

**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**Faculté de Médecine**

ANNÉE 2013

THÈSE N° 3156

**Prise en charge de l'état de mal épileptique de l'adulte en  
pré-hospitalier.  
Etude rétrospective de 2006 à 2013 au SAMU 87 de  
LIMOGES.**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 25 octobre 2013

par

**Carole REIGNER**

née le 15 Février 1984, à SAINT-JUNIEN (87)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

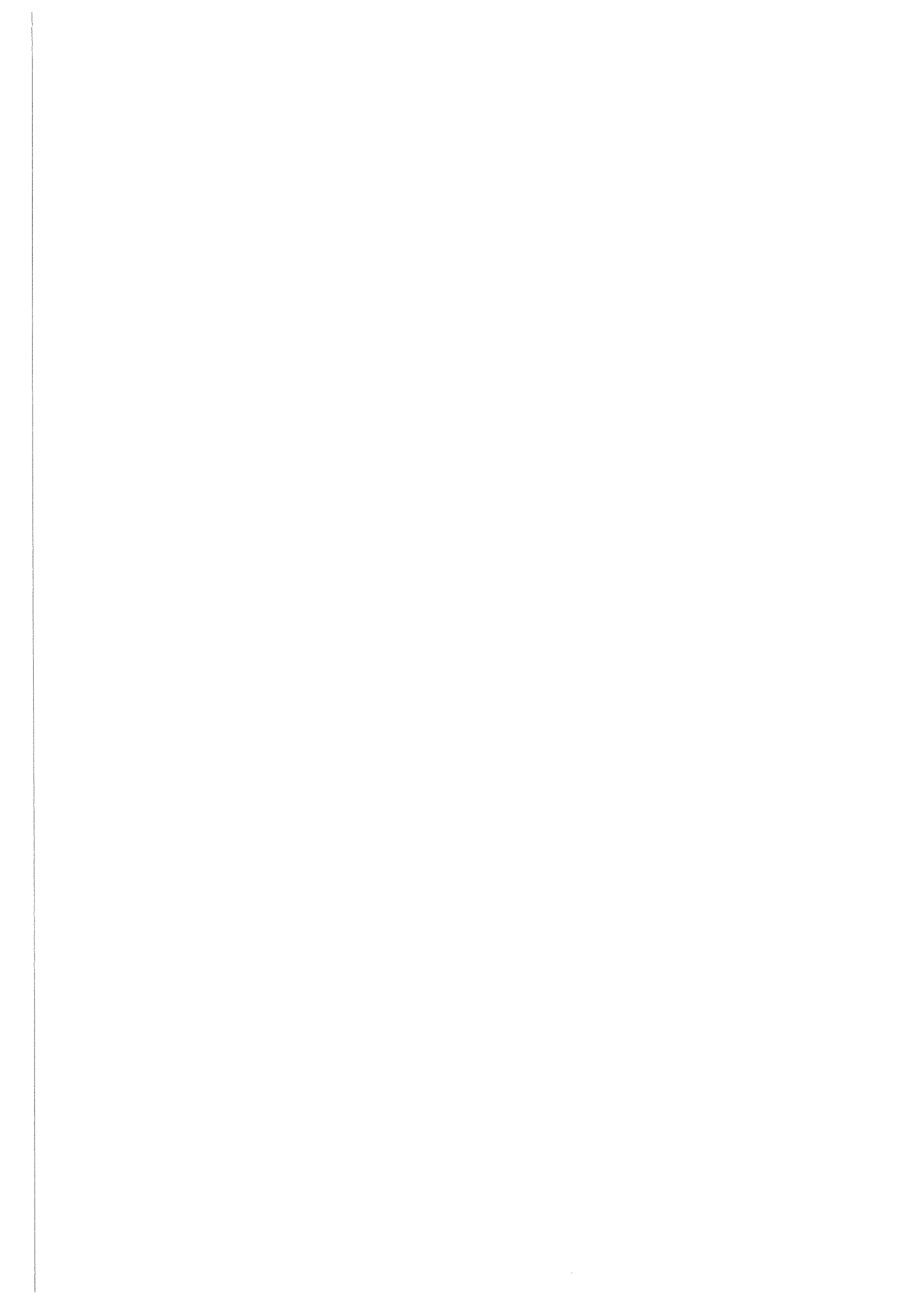
M. le Professeur Denis VALLEIX.....Président

M. le Professeur Laurent MAGY.....Juge

M. le Professeur Philippe BERTIN .....Juge

M. le Docteur Bertrand GODET .....Membre invité

M. le Docteur Dominique CAILLOCE .....Directeur de thèse



## UNIVERSITE DE LIMOGES

### Faculté de Médecine

ANNÉE 2013

THÈSE N°

**Prise en charge de l'état de mal épileptique de l'adulte en  
pré-hospitalier.  
Etude rétrospective de 2006 à 2013 au SAMU 87 de  
LIMOGES.**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 25 octobre 2013

par

**Carole REIGNER**

née le 15 Février 1984, à SAINT-JUNIEN (87)

#### EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Denis VALLEIX.....Président

M. le Professeur Laurent MAGY.....Juge

M. le Professeur Philippe BERTIN .....Juge

M. le Docteur Bertrand GODET .....Membre invité

M. le Docteur Dominique CAILLOCE .....Directeur de thèse

**UNIVERSITE de LIMOGES**  
**FACULTE de MEDECINE**

TITRES des PROFESSEURS et MAITRES de CONFERENCES des UNIVERSITES

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <b>ABOYANS</b> Victor        | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>CARDIOLOGIE                                       |
| <b>ACHARD</b> Jean-Michel    | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>PHYSIOLOGIE                                       |
| <b>ADENIS</b> Jean-Paul      | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>OPHTALMOLOGIE                                     |
| <b>ALAIN</b> Sophie          | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE                           |
| <b>ALDIGIER</b> Jean-Claude  | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>NEPHROLOGIE                                       |
| <b>ARCHAMBEAUD</b> Françoise | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>MEDECINE INTERNE<br>Responsable de service        |
| <b>ARNAUD</b> Jean-Paul      | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE         |
| <b>AUBARD</b> Yves           | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE<br>Responsable de service |
| <b>AUBRY</b> Karine          | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>O.R.L.  |

|                              |  |
|------------------------------|--|
| <b>BEDANE</b> Christophe     | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE<br>Responsable de service                    |
| <b>BERTIN</b> Philippe       | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>THERAPEUTIQUE<br>Responsable de service de RHUMATOLOGIE                |
| <b>BESSEDE</b> Jean-Pierre   | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>O.R.L.<br>Responsable de service                                       |
| <b>BONNAUD</b> François      | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>PNEUMOLOGIE<br>Doyen Honoraire   |
| <b>BORDESSOULE</b> Dominique | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>HEMATOLOGIE<br>Responsable de service d'HEMATOLOGIE CLINIQUE et THERAF |
| <b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE                              |
| <b>CLAVERE</b> Pierre        | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>RADIOTHERAPIE<br>Responsable de service                                |
| <b>CLEMENT</b> Jean-Pierre   | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>PSYCHIATRIE d'ADULTES<br>Responsable de service                        |
| <b>COGNE</b> Michel          | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>IMMUNOLOGIE<br>Responsable de service                                  |
| <b>COLOMBEAU</b> Pierre      | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>UROLOGIE   |

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| <b>CORNU</b> Elisabeth        | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE                         |
| <b>COURATIER</b> Philippe     | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>NEUROLOGIE<br>Responsable de service                             |
| <b>DANTOINE</b> Thierry       | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>GERATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT<br>Responsable de service |
| <b>DARDE</b> Marie-Laure      | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE<br>Responsable de service             |
| <b>DAVIET</b> Jean-Christophe | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION                             |
| <b>DESCAZEAUD</b> Aurélien    | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>UROLOGIE   |
| <b>DESSPORT</b> Jean-Claude   | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>NUTRITION  |
| <b>DRUET-CABANAC</b> Michel   | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>MEDECINE et SANTE au TRVAIL<br>Responsable de service            |
| <b>DUMAS</b> Jean-Philippe    | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>UROLOGIE<br>Responsable de service                               |
| <b>ESSIG</b> Marie            | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>NEPHROLOGIE<br>Responsable de service                            |
| <b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure    | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>MEDECINE INTERNE<br>Responsable de service                       |

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| <b>FEISS</b> Pierre                | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION   |
| <b>FEUILLARD</b> Jean              | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>HEMATOLOGIE<br>Responsable de service du Laboratoire d'HEMATOLOGIE              |
| <b>FOURCADE</b> Laurent            | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>CHIRURGIE INFANTILE<br>Responsable de service                                   |
| <b>FUNALOT</b> Benoît              | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE   |
| <b>GAINANT</b> Alain               | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>CHIRURGIE DIGESTIVE   |
| <b>GUIGONIS</b> Vincent            | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>PEDIATRIE   |
| <b>JACCARD</b> Arnaud              | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>HEMATOLOGIE   |
| <b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>IMMUNOLOGIE   |
| <b>LABROUSSE</b> François          | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES<br>Responsable de service                   |
| <b>LACROIX</b> Philippe            | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>MEDECINE VASCULAIRE   |
| <b>LASKAR</b> Marc                 | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE<br>Responsable de service<br>Assesseur |

