteurs exprimés par les neurones va donc conduire à une hyperexcitabilité neuronale.
- Une modification de l'expression protéique entraînant un état d'hyperexcitabilité persistant (17,18).
- Une perte neuronale par excitotoxicité (19) et des modifications génétiques et épigénétiques (20), responsables de séquelles à long terme. Ces modifications contribuent au risque d'épileptogénèse.

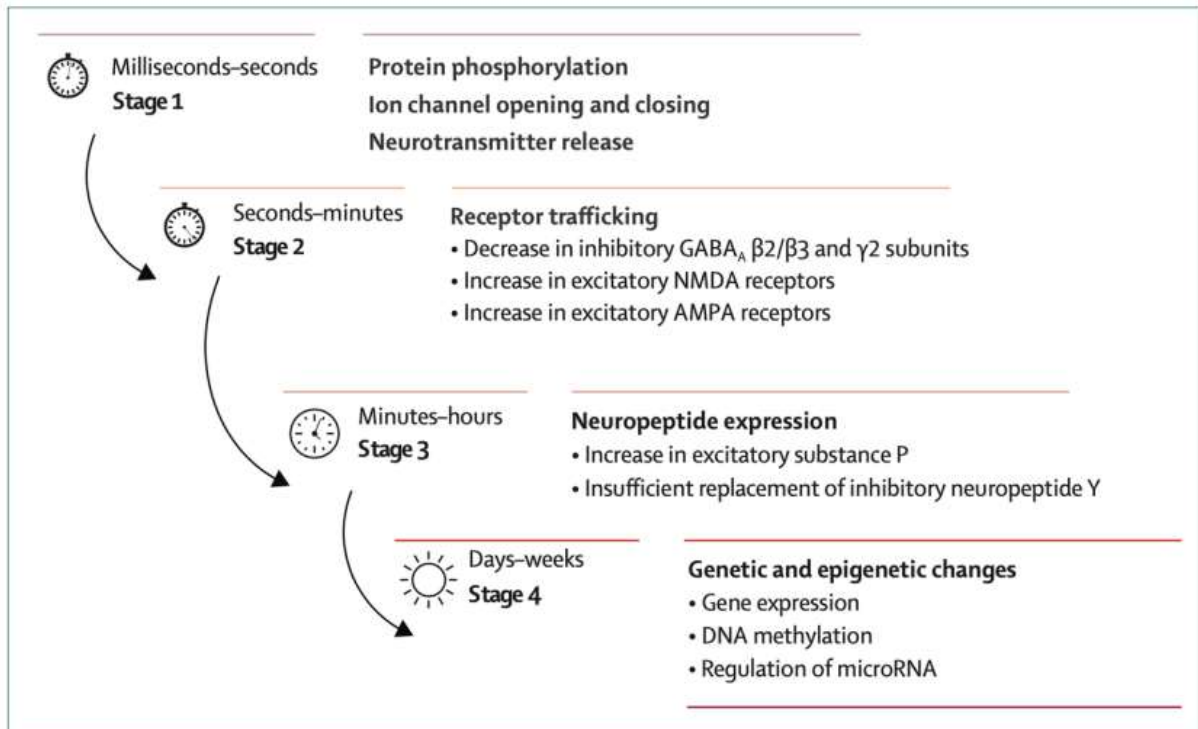


Figure 1 : Cascade physiopathologique induite par une crise épileptique prolongée : échec des mécanismes inhibant la transmission synaptique au profit des effecteurs excitateurs. On observe que plus la durée de l'état de mal épileptique est importante, plus les conséquences sont durables, en particulier par des modifications génétiques et épigénétiques. Extrait de Betjemann et Lowenstein (5).

1.2 Traitement de l'état de mal épileptique généralisé

1.2.1 Une maladie neurologique aux conséquences systémiques

Les conséquences systémiques d'une agression cérébrale aiguë sont multiples et touchent de nombreux organes (21). Une des principales complications de l'EMEGTC, en dehors des lésions cérébrales, est la survenue d'une détresse respiratoire aiguë dans 80% des cas (3,22). Elle peut être secondaire à la défaillance neurologique associée à une inhalation, dans un contexte de mauvaise protection des voies aériennes, et favorisée par les traitements de l'EME (23).

La figure 3 illustre que l'EME n'est pas uniquement une pathologie neurologique, mais doit être appréhendée comme une atteinte globale avec des conséquences systémiques majeures (3). Ces dernières sont principalement médiées par une hyperactivation adrénergique ainsi que par les conséquences mécaniques directes des manifestations motrices généralisées associées à la perte de l'état de conscience (4) :

- Une augmentation de l'activité musculaire entraîne : une augmentation de la consommation d'adénosine triphosphate (ATP) et d'oxygène, un travail ventilatoire moins efficace menant à une hypoxémie et une acidose respiratoire, une lyse musculaire à l'origine d'une hyperkaliémie et d'une insuffisance rénale aiguë (21,24,25).
- Une réponse systémique avec augmentation des catécholamines circulantes entraîne une dysfonction hémodynamique et cardiaque, une majoration de la perméabilité vasculaire à l'origine d'une meilleure diffusion de molécules pro-inflammatoires dans les organes et en particulier au niveau cérébral (26,27).
- Cette réponse inflammatoire excessive favorise à son tour l'hyperexcitabilité neuronale par libération de molécules neuro-actives (25,28).

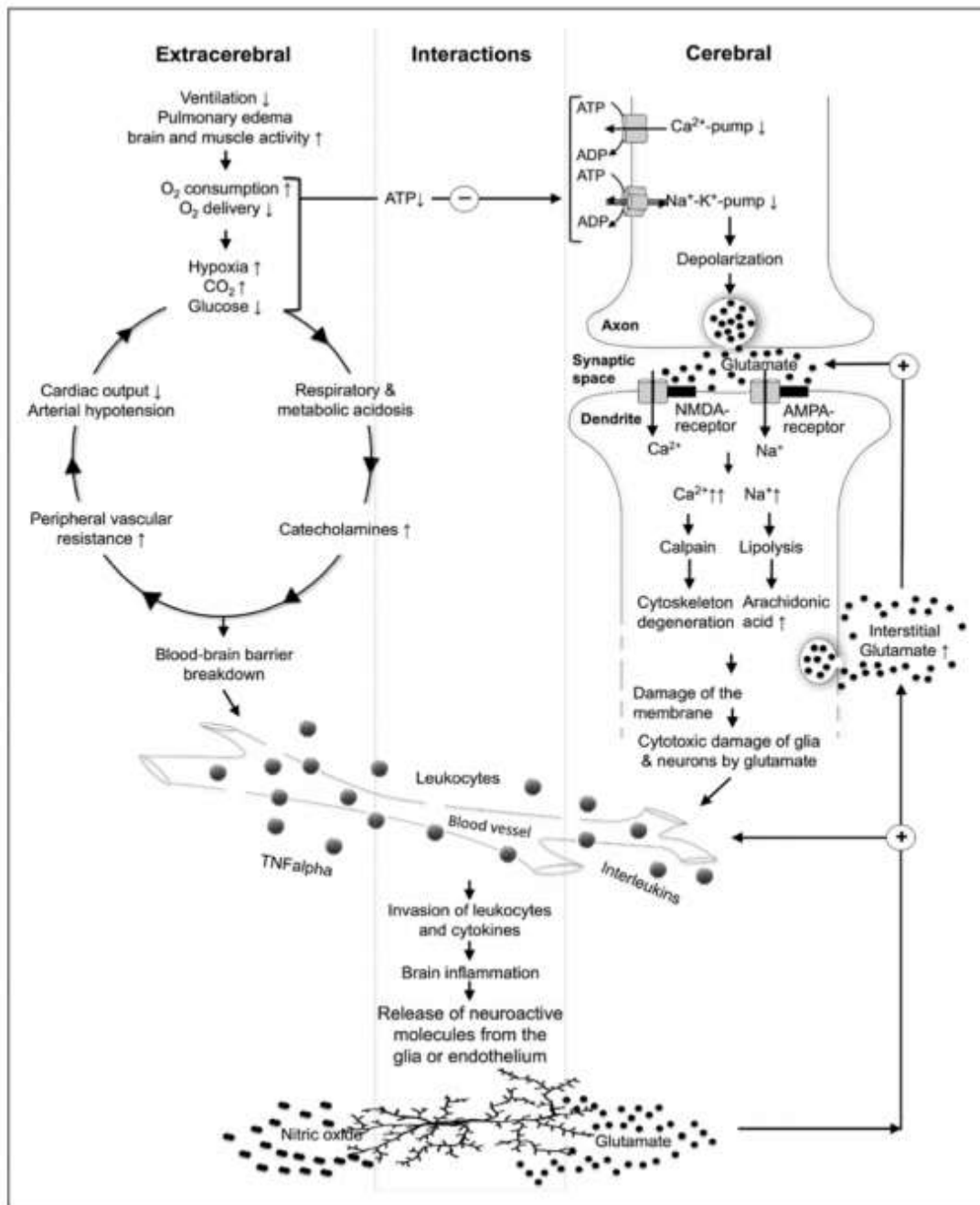


Figure 2 : Complications systémiques de l'état de mal épileptique tonico-clonique généralisé et leurs interactions avec le système nerveux central.

Extrait de Sutter et al (3).

Abréviations : ADP, adénosine diphosphate ; AMPA, acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionique ; ATP, adénosine triphosphate ; NMDA, N-méthyl-D-aspartate ; TNF, tumor necrosis factor.

1.2.2 Traitement séquentiel de l'activité épileptique

La prise en charge de l'EME tonico-clonique généralisé est définie dans les recommandations formalisées d'experts (RFE) de la SFMU et de la SRLF de 2018. Elles proposent une prise en charge séquentielle avec 3 paliers thérapeutiques (2). L'algorithme thérapeutique est reproduit dans la figure 2.

- Le premier palier consiste en l'administration de clonazépam 1 mg en IV (intraveineux) après 5 minutes de convulsions. Ces 5 minutes sont guidées par le temps t1, défini précédemment, traduisant une faible probabilité de résolution spontanée de la crise. Cette injection peut être répétée après 5 minutes si les convulsions persistent (2). Deux études françaises préhospitalières récentes montraient une efficacité variable du clonazépam permettant de faire céder un état de mal dans 29-84% des cas (29,30). L'étude prospective multicentrique RAMPART retrouvait une efficacité des benzodiazépines de 59 à 77% (31). Chez les patients âgés, la posologie peut être diminuée de moitié et augmentée jusqu'à 1,5 mg chez les patients obèses (2).
- En cas de résistance à l'administration de benzodiazépine, la deuxième ligne consiste en l'administration d'un antiépileptique de longue durée d'action (AED). Les 4 molécules recommandées sont : le lévétiracetam, la fosphénytoïne, le valproate de sodium et le phénobarbital (2,32,33). Deux études multicentriques récentes ont montré une efficacité de 35 à 58% selon la molécule utilisée et l'âge des patients (32,33).
- Si les convulsions persistent malgré l'administration de benzodiazépine et 30 minutes après le début d'administration d'un antiépileptique de longue durée d'action, on parle d'état de mal épileptique réfractaire (34). Une

1.2.3 Prise en charge des conséquences systémiques

Comme exposé précédemment, les EME peuvent entraîner une détresse respiratoire ou neurologique aiguës. Un état respiratoire et neurologique précaires peuvent aggraver le pronostic du patient et peuvent justifier le recours à l'intubation (2). L'intubation permet de protéger les voies aériennes et de lutter contre l'inhalation mais aussi de mieux contrôler les facteurs d'agression cérébrale secondaire d'origine systémique (ACSOS) en particulier l'hypercapnie et l'hypoxémie (37). La lutte contre les ACSOS a prouvé une amélioration du pronostic vital et fonctionnel lors des pathologies entraînant des lésions neurologiques (38). Le tableau 3, tiré des RFE, reprend les ACSOS et les moyens de prévenir leur survenue.

Au total, la prise en charge initiale des EMEGTC repose sur un traitement séquentiel avec 3 paliers thérapeutiques afin de faire céder le plus rapidement possible les convulsions. Au cours cette prise en charge, il convient d'identifier et de traiter les complications extra-neurologiques pouvant contribuer à aggraver l'agression cérébrale.

Paramètre à monitorer et à corriger	Valeurs cibles	Moyens à disposition
Oxygénation sanguine	SpO ₂ 95-99 % PaO ₂ 80-95 mmHg	<ul style="list-style-type: none"> - Libération des voies aériennes supérieures : guédel, aspiration positionnement de la tête - O₂ au masque facial - Intubation et ventilation mécanique - Monitoring continu de la SpO₂
Capnie	PaCO ₂ 35-45 mmHg si HTIC avec intubation	<ul style="list-style-type: none"> - Intubation ventilation mécanique - Mode volume contrôlé - Monitoring continu du CO₂ expiré
Pression artérielle moyenne (PAM)	PAM 70-90 mmHg PAM ≥ 90 mmHg si HTIC*	<ul style="list-style-type: none"> - Remplissage vasculaire modéré - Catécholamines - Monitoring non invasif ou invasif de la pression artérielle - Monitoring du débit cardiaque si Tako-Tsubo (échocardiographie)
Rythme cardiaque	Risque de troubles du rythme et de la conduction	<ul style="list-style-type: none"> - Electrocardiogramme continu - Perfusion lente de phénytoïne (< 50 mg.min⁻¹) ou de fosphénytoïne (< 100 mg.min⁻¹)
Glycémie	1,4 – 1,8 g.L ⁻¹	<ul style="list-style-type: none"> - Mesure de la glycémie dès la prise en charge initiale - Monitoring de la glycémie pendant toute la prise en charge - Sérum glucosé 30 % (50 mL) si hypoglycémie - Insulinothérapie intraveineuse ou sous-cutanée si hyperglycémie, selon un protocole préétabli d'adaptation des doses
Natrémie	135-145 mEq.L ⁻¹	<ul style="list-style-type: none"> - En cas d'EMETCG par hyponatrémie : correction de 1 à 2 mEq/l/heure par du sérum salé hypertonique 20 %, jusqu'au contrôle de l'EME, sans dépasser 8 mEq.L⁻¹.jour⁻¹
Calcémie	2,2-2,6 mEq.L ⁻¹	<ul style="list-style-type: none"> - En cas d'EMETCG par hypocalcémie < 1,6 mEq.L⁻¹ (surout chez l'enfant) : correction par gluconate de calcium 10 %
pH	7,35 – 7,45	<ul style="list-style-type: none"> - Gazométrie artérielle - Correction spontanée de l'acidose avec le contrôle des crises le plus souvent - Bicarbonate de sodium 1,4 % si acidose métabolique - Intubation et ventilation si acidose respiratoire
Température	Normothermie (36,5 – 38 °C)	<ul style="list-style-type: none"> - Découvrir le patient - Paracétamol - Si besoin (fièvre élevée), refroidissement externe (couverture refroidissante, packs de glace sur les axes vasculaires), voire interne, avec curarisation (éviter le frisson)

Tableau 3 : Liste des facteurs d'agression cérébrale secondaire d'origine systémique et leur prise en charge. Extrait des recommandations de 2018 sur l'état de mal épileptique(2).

Abréviations : SpO₂ : saturation périphérique en oxygène ; PaO₂ : pression partielle en dioxygène dans le sang artériel ; PaCO₂ : pression partielle en dioxyde de carbone dans le sang artériel ; HTIC : hypertension intracrânienne ; PAM : pression artérielle moyenne.

1.3 Prise en charge préhospitalière et hypothèses de travail

1.3.1 Données sur la prise en charge préhospitalière

Les EME se produisent fréquemment en milieu extrahospitalier : la prise en charge préhospitalière peut représenter jusqu'à 64% des EME (29). Peu d'études traitent de la prise en charge préhospitalière médicalisée et des complications qui lui sont propres.

Dans la littérature, on retrouve un taux d'intubation de l'ordre de 15% dans les 30 minutes suivant l'arrivée aux urgences des patients en EME après une administration de benzodiazépines IM (intramusculaire) ou IV (31). Dans 8 et 9 % des cas les patients ayant reçu des benzodiazépines présentaient respectivement une détresse respiratoire ou neurologique nécessitant une intubation (31). L'utilisation des benzodiazépines et des AED aux doses recommandées peut contribuer à la survenue de détresses respiratoires ou neurologiques nécessitant le recours à l'intubation (25). Cependant, le lien entre administration de benzodiazépine et risque d'intubation n'est pas prouvé et il semblerait que la persistance des crises soit d'avantage associée au risque d'intubation, justifiant donc le recours aux benzodiazépines (23).

Dans le cadre des AED administrés en cas d'EMEGTC résistants aux benzodiazépines, on retrouve un taux d'intubation toutes causes dans l'heure après injection de l'ordre de 17 à 35% selon l'âge des patients et l'AED d'action utilisé (32,33).

L'étude SamuKeppra, réalisée au sein des SAMU (Service d'aide médicale d'urgence) de France, n'avait pas réussi à montrer la supériorité de l'ajout de lévétiracetam lors de l'administration des benzodiazépines par rapport aux benzodiazépines seules en première intention dans l'EME (30). Il s'agit de l'une des

rare études traitant de l'EME et de sa prise en charge par une équipe SMUR préhospitalière (Service mobile d'urgence et de réanimation). Le critère principal de cette étude était la cessation des crises à 15 minutes et celui-ci n'était pas amélioré par l'administration synchrone de lévétiracetam et de benzodiazépines (30). Cependant, la plupart des EME inclus étaient caractérisés comme partiels. Au cours de cette étude, les auteurs ont relevé que 35 à 43% des patients en EME présentaient une détresse respiratoire nécessitant une assistance en préhospitalier (30). Dans les 35 premières minutes de prise en charge, 5 à 10% des patients ont nécessité, une intubation en préhospitalier devant une détresse respiratoire (30). Enfin, il faut noter qu'une majorité (60%) des patients en EME qui sont intubés le sont en préhospitalier (29).