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne   | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>PEDIATRIE<br>Responsable de service                           |
| <b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>HEPATOLOGIE   |
| <b>MABIT</b> Christian          | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>ANATOMIE<br>Responsable de service d'ORTHOPEDIE-TRAUMATOLOGIE |
| <b>MAGY</b> Laurent             | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>NEUROLOGIE  |
| <b>MARQUET</b> Pierre           | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE<br>Responsable de service          |
| <b>MATHONNET</b> Muriel         | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>CHIRURGIE DIGESTIVE   |
| <b>MELLONI</b> Boris            | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>PNEUMOLOGIE<br>Responsable de service                         |
| <b>MERLE</b> Louis              | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>PHARMACOLOGIE CLINIQUE  |
| <b>MONTEIL</b> Jacques          | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE<br>Responsable de service   |
| <b>MOREAU</b> Jean-Jacques      | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>NEUROCHIRURGIE<br>Responsable de service<br>Assesseur         |
| <b>MOULIES</b> Dominique        | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>CHIRURGIE INFANTILE   |



|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| <b>MOUNAYER</b> Charbel              | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE  |
| <b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie       | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>ANESTHESIOLOGIE-RENIMATION<br>Responsable de service   |
| <b>PARAF</b> François                | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE<br>Responsable de service                                   |
| <b>PLOY</b> Marie-Cécile             | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE<br>Responsable de service  |
| <b>PREUX</b> Pierre-Marie            | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION<br>Responsable de service du SIME<br>Assesseur |
| <b>ROBERT</b> Pierre-Yves            | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>OPHTALMOLOGIE<br>Responsable de service  |
| <b>SALLE</b> Jean-Yves               | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION<br>Responsable de service                                   |
| <b>SAUTEREAU</b> Denis               | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>GASTRO-ENTEROLOGIE; HEPATOLOGIE<br>Responsable de service  |
| <b>STURTZ</b> Franck                 | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE<br>Responsable de service                                      |
| <b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES   |

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| <b>TREVES</b> Richard         | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>RHUMATOLOGIE   |
| <b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>CANCEROLOGIE<br>Responsable de service   |
| <b>VALLAT</b> Jean-Michel     | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>NEUROLOGIE   |
| <b>VALLEIX</b> Denis          | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>ANATOMIE<br>Responsable de service de CHIRURGIE DIGESTIVE et<br>ENDOCRINIENNE<br>Doyen |
| <b>VERGNENEGRE</b> Alain      | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION                                      |
| <b>VERGNE-SALLE</b> Pascale   | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>THERAPEUTIQUE  |
| <b>VIDAL</b> Elisabeth        | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>MEDECINE INTERNE   |
| <b>VIGNON</b> Philippe        | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>REANIMATION<br>Responsable de service  |
| <b>VINCENT</b> François       | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>PHYSIOLOGIE  |
| <b>VIROT</b> Patrice          | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>CARDIOLOGIE<br>Responsable de service  |
| <b>WEINBRECK</b> Pierre       | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>MALADIES INFECTIEUSES<br>Responsable de service  |

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| <b>YARDIN</b> Catherine          | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier<br>CYTOLOGIE et HISTOLOGIE<br>Responsable de service |
| <b>BUCHON</b> Daniel             | Professeur des Universités<br>MEDECINE GENERALE   |
| <b>BUISSON</b> Jean-Gabriel      | Professeur associé à mi-temps<br>MEDECINE GENERALE  |
| <b>DUMOITIER</b> Nathalie        | Professeur associé à mi-temps<br>MEDECINE GENERALE  |
| <b>PREVOST</b> Martine           | Professeur associé à mi-temps<br>MEDECINE GENERALE  |
| <b>AJZENBERG</b> Daniel          | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier<br>PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE             |
| <b>ANTONINI</b> Marie-Thérèse    | Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier<br>PHYSIOLOGIE<br>Responsable de service   |
| <b>BOURTHOUMIEU</b> Sylvie       | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier<br>CYTOLOGIE et HISTOLOGIE                |
| <b>BOUTEILLE</b> Bernard         | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier<br>PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE             |
| <b>CHABLE</b> Hélène             | Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier<br>BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE       |
| <b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine | Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier<br>ANATOMIE                                |
| <b>ESCLAIRE</b> Françoise        | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier<br>BIOLOGIE CELLULAIRE                    |
| <b>HANTZ</b> Sébastien           | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier<br>BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE                |

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| <b>LAROCHE</b> Marie-Laure     | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier<br>PHARMACOLOGIE CLINIQUE                            |
| <b>LE GUYADER</b> Alexandre    | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier<br>CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE          |
| <b>MARIN</b> Benoît            | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier<br>EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION |
| <b>MOUNIER</b> Marcelle        | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier<br>BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE    |
| <b>PICARD</b> Nicolas          | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier<br>PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE                        |
| <b>QUELVEN-BERTIN</b> Isabelle | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier<br>BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE                 |
| <b>TERRO</b> Faraj             | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier<br>BIOLOGIE CELLULAIRE                               |
| <b>MENARD</b> Dominique        | Maître de Conférences associé à mi-temps<br>MEDECINE GENERALE  |
| <b>BONNETBLANC</b> Jean-Marie  | Professeur des Universités Emérite   |
| <b>DENIS</b> François          | Professeur des Universités Emérite   |
| <b>SAUVAGE</b> Jean-Pierre     | Professeur des Universités Emérite   |
| <b>VANDROUX</b> Jean-Claude    | Professeur des Universités Emérite   |