Devant des raisons multiples d'intubation, parfois subjectives ou par excès, les RFE de 2018 ont proposé un tableau récapitulant les situations dans lesquelles l'intubation est recommandée et celles où elle ne l'est pas (2). Ce dernier est reproduit en tableau 4. En dehors d'un EME résistant aux paliers 1 et 2, l'intubation est recommandée dans le cadre d'une détresse respiratoire ou d'un état neurologique ne permettant pas de protéger les voies aériennes (2). On observe que la particularité d'une prise en charge préhospitalière est prise en compte, à savoir la sécurisation du transport.

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

Tableau 4 : Synthèse des indications d'intubation et de ventilation mécanique au cours de la prise en charge d'un état de mal épileptique. *Extrait des recommandations de 2018 sur l'état de mal épileptique (2).*

Abréviations : EMETCG, état de mal épileptique tonico-clonique généralisé ; TCG, tonico-clonique généralisé.

1.3.2 Facteurs prédictifs de mauvaise tolérance neurologique et respiratoire

L'étiologie de l'EME définit en grande partie le pronostic du patient (12). D'après les RFE de 2018, il existe un accord fort quant au fait que le recours à une intubation soit associée à l'étiologie de l'EME (2). Par exemple, les traumatismes crâniens avec signes d'hypertension intracrânienne justifient de recourir rapidement à une intubation (39).

De nombreuses pathologies neurologiques aiguës peuvent être associées une détresse respiratoire, en particulier les accidents vasculaires cérébraux (40), les traumatismes crâniens (41) ou encore les infections du système nerveux central (42). Certaines pathologies neurologiques chroniques comme la maladie de Parkinson ou les déficits neurologiques séquellaires d'un accident vasculaire cérébral peuvent favoriser la survenue d'une détresse respiratoire aiguë (43).

Indépendamment de l'étiologie, les traitements de l'EME sont connus pour être dépresseurs respiratoires et neurologiques (44). Les effets indésirables des

benzodiazépines, notamment en cas de surdosage, et les facteurs de risque de mauvaise tolérance, comme l'âge ou l'existence de pathologies respiratoires sous-jacentes ont été largement étudiés (45,46). Ces différentes études montrent un surrisque de détresse respiratoire et neurologique en cas de surdosage en benzodiazépines chez les personnes âgées et les insuffisants respiratoires chroniques (45,46).

L'étude multicentrique prospective ESSET semblait montrer que le taux d'intubation à 60 minutes de l'injection du palier 2 (AED) augmente avec l'âge (33). Par ailleurs, cette étude rapporte plus de détresses respiratoires après l'administration d'un palier 2 (AED) chez les adultes de moins de 65 ans (33). L'âge des patients pourrait donc être un facteur de mauvaise tolérance neurologique et respiratoire.

La prise en charge de l'EME est majoritairement préhospitalière. Les premiers secours peuvent être confrontés à une défaillance respiratoire et neurologique, favorisée par l'activité épileptique, et parfois par les traitements de l'EME. La sécurisation du transport du patient est un élément à considérer dans l'indication d'une intubation.

1.3.3 Hypothèse de travail et objectifs

Nous avons décidé d'étudier les états de mal épileptiques tonico-cloniques généralisés pris en charge en préhospitalier. Nos objectifs de travail sont les suivants :

Objectif principal : Décrire la prise en charge préhospitalière par le SAMU 59 des patients en EMEGTC admis ensuite aux urgences ou à l'unité d'accueil et de déchocage médical (UADM) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille.

Objectif secondaire : Identifier des facteurs prédictifs de mauvaise tolérance respiratoire et/ou neurologique au cours de la prise en charge extrahospitalière des EMEGTC.

Notre hypothèse de travail est qu'il existe des facteurs prédictifs, identifiables en préhospitalier, de recours à une intubation sur mauvaise tolérance neurologique et respiratoire au cours de la prise en charge de l'EMEGTC.

Afin de tester notre hypothèse, nous avons réalisé une étude rétrospective au sein du Service d'Accueil d'Urgence et de l'UADM (service de médecine intensive-réanimation) du CHU de Lille après une prise en charge par une équipe médicalisée du SAMU 59. Ce travail est reproduit sous forme d'article dans le chapitre suivant.

2 Article

2.1 Résumé

Objectifs. Décrire la prise en charge préhospitalière des états de mal épileptiques tonico-cloniques généralisés (EMETCG) par le SAMU 59 et identifier des facteurs prédictifs de mauvaise tolérance respiratoire et neurologique durant les EMETCG.

Méthode. Nous avons réalisé une étude rétrospective aux urgences et au déchocage du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille de janvier 2013 à novembre 2019. Les patients inclus présentaient un EMETCG et avaient été pris en charge en préhospitalier par une équipe médicalisée.

Résultats. Parmi les 195 patients (âge médian 56 ans (intervalle interquartile 44-69) ; 126 (65%) hommes ; 114 (58%) antécédent d'épilepsie ; 47 (24%) fumeurs), 182 (93%) ont bénéficié d'une thérapie de première ligne par benzodiazépine et 73 (37%) ont reçu un antiépileptique de longue durée d'action. 77 (39%) patients ont bénéficié d'une intubation sur détresse respiratoire ou neurologique. Un antécédent de tabagisme actif (odds ratio (OR) 2,98 ; intervalle de confiance à 95% (IC) 1,38-6,42 ; p=0,005) et un EMETCG intermittent (OR 2,63 ; IC 95% 1,34-5,19 ; p=0,005) sont associés à un surrisque de présenter une détresse neurologique ou respiratoire nécessitant une intubation. Une diminution de ce risque était observée chez les patients présentant un EMETCG en lien avec une lésion neurologique connue et stable (OR 0,26 ; IC 95% 0,13-0,52 ; p<0,001).

Conclusion. La prise en charge des EMETCG par le SAMU 59 est comparable à celle décrite dans la littérature. Un antécédent de tabagisme actif et un EMETCG intermittent sont associés au risque de détresse neurologique ou respiratoire nécessitant une intubation, contrairement aux EMETCG secondaires à une lésion

neurologique connue et stable. D'autres travaux sont nécessaires pour guider les protocoles de prise en charge préhospitalière.

2.2 Introduction

L'état de mal épileptique (EME) est une urgence diagnostique et thérapeutique (1). Sa forme la plus grave est l'état de mal épileptique tonico-clonique généralisé (EMETCG) associé à une morbi-mortalité importante (42). « L'EMETCG est défini de façon opérationnelle par une crise généralisée dont les manifestations motrices se prolongent au-delà de cinq minutes ou par des crises (≤ 2) qui se répètent à des intervalles brefs sans reprise de conscience inter-critique (non-réponse à des ordres simples) » (3). Sa prévalence est estimée de 6 à 7/100 000 habitants (4,5) et augmente avec l'âge (6–8).

Sa prise en charge a fait l'objet de recommandations formalisées d'experts en 2018 (RFE) qui définissent un traitement en 3 étapes (3). Ce traitement comprend une injection de 1 mg de clonazépam, qui doit être répétée après 5 minutes en cas de persistance des convulsions. La deuxième étape est l'administration d'un antiépileptique de longue durée (AED) d'action. Une sédation précédée d'une intubation avec induction séquence rapide pourrait être justifiée en cas de persistance des convulsions 30 minutes après l'administration d'un AED. Cependant un non-respect des recommandations est retrouvé dans 10,7 à 66,1% des cas avec un impact pronostique mal défini (9).

La prise en charge d'un patient en EME nécessite également de prendre en compte les facteurs systémiques d'agression cérébrale (ACSOS) (10). La correction

de ses facteurs prend une part importante dans le traitement et le pronostic des EME (10). Une détresse respiratoire et neurologique est une conséquence fréquente des EME (11). L'intubation est alors un moyen de lutter contre l'hypoxémie et l'hypercapnie (12). Une intubation tardive est associée à une augmentation de la mortalité (13). Il est donc nécessaire de pouvoir reconnaître les situations à risque d'intubation (14). La iatrogénie des traitements antiépileptiques a déjà été étudiée, en particulier pour les benzodiazépines (15) et les AED (16,17). L'âge est associé à une augmentation du risque d'intubation, de même qu'une étiologie aiguë à l'EMETCG (13). L'intubation peut aussi être nécessaire pour mettre en condition le patient durant son transport (3). Cette indication est mal appréhendée mais possiblement fréquente car 64% des EME se produisent en préhospitalier (5).