## REMERCIEMENTS

**A Monsieur le Professeur VALLEIX Denis,**

Professeur des universités – Praticien hospitalier

Responsable du service de Chirurgie Digestive et Endocrinienne

Anatomie

Doyen de la faculté de Médecine de LIMOGES

*Vous me faites l'honneur et la gentillesse de présider cette soutenance de thèse malgré vos nombreuses obligations hospitalières et universitaires.*

*Voyez ici, Monsieur, mes plus sincères remerciements et l'expression de mon plus profond respect.*

**A Monsieur le Professeur MAGY Laurent,**

Professeur des universités – Praticien hospitalier

Neurologie

*Je vous suis extrêmement reconnaissante d'avoir accepté de participer au jury de soutenance de ma thèse.*

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

**A Monsieur le Professeur BERTIN Philippe,**

Professeur des universités – Praticien hospitalier

Thérapeutique

Responsable de service de Rhumatologie

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

*Veillez croire ici, Monsieur, à ma plus profonde reconnaissance.*

**A Monsieur le Docteur GODET Bertrand,**

Praticien hospitalier

Neurologie

*Vous avez accepté avec enthousiasme de participer à mon jury de thèse.*

*Vous avez toujours été disponible pendant l'écriture de ce travail.*

*Je vous remercie profondément pour vos remarques et vos corrections.*

*Veillez recevoir, Monsieur, mes sincères remerciements et ma plus profonde gratitude.*



**A Monsieur le Docteur CAILLOCE Dominique,**

Médecin urgentiste

Chef de service du SMUR de Limoges

*Vous m'avez proposé ce sujet et accepté de diriger ce travail malgré votre emploi du temps chargé.*

*Vous m'avez fait confiance. J'espère ne pas vous avoir déçu.*

*Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et mon plus profond respect.*

## **Maman,**

Merci pour tout ce que tu as fait pour moi depuis le premier jour de ma vie.

Tu m'as toujours soutenue durant mes études, dans les bons et les mauvais moments.

Personne n'a jamais été et ne sera comme toi.

Sans toi, je ne suis rien, ni personne. Je ne pourrais jamais te remercier à la hauteur de ce que tu m'apportes. Je t'aime...

Je te dédie ce travail...

## **Julien, Aurore, Clémence,**

La distance nous sépare tous les jours et pourtant vous ne m'avez jamais laissé tomber.

Vous m'apportez du soleil à chaque fois que l'on se retrouve. Vos attentions à mon égard me touchent toujours profondément.

Merci pour votre aide durant ces années et surtout cette année si difficile à mes yeux. Merci aussi pour votre investissement dans ce travail.

Vous m'avez fait le plus beau des cadeaux en m'offrant ma petite nièce.

Clémence, tu remplis mon cœur de bonheur depuis ta naissance. Nous fêterons ensemble tes 3 mois le jour de ma soutenance.

## **Papa,**

Tu étais si fier de moi avant ce terrible accident. Je sais que tu le restes malgré tout.

Tu es la preuve que la vie peut basculer à tout moment. Saches que je t'aime...

**Pépé et Mémé,**

Je ne pourrais jamais assez vous remercier pour le soutien que vous m'avez apporté durant toutes ces années d'étude.

Je suis si fière de porter mes origines. Je n'oublierais jamais les valeurs que vous m'avez inculqués, ni le parcours de notre famille. La fierté de s'appeler SANCHEZ.

**A toute ma famille,**

Je vous remercie tous pour votre soutien depuis mes débuts dans cette filière. Nous ne nous voyons pas beaucoup et pourtant vous ne n'avez jamais quitté. Vos marques d'attention m'ont réchauffé le cœur. Un grand merci à tous !

**Aymeline,**

Tu as toujours été là pour m'épauler, me soutenir et m'aider durant ces années d'étude, comme dans ma vie personnelle. Notre amitié dure maintenant depuis 11 ans. Comment ne pas de te dire MERCI ! J'espère être l'amie que tu attends en retour...

**Adel,**

Merci pour ton implication dans ce travail et pour le reste....

**A Mathilde M. et Marion B.,**

Amies d'enfance, on ne s'est pas quitté malgré la distance et nos chemins différents... Vos messages de soutien m'ont fait extrêmement plaisir. Merci beaucoup.

**A Sébastien J. et Fanny G.,**

Un grand merci pour votre soutien depuis nos années lycée. La vie passe et vous êtes toujours là. Un grand merci pour tout.