Identifier précocement les patients à risque de détresse respiratoire ou neurologique pourrait permettre d'adapter la prise en charge et d'éviter une éventuelle intubation. Nous faisons l'hypothèse que certains patients présentent des caractéristiques liées à leurs antécédents ou à leur EMETCG prédictives d'un risque d'intubation sur défaillance neurologique ou respiratoire. Nous avons ainsi réalisé une étude sur la prise en charge préhospitalière des EMETCG avec pour objectifs de définir la prise en charge et d'identifier d'éventuels facteurs prédictifs d'intubation sur défaillance neurologique ou respiratoire.

2.3 Méthode

Patients. Entre janvier 2013 et novembre 2019, nous avons identifié de manière rétrospective les patients âgés de plus de 18 ans avec un diagnostic d'EME et admis aux urgences ou à l'unité d'accueil et de déchocage médical (UADM) du CHU de Lille. Nous avons confirmé la réalité du diagnostic d'EMETCG et le recours à une équipe médicalisée préhospitalière par analyse du dossier médical des patients.

Critères d'inclusion et d'exclusion. Les patients sélectionnés devaient avoir eu un EMETCG préhospitalier défini comme une crise convulsive généralisée de plus de 5 minutes ou au moins deux crises consécutives sans retour à un état de vigilance normal (3). De plus, ils devaient avoir bénéficié de l'intervention d'une équipe médicalisée préhospitalière (équipe SMUR). Les critères d'exclusion étaient les suivants : les embolies gazeuses, les états moribonds, les états de mal myocloniques, les crises psychogènes non épileptiques, les états de mal post-anoxiques, les transferts intra- ou inter-hospitaliers. Les patients ou leurs proches refusant l'inclusion dans cette cohorte étaient exclus.

Objectifs. L'objectif principal de l'étude était de décrire la prise en charge préhospitalière des EMETCG par le SAMU 59. L'objectif secondaire était d'identifier des facteurs prédictifs de mauvaise tolérance respiratoire et neurologique au cours des EMETCG préhospitaliers.

Variables recueillies. Nous avons étudié les caractéristiques démographiques, les antécédents médicaux, les antécédents épileptiques des patients ainsi que les caractéristiques de l'état de mal épileptique actuel. La définition de l'EME permettait de définir les EME continus (convulsions initiales d'une durée supérieure à 5 minutes)

et les EME intermittents (au moins 2 crises sans retour à l'état de conscience). Les traitements administrés dans le cadre des recommandations ont été recueillis (3) : les benzodiazépines (clonazépam IV ou midazolam IM) et les antiépileptiques de longue durée d'action (fos/phénytoïne, lévétiracétam, valproate de sodium ou phénobarbital). En cas de posologie inadaptée pour l'antiépileptique de seconde ligne celui-ci est considéré comme un « autre traitement ». La raison pour laquelle les patients ont été intubés a été classée en deux groupes : intubation pour convulsion persistante (EME réfractaire ou non) ou intubation en raison d'une détresse respiratoire ou neurologique.

Les étiologies des EME ont été décrites selon la classification proposée par la ligue internationale contre l'épilepsie (1) : aiguë (accident vasculaire cérébral (AVC), intoxication, encéphalite), en lien avec une lésion neurologique stable (post-AVC, post-traumatique), progressive (tumeur cérébrale, démence) et inconnue.

Nous avons défini des groupes d'étiologies :

- Vasculaire : EME lié à la phase aiguë d'un AVC ischémique ou hémorragique, à une thrombose veineuse cérébrale ou à un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible.

- Toxique : EME lié à une perturbation métabolique, à une consommation d'alcool, à une prise de drogue ou à un sevrage.

- Inflammatoire : EME lié à une tumeur cérébrale, à une infection du système nerveux central ou à un coup de chaleur.

Analyse statistique. Les variables catégorielles étaient exprimées en nombre et en pourcentage, et étaient comparées en utilisant un test du Chi² (ou test de Fisher exact, le cas échéant). La normalité des variables était définie par l'utilisation d'un test de Shapiro-Wilk. Les variables continues étaient exprimées en moyenne (déviations standard) ou médiane (intervalle interquartile) et étaient comparées en utilisant un test t de Student ou un test de Welch (selon l'hypothèse d'égalité des variances) (ou un test de Wilcoxon, le cas échéant).

Une analyse multivariée était réalisée pour définir la variable intubation sur défaillance respiratoire ou neurologique. Les patients pour lesquels une limitation thérapeutique sur l'intubation (réflexion sur le niveau d'engagement) était d'emblée posée n'étaient pas inclus dans l'analyse. Les variables candidates étaient définies ainsi : pertinence clinique et/ou p inférieur à 0,10 en analyse bivariée. Aucune variable n'a été forcée dans le modèle. La colinéarité a été recherchée par la méthode VIF (*Variance Inflation Factor*) avec un cut-off à 4. Une approche en pas descendant a été réalisée, basée sur la valeur de l'AIC (*Akaike's Information Criteria*). La pertinence du modèle a été évaluée par le R² de Nagelkerke.

Tous les tests étaient bilatéraux avec un seuil de significativité défini par un p inférieur à 0,05. L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel R studio, version 1.4.1717, basé sur le langage R, version 4.1.1 (18).

2.4 Résultats

Définition de la population. De janvier 2013 à novembre 2019, 649 patients de l'UADM et 543 patients des urgences ont été étudiés pour définir leur éligibilité. Parmi ces patients, 293 ont été admis pour un EMETCG et 195 patients majeurs ont un diagnostic d'EMETCG confirmé avec une prise en charge préhospitalière par une équipe médicalisée (figure 1).

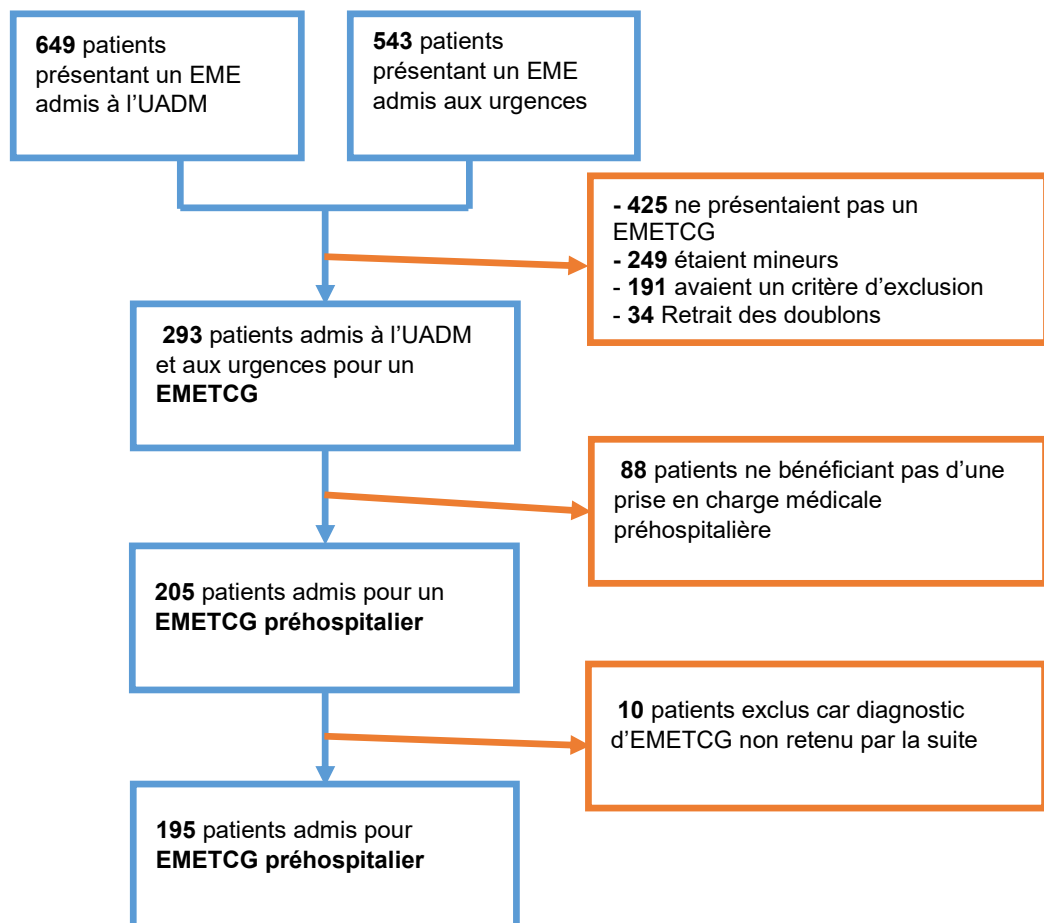


Figure 4 : Diagramme de flux.