**A mes amis Clarisse, Antonin, Géraldine, Marco, Bouchon, Delphine, Pilo, Laure, Paulo et Jeff....**

Une belle équipe de fous, de vrais amis, une vraie famille... Nos retrouvailles sont toujours un plaisir. Vous avez toujours su m'écouter, me soutenir, me redonner le sourire.

Clarisse, notre rencontre sur les bancs de la fac restera à jamais gravé dans ma mémoire. Le point de départ d'une belle aventure dans ce groupe et d'une grande amitié avec toi. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi durant toutes ces années.

**A Marie-Julie C., Cécilia S., « ma Chacha », Cécile C., Julie D., Alex le « Ché »,**

Merci à mes co-internes et collègues de DESC. Nous avons parcouru un bout de chemin ensemble durant notre internat. De belles rencontres en sont nées.

Des éclats de rire et larmes de joie en souvenirs, comme des moments d'angoisse à se soutenir. Vous être devenus mes amis. Merci à vous pour ces moments.

**A tous les salseros y salseras** que j'ai rencontré et qui m'ont fait poursuivre ma passion des danses latines.

**A l'équipe des urgences de Tulle,**

Vous m'avez connu au tout début de mon internat et m'avez fait confiance. Vous m'avez aidé dans mes choix professionnels. Si je suis là aujourd'hui, c'est aussi grâce à vous.

Quel plaisir de continuer cette aventure avec vous. J'espère être à la hauteur de vos attentes... Merci à tous et à toutes.

**A toute l'équipe du SAMU 87 de Limoges,**

Vous avez dû me supporter pendant 6 mois et ce fût très difficile pour vous !!! Mais alors moi, je me suis éclatée avec chacun de vous !!! Merci à tous pour votre soutien.

**A tous les médecins, infirmier(e)s, aide-soignant(e)s, ambulanciers** que j'ai rencontré durant mon internat et qui m'ont appris ce que je sais aujourd'hui.

## SOMMAIRE:

|                                    |     |
|------------------------------------|-----|
| REMERCIEMENTS.....                 | 13  |
| SOMMAIRE :.....                    | 22  |
| ABREVIATIONS :.....                | 23  |
| <br>                               |     |
| INTRODUCTION.....                  | 24  |
| <br>                               |     |
| GENERALITES .....                  | 25  |
| 1. Définitions.....                | 26  |
| 2. Classifications .....           | 31  |
| 3. Epidémiologie.....              | 38  |
| 4. Physiopathologie.....           | 42  |
| 5. Etiologies.....                 | 50  |
| 6. Diagnostics différentiels ..... | 52  |
| 7. Complications.....              | 54  |
| 8. Pronostic .....                 | 59  |
| 9. Traitements .....               | 60  |
| 10. Bilan étiologique.....         | 82  |
| <br>                               |     |
| ETUDE .....                        | 84  |
| 1. Matériel et Méthodes.....       | 85  |
| 2. Résultats .....                 | 88  |
| 3. Discussion .....                | 99  |
| <br>                               |     |
| CONCLUSION .....                   | 103 |
| <br>                               |     |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :..... | 104 |
| ANNEXES .....                      | 109 |
| TABLE DES ANNEXES : .....          | 120 |
| TABLE DES FIGURES :.....           | 121 |
| TABLE DES TABLEAUX :.....          | 122 |
| TABLE DES MATIERES .....           | 123 |
| SERMENT D'HIPPOCRATE.....          | 126 |

## ABREVIATIONS :

AAN : American Academy of Neurology

ACSOS : Agressions Cérébrales Secondaires d'Origine Systémique

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

ATP : Adénosine Triphosphate

AR : Ambulance de Réanimation

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CPK : Créatine Phosphokinase

EEG : Electroencéphalogramme

EME : Etat de Mal Epileptique

EMR : Etat de Mal Réfractaire

FiO2 : Fraction Inspirée d'Oxygène

GABA : Acide  $\gamma$ -amino-butyrique

HMGB1 :High-Mobility Group Box-1

HSD : Hématome sous dural

IMC : Infirmité Motrice Cérébrale

ILAE : Ligue Internationale Contre l'Epilepsie

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IV : Intraveineux

NRSF : Neuron Restricting Silencing Factor

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente

SMUR : Service Mobile d'Urgence et de Réanimation

SNC : Système Nerveux Central

SpO2 : Saturation Périphérique en Oxygène

TLR4 : Toll-Like Receptor 4

TDM : Tomodensitométrie

## INTRODUCTION

L'état de mal épileptique (EME) constitue une forme extrême de l'épilepsie. Il s'agit d'une affection médicale sévère et vitale nécessitant une prise en charge médicale en urgence.

L'incidence annuelle est évaluée entre 10 et 41 pour 100 000 habitants [1] avec une morbi-mortalité oscillant entre 8 et 39% à court terme (dans les 30 premiers jours suivant) [2] [3].