Abréviations : EME : état de mal épileptique ; EMETCG : état de mal épileptique tonico-clonique généralisé ; UADM : unité d'accueil et de déchocage médical

L'âge médian des patients admis était de 56 ans (intervalle interquartile 44-69), 126 (65%) étaient des hommes. 63 (32%) d'entre eux présentaient un éthyisme chronique et 47 (24%) étaient fumeurs. Parmi eux, 114 (58%) présentaient une épilepsie connue et 114 (58%) avaient un antécédent de lésion cérébrale. Concernant les caractéristiques des EME, 52 (27%) EME étaient secondairement généralisés, 93 (48%) EME étaient intermittents et 37 (19%) patients présentaient des signes neurologiques focaux.

Prise en charge préhospitalière. La prise en charge préhospitalière comprenait pour 182 (93%) patients une injection de benzodiazépine en première ligne. Par la suite, 73 (37%) patients ont reçu un antiépileptique de longue durée d'action à posologie recommandée. Au cours des prises en charge préhospitalières, 119 (61%) patients ont été intubés dont 77 (39%) en raison d'une détresse respiratoire ou neurologique et 30 (15%) en raison d'un EME réfractaire. Dans cette étude, la détresse respiratoire ou neurologique est la principale cause d'intubation (65%). Le tableau 1 illustre la prise en charge thérapeutique préhospitalière.

Les étiologies des EME selon la classification de la ligue internationale contre l'épilepsie comptaient 50 (26%) patients avec des causes aiguës, 112 (57%) patients avec un EME en lien avec une lésion neurologique stable, 22 (11%) causes progressives et 11 (6%) causes inconnues. Les principales étiologies étaient vasculaires 18 (9%), toxiques 21 (11%) et inflammatoires 24 (12%).

Caractéristiques de la prise en charge	
Traitements	Population totale N = 195
1ère injection de benzodiazépine	182 (93)
2ème injection de benzodiazépine	109 (56)
Antiépileptique de longue durée d'action à posologie recommandée	73 (37)
Intubation toutes causes	119 (61)
Intubation en raison d'un EME réfractaire	30 (15)
Intubation en raison de convulsion (non EME réfractaire)	12 (6)
Intubation en raison d'une détresse respiratoire ou neurologique	77 (39)
Limitation thérapeutique sur l'intubation	14 (7)

Tableau 1 : Caractéristiques de la prise en charge préhospitalière et à l'admission.

Les valeurs sont exprimées en nombre et (pourcentage).

Abréviation : EME : état de mal épileptique.

Facteurs prédictifs d'intubation. Nous avons ensuite réalisé une analyse bivariée pour rechercher des facteurs de risque d'intubation en raison d'une détresse respiratoire ou neurologique. Dans le cadre de l'analyse bivariée, 14 patients (7%) ont été exclu après avoir bénéficié d'une limitation thérapeutique sur l'intubation et la ventilation mécanique. Le tableau 2 reprend l'ensemble des paramètres étudiés. Les patients intubés en raison d'une détresse étaient plus fréquemment fumeurs (36% contre 17% ; $p=0,005$). Les patients non intubés en raison d'une détresse respiratoire ou neurologique présentaient plus fréquemment un antécédent d'épilepsie ($p < 0,001$), d'EME ($p = 0,003$) ou prenaient un traitement antiépileptique à domicile ($p = 0,001$). Les EME se traduisant par des crises intermittentes étaient plus fréquents chez les patients nécessitant une intubation en raison d'une détresse neurologique ou respiratoire (69% contre 41% ; $p<0,001$). Les EME en lien avec une lésion

neurologique stable étaient plus fréquents dans le groupe des patients n'ayant pas été intubés en raison d'une détresse respiratoire ou neurologique (74% contre 38% ; $p < 0,001$).

Caractéristiques	Cohorte	Patients intubés sur détresse respiratoire ou neurologique	Patients non intubés sur détresse respiratoire ou neurologique	p
	n = 181	n = 77 (43%)	n = 104 (57%)	
Population				
Age moyen (en années)	55 (43-67)	58 (46-68)	52 (39-65)	0,057
Sexe masculin	121 (67)	50 (65)	71 (68)	0,638
GOS égal à 5	85 (47)	44 (57)	41 (39)	0,018
Score de Rankin égal à 0 ou 1	93 (51)	48 (62)	45 (43)	0,011
Antécédents				
Ethylisme chronique	62 (34)	33 (43)	29 (28)	0,036
Tabagisme	46 (25)	28 (36)	18 (17)	0,005
Lésion cérébrale	103 (57)	39 (51)	64 (62)	0,144
Troubles cognitifs	67 (37)	30 (39)	37 (36)	0,641
Epilepsie	107 (59)	33 (43)	74 (71)	< 0,001
Etat de mal épileptique	54 (30)	14 (18)	40 (38)	0,003
Traitement antiépileptique	103 (57)	33 (43)	70 (67)	0,001
Traitement par benzodiazépine	68 (38)	23 (30)	45 (43)	0,066
Consommation d'opiacé	14 (8)	6 (8)	8 (8)	0,655*
Symptomatologie de l'état de mal épileptique				
Crises intermittentes	96 (53)	53 (69)	43 (41)	< 0,001
Début partiel	52 (29)	25 (32)	27 (26)	0,339
Signes focaux	37 (20)	18 (23)	19 (18)	0,400
Principales étiologies de l'état de mal épileptique				
Vasculaire	15 (8)	9 (12)	6 (6)	0,153
Toxique	21 (12)	15 (19)	6 (6)	0,004
Inflammatoire (dont tumeurs cérébrales)	22 (12)	10 (13)	12 (12)	0,768
Classification selon l'ILAE (1)				
Aiguë	45 (25)	29 (38)	16 (15)	< 0,001
Inconnue	10 (6)	8 (10)	2 (2)	0,019*
Progressive	20 (11)	11 (14)	9 (9)	0,232
En lien avec une lésion neurologique stable	106 (59)	29 (38)	77 (74)	< 0,001

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et de l'état de mal épileptique.

14 patients ont été exclus de la population étudiée car limités sur l'intubation.

GOS : 1=Décès ; 2= Etat végétatif persistant ; 3=Handicap sévère ; 4=Handicap modéré ; 5=Bonne récupération. Score de Rankin : 0=Aucun symptôme ; 1=Aucune incapacité significative en dépit des symptômes ; 2=Handicap léger ; 3=Handicap modéré ; 4=Handicap modérément sévère ; 5=Handicap sévère. Les variables continues sont exprimées en médiane (intervalle interquartile) et comparées par un test t de Student (ou de Welch, ou de Wilcoxon, le cas échéant). Les variables catégorielles sont exprimées en nombre (pourcentage) et comparées à l'aide d'un test du Chi² ou d'un test de Fischer exact spécifié par un * à la suite de la valeur p. Abréviations : GOS : Glasgow Outcome Scale ; ILAE : international league against epilepsy

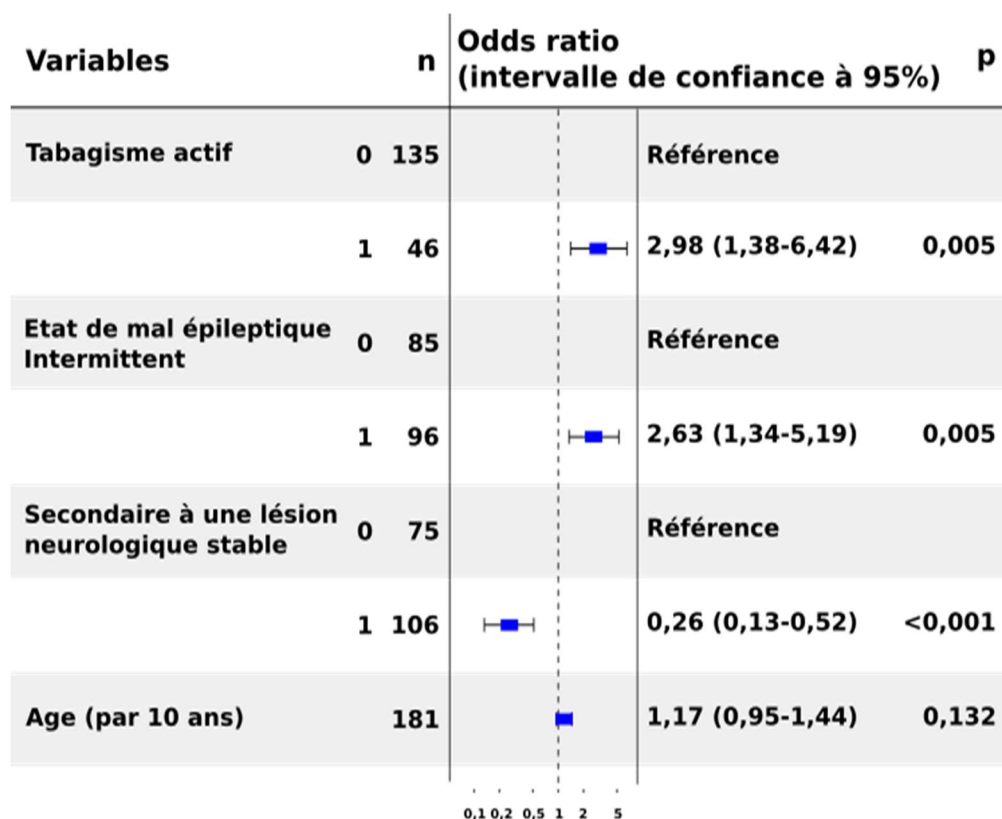


Figure 2 : Analyse multivariée pour définir les variables associées au risque de défaillance respiratoire ou neurologique nécessitant une intubation au cours de la prise en charge initiale d'un état de mal épileptique convulsivant généralisé.