Les différentes études révèlent des lésions cérébrales apparaissant dans les 60 à 90 minutes suivant un EME convulsif généralisé chez le primate avec un retentissement systémique [1] en l'absence de traitement. Une prise en charge médicale immédiate et adaptée, avec reconnaissance rapide des signes d'EME, est donc indispensable.

Depuis les années 90, plusieurs conférences de consensus et recommandations sur ce sujet sont publiées dans le but d'harmoniser les prises en charge, jusque là souvent anarchiques et potentiellement délétères pour les patients.

Notre étude descriptive et rétrospective a pour but d'évaluer la prise en charge thérapeutique de l'EME en pré-hospitalier au SAMU 87 et plus précisément au SMUR de LIMOGES de 2006 à 2013. Les dernières recommandations de 2009 nous permettront de voir si la prise en charge a été modifiée depuis sa parution et si elle est actuellement respectée.



# GENERALITES

# 1. Définitions

## 1.1) Epilepsie

L'épilepsie est liée à l'expression d'une hyperexcitabilité et d'une hypersynchronie au sein d'une population neuronale plus ou moins étendue.

Elle peut correspondre à une affection acquise secondaire à une lésion cérébrale (présumée ou identifiée à l'IRM) associée à un dysfonctionnement neuronal (épilepsies symptomatiques et cryptogéniques), ou résulter d'une prédisposition génétique. L'hyperexcitabilité fait alors partie des propriétés intrinsèques du neurone (épilepsies idiopathiques et génétiques).

Les crises d'épilepsie peuvent être généralisées, résultant d'une implication synchrone des deux hémisphères cérébraux (crises généralisées tonico-cloniques ou absences), ou partielles, n'impliquant qu'une région cérébrale limitée, au moins initialement.

## 1.2) Etat de mal épileptique

La définition de l'état de mal épileptique (EME) est un sujet particulièrement discuté depuis de nombreuses années.

### 1.2.1) Historique de la définition d'un EME

La première définition est proposée par Clark et Prout en 1903 : « *Le développement maximum de l'épilepsie au cours duquel un paroxysme suit un autre d'une manière rapprochée que le coma et l'exténuation sont présents de façon continue entre les crises.* »

*Cet état est pratiquement toujours accompagné par une élévation marquée de la température, du pouls et de la fréquence respiratoire, ce qui en indique le niveau d'épuisement.* » [4]. Cette définition purement descriptive est loin d'être alors adaptée aux bases physiopathologiques inexistantes à cette époque.

Ce n'est qu'en 1962, lors du Xe colloque de Marseille, qu'Henri Gastaut décrit la première définition de l'EME basée sur l'étymologie latine de « *status epilepticus* » ainsi que sur les données cliniques et électriques de l'époque. L'EME désigne alors « *une forme d'expression particulière de la maladie épileptique qui se trouve réalisée chaque fois qu'une crise épileptique persiste suffisamment longtemps ou que des crises se répètent à des intervalles suffisamment brefs pour créer une condition fixe et durable* » [5]. Cette définition académique ne prend alors pas en compte la réalité clinique. Elle ne donne aucune indication sur la durée de l'activité épileptique nécessaire avant l'introduction d'un traitement adapté, seul critère diagnostique disponible pour les cliniciens. Sans aucun critère physiologique ou pronostique, il sera proposé une durée de trente minutes.

Cette notion de temps est reprise en 1981 par la Commission de terminologie de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie (ILAE) [4].

Plus récemment, en 1994, Shorvon édite le premier traité sur les états de mal épileptiques et propose une nouvelle définition plus pragmatique qui englobe l'ensemble des types d'état de mal. Basée sur un ensemble de conditions physiopathologiques, cliniques et électroencéphalographiques, cette nouvelle définition remet en question l'idée d'une succession rapide de crises. Shorvon garde, par ailleurs, le critère de temps de trente minutes : « *Status epilepticus is a condition in which epileptic activity persist for 30 minutes or more, causing a wide spectrum of clinical symptoms, and with a highly variable pathophysiological, anatomical and aetiological basis* » [4].

En 1995, en France, la définition initiale de Gastaut est modifiée lors de la XIVe conférence de consensus de Réanimation et de Médecine d'urgence. Une approche plus opérationnelle, basée sur le risque vital et fonctionnel, permet d'aboutir à une définition plus pratique. Elle définit l'EME tonico-clonique comme « *la constatation de trois crises successives sans reprise de conscience ou lorsqu'une activité convulsive continue se prolonge au delà de cinq à dix minutes* » [6].

En 1999, Lowenstein critique le manque de précision et de cohérence clinique de cette définition. Il propose alors « *une crise continue qui dure au moins cinq minutes, ou deux ou plusieurs crises discrètes sans un retour à un niveau de conscience complet* » [7] [4].