A noter que 14 patients ont été retirés de l'analyse car une réflexion sur le niveau d'engagement a été effectuée dès le début de la prise en charge avec une limitation sur l'intubation. Les variables retirées pour colinéarité étaient : Glasgow outcome scale avant l'état de mal épileptique à 5, traitement à domicile comportant un anti-épileptique. Les variables exclues par l'approche en pas descendant étaient : étiologie aiguë (selon la ligue internationale contre l'épilepsie (1)), alcoolisme chronique, traitement habituel comportant une benzodiazépine, antécédent d'épilepsie, groupe d'étiologie «toxique», antécédent d'état de mal épileptique, étiologie inconnue, score de Rankin modifié avant l'état de mal épileptique à 0 ou 1. Le R^2 de Nagelkerke était de **0,278**.

En analyse multivariée, les patients présentant un antécédent de tabagisme actif (odds ratio (OR) 2,98 ; intervalle de confiance à 95% (IC) 1,38-6,42 ; $p=0,005$) et un EME intermittent (OR 2,63 ; IC 95% 1,34-5,19 ; $p=0,005$) étaient de manière indépendante plus à risque de défaillances neurologique et respiratoire nécessitant une intubation. A l'opposé, les EME en lien avec une lésion neurologique stable étaient associés à une diminution du risque d'intubation en raison d'une détresse respiratoire ou neurologique (OR 0,26 ; IC 95% 0,13-0,52 ; $p<0,001$).

2.5 Discussion

Dans cette étude monocentrique, rétrospective, réalisée au CHU de Lille, l'étude des pratiques retrouvait l'administration d'une benzodiazépine en première intention dans 93 % des cas. 38% des patients ont bénéficié de l'administration d'un palier 2 recommandé et à dose adaptée. Le taux d'intubation toutes causes était de 61%. Dans notre cohorte, la principale cause d'intubation était la détresse neurologique et respiratoire qui représentait 65% des intubations. Nous avons montré une majoration du risque d'intubation pour mauvaise tolérance neurologique et respiratoire lors d'EMETCG se présentant sous forme de crises intermittentes et en cas de tabagisme actif. Il s'agit de deux facteurs prédictifs indépendants. Les EMETCG en lien avec une lésion neurologique stable présentaient un risque plus faible d'intubation.

En comparaison avec une cohorte récente décrite dans la littérature, l'administration de benzodiazépine en première intention était similaire (93% contre 86%) (19). Une autre, réalisée en 2012, retrouvait l'utilisation de benzodiazépine en première ligne dans 74,7% (contre 93%) des cas et une réinjection dans 33,3% des cas (contre 56% dans notre étude) (20). La proportion de patients ayant bénéficié d'un palier 2 à la posologie recommandée est supérieure (37% dans notre étude contre 17%) (20).

Le nombre d'intubation toutes causes dans cette étude est supérieur à celui présenté dans l'étude prospective SamuKeppra réalisée en multicentrique par les SAMU français (61% contre 14-18%) (21). Cependant la comparaison est rendue difficile par inclusion dans l'étude SamuKeppra, d'EME partiels et généralisés. Une autre étude monocentrique prospective française, s'intéressant uniquement aux

EMETCG, retrouvait un taux d'intubation préhospitalière de 29% mais sans inclure les intubations à l'admission à l'hôpital (5).

Il s'agit à notre connaissance de la première étude démontrant au cours des EME l'existence d'arguments cliniques prédictifs d'intubation en raison d'une détresse neurologique ou respiratoire.

La symptomatologie des EME intermittents implique une succession de phases tonico-cloniques et de phases post-critiques. Les phases post-critiques entraînent une hypotonie, un coma et la reprise d'une ventilation ample qui peuvent favoriser une inhalation (22). De plus, les convulsions sont à l'origine d'une inefficacité des muscles respiratoires et d'un œdème aigu pulmonaire (OAP) neurogénique (23). L'association de ces trois complications pourraient entraîner une majoration des détresses respiratoires et des intubations associées. Par ailleurs, la discontinuité des crises pourrait mener à une incertitude diagnostique, liée aux contraintes de l'environnement lors d'une intervention préhospitalière (comme le manque de luminosité, le bruit, les difficultés d'accès autour du patient). Cette incertitude pourrait être à l'origine d'un retard diagnostique et thérapeutique entraînant un retard à l'administration de benzodiazépine majorant ainsi la détresse respiratoire (24).

Le tabagisme chronique est à l'origine d'une inflammation bronchique et d'une obstruction bronchique (25). Ces phénomènes s'expliquent par la perte de la force élastique et par le caractère pro-inflammatoire des composants de la fumée (25). Il est possible que les mécanismes de détresse respiratoire lors d'un EMETCG, exposés précédemment (travail ventilatoire inefficace, OAP neurogénique, inhalation), soient potentialisés par les lésions liées au tabagisme.

Dans le cas des étiologies secondaires à une lésion neurologique stable, l'absence de lésion aiguë aggravant la détresse neurologique pourrait expliquer que ces étiologies soient un facteur protecteur d'intubation. Ainsi les étiologies aiguës, en opposition aux étiologies sur lésion stable connue, sont associées à un surrisque d'intubation en raison d'une détresse neurologique ou respiratoire. Certaines étiologies aiguës d'EMETCG entraînent une altération de la vigilance et/ou une détresse respiratoire (42). Les pathologies vasculaires cérébrales aiguës, les traumatismes cérébraux ou les causes toxiques sont des causes fréquentes d'EMETCG (3) et entraînent à leur phase aiguë une détresse respiratoire et neurologique (26,27). Par ailleurs, les lésions stables avec épilepsie connue sont associées à la prise chronique de traitements antiépileptiques (AED et benzodiazépines). L'étiologie d'EME la plus fréquente chez les patients présentant une épilepsie connue est l'inobservance thérapeutique avec un sevrage en AED ou en benzodiazépine (28). Un phénomène de tolérance aux molécules antiépileptiques a été démontré, avec une diminution de l'efficacité des traitements de fond (29). Ce phénomène de tolérance pourrait expliquer qu'une épilepsie connue soit un facteur protecteur d'intubation sur détresse neurologique ou respiratoire lors de l'administration des thérapeutiques de palier 1 et 2 de l'EME.

Les forces de notre étude sont de s'intéresser à une évaluation des pratiques professionnelles et de chercher à identifier une population à risque d'intubation pouvant bénéficier d'une intervention plus précoce avec médicalisation impérative. Le screening des patients a été large en prenant en compte les spécificités du CHU de Lille avec deux portes d'entrée de l'état de mal épileptique : les urgences médicales et le déchoquage médical. Il y a peu de données manquantes.

Notre étude présente des faiblesses. Premièrement, il s'agit d'une étude monocentrique. Il existe un biais de recrutement avec un effet centre qui tend à rassembler vers le CHU les patients les plus graves et ceux suivis pour une épilepsie complexe. Deuxièmement, le caractère rétrospectif complique le recueil des données des interventions préhospitalières qui a été réalisé sur base du dossier médical des urgences et du déchocage médical. Il est possible que les informations ne soient pas complètes. De plus, l'absence fréquente de témoin initial rend difficile l'analyse de la sémiologie épileptique initiale et la réponse, notamment en termes de durée de crise, aux différentes thérapeutiques est rarement rapportée par les comptes rendus SMUR. Le nouveau système de dossier informatisé mis en place au SAMU 59 pourrait permettre, en cas d'études ultérieures, une meilleure récupération de l'ensemble de ces données. Enfin, les conditions d'intervention des équipes SMUR sont difficiles à appréhender a posteriori. Il paraît cependant inévitable qu'elles contribuent à une indication d'intubation pour sécuriser le transport du patient (3).

Ces résultats permettent d'identifier une population à risque d'intubation sur défaillance neurologique ou respiratoire. Les facteurs mis en évidence ont l'avantage d'être identifiables en préhospitalier. De nombreux protocoles sont mis en place, en particulier dans le cadre de l'urgence neurologique (AVC et EME, par exemple). Ces résultats pourraient permettre d'alerter sur le risque d'intubation et d'imposer le recours à une équipe préhospitalière médicalisée et non à l'envoi d'une équipe de secouristes (pompiers, ambulanciers privés).