En 2009, les recommandations françaises définissent l'EME de manière générale par « *des crises continues ou par la succession de crises sans amélioration de la conscience sur une durée de trente minutes* » [1]. L'EME tonico-clonique généralisé, nécessitant une prise en charge précoce du fait de sa gravité, possède une définition particulière : elle fait référence à « *des crises continues ou subintrantes pendant au moins cinq minutes* » [1].

Depuis 2009, aucune nouvelle définition n'a été proposée.

La multiplicité des différentes définitions de l'EME montre la difficulté de concilier à la fois les découvertes physiopathologiques et la prise en charge clinique. La majorité des crises d'épilepsie se termine spontanément en moins de deux minutes. Le délai de trente minutes a été choisi par rapport aux bases d'études expérimentales animales montrant des lésions cérébrales neuronales irréversibles. L'étude de DeLorenzo et al., en 1999, a montré que pour un délai entre dix et trente minutes, il était difficile de distinguer les crises prolongées s'arrêtant spontanément, des crises prolongées nécessitant un traitement antiépileptique pour s'amender [3]. Ce délai est ensuite diminué à vingt puis dix minutes

sans rationnel scientifique. La question du délai est donc très importante puisqu'elle engendre des critères pronostiques de morbi-mortalité non sans conséquences. Un délai trop court favoriserait le traitement d'EME pouvant céder spontanément et inversement, un délai trop long soumettrait au risque d'une moindre grande efficacité des traitements de première ligne par un traitement trop tardif des EME. Bien sûr ces différentes définitions n'imposent pas d'attendre le délai de trente minutes avant de débiter un traitement adapté.

### 1.2.2) Définitions caractéristiques de l'EME

L'EME est une entité générale comprenant l'EME tonico-clonique généralisé, l'EME larvé, l'EME myoclonique et l'EME non convulsifs.

Dans ce travail, nous nous intéresserons qu'aux EME tonico-cloniques et larvés. En effet, ces deux formes constituent les cas les plus graves du fait d'une morbi-mortalité importante à court terme. Les autres formes seront reprises dans les paragraphes suivants.

L' **EME tonico-clonique généralisé** est défini comme des crises continues ou subintrantes pendant au moins cinq minutes, associées à une altération de la conscience.

L'**EME larvé**, aussi appelé « *subtle status epilepticus* » correspond à l'évolution défavorable de l'EME tonico-clonique généralisé non traité ou traité de manière inadaptée. Il se caractérise par une dissociation électromécanique, qui se manifeste par l'atténuation ou la disparition des manifestations motrices chez un patient comateux avec persistance de signes d'EME électrique [1]. Il signe une aggravation de l'état clinique avec une majoration de la souffrance cérébrale.

Les **crises subintrantes** se définissent comme la répétition d'au moins deux crises sans reprise de conscience entre les crises.

Les **crises** dites **sérielles** font référence à une récupération de la conscience antérieure entre les crises. Elles peuvent évoluer vers un EME mais n'entrent pas dans sa définition [3].

Enfin, la définition des **EME réfractaires** est aussi très discutée et il n'existe pas de définition consensuelle à ce jour. Elle est de manière générale définie comme la résistance à au moins deux médicaments antiépileptiques différents administrés à posologie adaptée [1] [8]. Certains auteurs y ajoutent une notion de temps et la définissent comme la persistance d'une activité clinique et/ou électrique soixante minutes après une prise en charge adaptée [9].

## 2. Classifications

Il existe à ce jour plusieurs classifications des EME. Comme le décrivait Bichat : « Tant qu'on ne se sert que des symptômes pour une base de classification elle variera comme les esprits, car chacun fera un cadre suivant sa manière de voir ces mêmes symptômes » [4]. Et il existe autant de variétés sémiologiques d'états de mal que de crises épileptiques.

La première classification est proposée en 1981 par la ILAE. Elle est basée sur des critères cliniques et électroencéphalographiques. Elle sera modifiée par Gastaut en 1983 (Tableau 1). Cette classification distingue les EME généralisés et partiels. Elle est simple et claire mais ne permet pas de prendre en compte l'ensemble des EME (confusionnels par exemple), ni leur sévérité et leur pronostic [3].

En 1989, la ILAE propose une nouvelle classification basée sur des critères syndromiques et étiologiques. Elle sera secondairement simplifiée par Shorvon en 1994 (Tableau 2). Cette classification est alors très détaillée mais complexe à utiliser. Elle ne prend pas en compte la sévérité des EME [3].

En 1995, une classification dite « opératoire » est proposée, par Thomas, lors de la XIVe conférence de consensus de Réanimation. Elle distingue les états de mal convulsifs des états de mal non convulsifs et considère que les premiers sont simples à diagnostiquer mais de mauvais pronostic, et les seconds difficiles à diagnostiquer mais de bon pronostic. Les états de mal larvés sont classés à part (Tableau 3).