A la suite de ce travail, il semble intéressant de valider ces résultats sur une cohorte indépendante. Il est nécessaire de réaliser des études de pratique pour personnaliser les protocoles de prise en charge de l'état de mal épileptique. Ce travail

met aussi en évidence la nécessité d'une transmission optimisée des données recueillies sur le site de l'EME : condition de prise en charge, type et durée de crise, tolérance neurologique et respiratoire, minutage et description de la prise en charge thérapeutique ainsi que l'éventuelle indication de l'intubation. Les médecins intervenant sur la prise en charge initiale des EME doivent être sensibilisés aux éléments clés de la prise en charge d'un EME. Une des premières réponses à ces nécessités est la mise en place par le SAMU 59 du dossier médical informatisé, récemment développé, qui optimise le recueil, la transmission et la récupération d'informations préhospitalières.

Pour conclure, l'EMETCG est une pathologie fréquemment rencontrée en préhospitalier avec un algorithme thérapeutique défini et basé sur la temporalité des convulsions. L'adhésion aux recommandations thérapeutiques est variable et devrait être davantage étudiée. L'intubation pour sédation des patients est un élément de l'arsenal thérapeutique antiépileptique mais peut aussi être nécessaire du fait d'une défaillance neurologique ou respiratoire, en particulier chez les patients présentant un tabagisme actif ou un EMETCG de nature intermittente. L'étiologie est essentielle dans le raisonnement de ce risque avec un aspect protecteur d'un EME en lien avec une lésion neurologique connue et stable.

Bibliographie de l'article

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. oct 2015;56(10):1515-23.
2. Racca F, Vianello A, Mongini T, Ruggeri P, Versaci A, Vita GL, et al. Practical approach to respiratory emergencies in neurological diseases. *Neurol Sci*. mars 2020;41(3):497-508.
3. Outin H, Guèye P, Alvarez V, Auvin S, Clair B, Convers P, et al. Prise en charge des états de mal épileptiques en préhospitalier, en structure d'urgence et en réanimation dans les 48 premières heures (à l'exclusion du nouveau-né et du nourrisson). *Méd Intensive Réa* [Internet]. 30 juill 2020 [cité 14 déc 2020]; Disponible sur: <https://revue-mir.srlf.org/index.php/mir/article/view/85>
4. Neligan A, Shorvon SD. Frequency and Prognosis of Convulsive Status Epilepticus of Different Causes: A Systematic Review. *Arch Neurol* [Internet]. 1 août 2010 [cité 29 août 2021];67(8). Disponible sur: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneurol.2010.169>
5. 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.
6. 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.
7. Leitinger M, Trinka E, Zimmermann G, Granbichler CA, Kobulashvili T, Siebert U. Epidemiology of status epilepticus in adults: Apples, pears, and oranges — A critical review. *Epilepsy & Behavior*. févr 2020;103:106720.
8. Pichler M, Hocker S. Management of status epilepticus. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 15 déc 2020]. p. 131-51. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978044463600300009X>
9. Uppal P, Cardamone M, Lawson JA. Outcomes of deviation from treatment guidelines in status epilepticus: A systematic review. *Seizure*. mai 2018;58:147-53.
10. Hocker S. Systemic complications of status epilepticus — An update. *Epilepsy & Behavior*. août 2015;49:83-7.
11. Legriel S, Azoulay E, Resche-Rigon M, Lemiale V, Mourvillier B, Kouatchet A, et al. Functional outcome after convulsive status epilepticus: Critical Care Medicine. *Critical Care Medicine*. déc 2010;38(12):2295-303.
12. Roppolo LP, Walters K. Airway Management in Neurological Emergencies. *NCC*. 2004;1(4):405-14.
13. Neurological Emergencies Treatment Trials (NETT) Investigators, Vohra TT, Miller JB, Nicholas KS, Varelas PN, Harsh DM, et al. Endotracheal Intubation in Patients Treated for Prehospital Status Epilepticus. *Neurocrit Care*. août 2015;23(1):33-43.

14. Hawkes MA, Hocker SE. Systemic Complications Following Status Epilepticus. *Curr Neurol Neurosci Rep.* févr 2018;18(2):7.
15. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, et al. Intramuscular versus Intravenous Therapy for Prehospital Status Epilepticus. *N Engl J Med.* 16 févr 2012;366(7):591-600.
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. Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, Elm J, Holsti M, Babcock L, et al. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. *The Lancet.* avr 2020;395(10231):1217-24.
18. R: a language and environment for statistical computing [Internet]. Vienna, Austria: R Found. Stat. Comput; 2019. Disponible sur: <https://www.r-project.org/>
19. Kellinghaus C, Rossetti AO, Trinka E, Lang N, May TW, Unterberger I, et al. Factors predicting cessation of status epilepticus in clinical practice: Data from a prospective observational registry (SENSE). *Ann Neurol.* mars 2019;85(3):421-32.
20. 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.
21. 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. *The Lancet Neurology.* janv 2016;15(1):47-55.
22. Collège des Enseignants de Neurologie. Sémiologie des crises épileptiques. In: Collège des Enseignants de Neurologie [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/fr/premier-cycle/semiologie-analytique/syndrome-myogène-myopathique/syndrome-myogène-myopathique-16>
23. Sutter R, Dittrich T, Semmlack S, Rüegg S, Marsch S, Kaplan PW. Acute Systemic Complications of Convulsive Status Epilepticus—A Systematic Review: *Critical Care Medicine.* janv 2018;46(1):138-45.
24. Alldredge BK, Allen F, Neuhaus JM. A Comparison of Lorazepam, Diazepam, and Placebo for the Treatment of Out-of-Hospital Status Epilepticus. *The New England Journal of Medicine.* 2001;7.
25. Hogg JC, Wright JL, Wiggs BR, Coxson HO, Opazo Saez A, Paré PD. Lung structure and function in cigarette smokers. *Thorax.* mai 1994;49(5):473-8.
26. Kirkman MA, Citerio G, Smith M. The intensive care management of acute ischemic stroke: an overview. *Intensive Care Med.* mai 2014;40(5):640-53.
27. Seder DB, Riker RR, Jagoda A, Smith WS, Weingart SD. Emergency neurological life support: airway, ventilation, and sedation. *Neurocrit Care.* sept 2012;17 Suppl 1:S4-20.
28. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *The Lancet Neurology.* juin 2015;14(6):615-24.

29. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev.* mars 2000;22(2):75-80.

Bibliographie

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. oct 2015;56(10):1515-23.
2. Outin H, Guèye P, Alvarez V, Auvin S, Clair B, Convers P, et al. Prise en charge des états de mal épileptiques en préhospitalier, en structure d'urgence et en réanimation dans les 48 premières heures (à l'exclusion du nouveau-né et du nourrisson). *Méd Intensive Réa* [Internet]. 30 juill 2020 [cité 14 déc 2020]; Disponible sur: <https://revue-mir.srlf.org/index.php/mir/article/view/85>
3. Sutter R, Dittrich T, Semmlack S, Rüegg S, Marsch S, Kaplan PW. Acute Systemic Complications of Convulsive Status Epilepticus—A Systematic Review: *Critical Care Medicine*. janv 2018;46(1):138-45.
4. Bhalla D, Tchalla AE, Mignard C, Marin B, Mignard D, Jallon P, et al. First-ever population-based study on status epilepticus in French Island of La Reunion (France) – Incidence and fatality. *Seizure*. oct 2014;23(9):769-73.
5. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *The Lancet Neurology*. juin 2015;14(6):615-24.
6. Neligan A, Shorvon SD. Frequency and Prognosis of Convulsive Status Epilepticus of Different Causes: A Systematic Review. *Arch Neurol* [Internet]. 1 août 2010 [cité 29 août 2021];67(8). Disponible sur: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneurol.2010.169>
7. 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.
8. Leitinger M, Trinka E, Zimmermann G, Granbichler CA, Kobulashvili T, Siebert U. Epidemiology of status epilepticus in adults: Apples, pears, and oranges — A critical review. *Epilepsy & Behavior*. févr 2020;103:106720.
9. Pichler M, Hocker S. Management of status epilepticus. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 15 déc 2020]. p. 131-51. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978044463600300009X>
10. Alvarez V, Westover MB, Drislane FW, Dworetzky BA, Curley D, Lee JW, et al. Evaluation of a clinical tool for early etiology identification in status epilepticus. *Epilepsia*. déc 2014;55(12):2059-68.
11. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's Time to Revise the Definition of Status Epilepticus. *Epilepsia*. janv 1999;40(1):120-2.
12. 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.
13. Young GB, Jordan KG. Do Nonconvulsive Seizures Damage the Brain?—Yes. *Arch Neurol*. 1 janv 1998;55(1):117.

14. Naylor DE. Trafficking of GABAA Receptors, Loss of Inhibition, and a Mechanism for Pharmacoresistance in Status Epilepticus. *Journal of Neuroscience*. 24 août 2005;25(34):7724-33.
15. Goodkin HP, Sun C, Yeh J-L, Mangan PS, Kapur J. GABA_A Receptor Internalization during Seizures. *Epilepsia*. sept 2007;48(s5):109-13.
16. Naylor DE, Liu H, Niquet J, Wasterlain CG. Rapid surface accumulation of NMDA receptors increases glutamatergic excitation during status epilepticus. *Neurobiology of Disease*. juin 2013;54:225-38.
17. Liu H, Mazarati AM, Katsumori H, Sankar R, Wasterlain CG. Substance P is expressed in hippocampal principal neurons during status epilepticus and plays a critical role in the maintenance of status epilepticus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 27 avr 1999;96(9):5286-91.
18. Lado FA, Moshé SL. How do seizures stop? *Epilepsia*. oct 2008;49(10):1651-64.
19. Walker MC. Pathophysiology of status epilepticus. *Neuroscience Letters*. févr 2018;667:84-91.
20. Miller-Delaney SFC, Das S, Sano T, Jimenez-Mateos EM, Bryan K, Buckley PG, et al. Differential DNA Methylation Patterns Define Status Epilepticus and Epileptic Tolerance. *Journal of Neuroscience*. 1 févr 2012;32(5):1577-88.
21. Wijdicks EF, Hubmayr RD. Acute acid-base disorders associated with status epilepticus. *Mayo Clin Proc*. nov 1994;69(11):1044-6.
22. Legriel S, Azoulay E, Resche-Rigon M, Lemiale V, Mourvillier B, Kouatchet A, et al. Functional outcome after convulsive status epilepticus: *Critical Care Medicine*. déc 2010;38(12):2295-303.
23. Alldredge BK, Allen F, Neuhaus JM. A Comparison of Lorazepam, Diazepam, and Placebo for the Treatment of Out-of-Hospital Status Epilepticus. *The New England Journal of Medicine*. 2001;7.
24. Winocour PH, Waise A, Young G, Moriarty KJ. Severe, self-limiting lactic acidosis and rhabdomyolysis accompanying convulsions. *Postgrad Med J*. mai 1989;65(763):321-2.
25. Aminoff MJ, Simon RP. Status epilepticus. Causes, clinical features and consequences in 98 patients. *Am J Med*. nov 1980;69(5):657-66.
26. Belcour D, Jabot J, Grard B, Roussiaux A, Ferdynus C, Vandroux D, et al. Prevalence and Risk Factors of Stress Cardiomyopathy After Convulsive Status Epilepticus in ICU Patients. *Crit Care Med*. oct 2015;43(10):2164-70.
27. Shimizu M, Kagawa A, Takano T, Masai H, Miwa Y. Neurogenic stunned myocardium associated with status epilepticus and postictal catecholamine surge. *Intern Med*. 2008;47(4):269-73.
28. Vezzani A, Maroso M, Balosso S, Sanchez M-A, Bartfai T. IL-1 receptor/Toll-like receptor signaling in infection, inflammation, stress and neurodegeneration couples hyperexcitability and seizures. *Brain Behav Immun*. oct 2011;25(7):1281-9.

29. 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.
30. Navarro V, Dagron 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. *The Lancet Neurology*. janv 2016;15(1):47-55.
31. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, et al. Intramuscular versus Intravenous Therapy for Prehospital Status Epilepticus. *N Engl J Med*. 16 févr 2012;366(7):591-600.
32. 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.
33. Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, Elm J, Holsti M, Babcock L, et al. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. *The Lancet*. avr 2020;395(10231):1217-24.
34. Trinka E, Höfler J, Leitinger M, Rohracher A, Kalss G, Brigo F. Pharmacologic treatment of status epilepticus. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 3 mars 2016;17(4):513-34.
35. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr*. févr 2016;16(1):48-61.
36. Uppal P, Cardamone M, Lawson JA. Outcomes of deviation from treatment guidelines in status epilepticus: A systematic review. *Seizure*. mai 2018;58:147-53.
37. Neurological Emergencies Treatment Trials (NETT) Investigators, Vohra TT, Miller JB, Nicholas KS, Varelas PN, Harsh DM, et al. Endotracheal Intubation in Patients Treated for Prehospital Status Epilepticus. *Neurocrit Care*. août 2015;23(1):33-43.
38. Roppolo LP, Walters K. Airway Management in Neurological Emergencies. *NCC*. 2004;1(4):405-14.
39. Le Roux P, Menon DK, Citerio G, Vespa P, Bader MK, Brophy GM, et al. Consensus summary statement of the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine. *Neurocrit Care*. déc 2014;21 Suppl 2:S1-26.
40. Kirkman MA, Citerio G, Smith M. The intensive care management of acute ischemic stroke: an overview. *Intensive Care Med*. mai 2014;40(5):640-53.
41. van Wessem KJP, Leenen LPH. Incidence of acute respiratory distress syndrome and associated mortality in a polytrauma population. *Trauma Surg Acute Care Open*. déc 2018;3(1):e000232.

42. Racca F, Vianello A, Mongini T, Ruggeri P, Versaci A, Vita GL, et al. Practical approach to respiratory emergencies in neurological diseases. *Neurol Sci.* mars 2020;41(3):497-508.
43. Torsney K, Forsyth D. Respiratory dysfunction in Parkinson's disease. *J R Coll Physicians Edinb.* 2017;47(1):35-9.
44. Hocker S. Systemic complications of status epilepticus — An update. *Epilepsy & Behavior.* août 2015;49:83-7.
45. Vukcević NP, Ercegović GV, Segrt Z, Djordjević S, Stosić JJ. Benzodiazepine poisoning in elderly. *Vojnosanit Pregl.* mars 2016;73(3):234-8.
46. Wilson KC, Saukkonen JJ. Acute Respiratory Failure from Abused Substances. *J Intensive Care Med.* juill 2004;19(4):183-93.

AUTEUR : Nom : MERCIER

Prénom : Alexandre

Date de soutenance : 6 octobre 2021

Titre de la thèse : Prise en Charge Préhospitalière des Etats de Mal Epileptiques Convulsivants Généralisés et Facteurs Prédicatifs d'Intubation sur Défaillance Respiratoire ou Neurologique

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : *Médecine d'urgence*

DES + spécialité : *DES de médecine d'urgence*

Mots-clés : état de mal épileptique tonico-clonique généralisé, préhospitalier, défaillance neurologique et respiratoire, intubation, étude des pratiques professionnelles

Résumé :

Objectifs. Décrire la prise en charge préhospitalière des états de mal épileptiques tonico-cloniques généralisés (EMETCG) par le SAMU 59 et identifier des facteurs prédictifs de mauvaise tolérance respiratoire et neurologique durant les EMETCG.

Méthode. Nous avons réalisé une étude rétrospective aux urgences et au déchocage du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille de janvier 2013 à novembre 2019. Les patients inclus présentaient un EMETCG et avaient été pris en charge en préhospitalier par une équipe médicalisée.

Résultats. Parmi les 195 patients (âge médian 56 ans (intervalle interquartile 44-69) ; 126 (65%) hommes ; 114 (58%) antécédent d'épilepsie ; 47 (24%) fumeurs), 182 (93%) ont bénéficié d'une thérapie de première ligne par benzodiazépine et 73 (37%) ont reçu un antiépileptique de longue durée d'action. 77 (39%) patients ont bénéficié d'une intubation sur détresse respiratoire ou neurologique. Un antécédent de tabagisme actif (odds ratio (OR) 2,98 ; intervalle de confiance à 95% (IC) 1,38-6,42 ; p=0,005) et un EMETCG intermittent (OR 2,63 ; IC 95% 1,34-5,19 ; p=0,005) sont associés à un surrisque de présenter une détresse neurologique ou respiratoire nécessitant une intubation. Une diminution de ce risque était observée chez les patients présentant un EMETCG en lien avec une lésion neurologique connue et stable (OR 0,26 ; IC 95% 0,13-0,52 ; p<0,001).

Conclusion. La prise en charge des EMETCG par le SAMU 59 est comparable à celle décrite dans la littérature. Un antécédent de tabagisme actif et un EMETCG intermittent sont associés au risque de détresse neurologique ou respiratoire nécessitant une intubation, contrairement aux EMETCG secondaires à une lésion neurologique connue et stable. D'autres travaux sont nécessaires pour guider les protocoles de prise en charge préhospitalière.

Composition du Jury :

Président : Professeur Éric WIEL

Asseseurs : Professeur Philippe DERAMBURE et Docteur Amélie VROMANT

Directeur de thèse : Docteur Romain TORTUYAUX