Enfin, en 2000, P. Jallon propose une classification pragmatique et heuristique qui regroupe l'ensemble des formes cliniques des EME et précise leur circonstance de survenue et les conséquences thérapeutiques [4] (Tableau 4).

Toutes ces classifications sont justes et complémentaires. Une question se pose : faut-il connaître et utiliser une seule classification ? La difficulté, à l'heure actuelle, pour les médecins confrontés au diagnostic d'EME (généralement des médecins urgentistes) reste la prise en charge en urgence en fonction du pronostic et la thérapeutique à mettre en place au décours. Pour être le plus efficace, une classification claire, simple et opérationnelle est nécessaire. En 2009, une classification basée sur le pronostic et donc sur l'urgence thérapeutique est proposée. Elle regroupe l'ensemble des formes cliniques d'EME [1]. (Tableau 5)



**Tableau 1 : Classification des état de mal épileptiques (EME) basée sur la classification des crises épileptiques d'après Gastaut, 1983. [10]**

| <b>Etats de mal épileptiques généralisés</b>  |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etat d'absence : « petit mal status », EME généralisé à expression confusionnelle</li> <li>- EME myoclonique</li> <li>- EME clonique</li> <li>- EME tonique</li> <li>- EME généralisé tonico-clonique</li> <li>- EME atonique</li> </ul>   |
| <b>Etats de mal épileptiques partiels</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- EME partiel simple (EMPS) : sans altération de la conscience               <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ EME somatomoteur</li> <li>◆ EME somatosensitif, sensoriel</li> <li>◆ EME végétatif</li> <li>◆ EME à symptomatologie psychique</li> </ul> </li> <li>- EME partiel complexe avec altération de la conscience</li> <li>- EME partiel secondairement généralisé</li> </ul> |
| <b>Etats de mal épileptiques non classés</b>  |

**Tableau 2 : Classification des états de mal épileptiques d'après Shorvon, 1994 [11]**

| Age de survenue, Type d'EME, Type de syndrome épileptique   | Symptomatologie  |
|---|--|
| <p><u>EME de la période néo-natale :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- EME néo-natal</li> <li>- EME dans les syndrome épileptiques néo-nataux.</li> </ul>  | <p>« Subtil », tonique, clonique, myoclonique, fragmentaire, unilatéral tonique, erratique, myoclonique, clonique, apnéique</p>  |
| <p><u>EME de la petite enfance :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndrome de West</li> <li>- EME fébrile</li> <li>- Syndromes myocloniques de l'enfant</li> <li>- Epilepsies partielles idiopathiques</li> <li>- Pointes-ondes continues du sommeil</li> <li>- Syndrome de Landau-Kleffner</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Spasmes</li> <li>- Convulsif, hémiconvulsif</li> <li>- Myoclonique, absence, astatique</li> <li>- Partiel complexe</li> <li>- Expression EEG uniquement</li> <li>- Expression EEG uniquement</li> </ul>   |
| <p><u>EME de l'enfance et de l'âge adulte :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- EME généralisé tonico-clonique</li> <li>- EME absence</li> <li>- Epilepsie partielle continue</li> <li>- EME myoclonique et coma</li> <li>- Formes spécifiques sur encéphalopathie</li> <li>- Epilepsies généralisées idiopathiques</li> <li>- Epilepsies myocloniques progressives</li> <li>- EME non convulsif partiel simple</li> <li>- EME partiel complexe</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tonico-clonique puis « subtil »</li> <li>- Absence typique et atypique</li> <li>- Partielle complexe ou simple</li> <li>- Myoclonies</li> <li>- Absence atypique, tonique, « subtil »</li> <li>- Myoclonique, absence</li> <li>- Myoclonique</li> <li>- Partiel simple</li> <li>- Partiel complexe</li> </ul> |
| <p><u>EME du sujet âgé :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- EME d'absence <i>de novo</i> du sujet âgé</li> </ul>  | <p>Absence</p>   |

**Tableau 3 : Classification simplifiée des EME d'après Thomas, 1995 [12]**

|   | Problèmes diagnostiques | Problèmes pronostiques |
|---|-------------------------|------------------------|
| <b>Etats de mal épileptiques convulsifs</b>                 |                         |                        |
| EME tonico-clonique généralisé d'emblée                     | –                       | +++                    |
| EME tonico-clonique généralisé secondairement               | –                       | +++                    |
| EME partiel somatomoteur, avec ou sans marche Jacksonnienne | –                       | ++                     |
| EME tonique   | ±                       | +++                    |
| EME myoclonique   | ±                       | –                      |
| Syndrome de Kojevnikoff (épilepsie partielle continue)      | +                       | –                      |
| <b>Etats de mal épileptiques non convulsifs</b>             |                         |                        |
| EMNC non confusionnels (sans altération de la conscience)   |                         |                        |
| EME partiels simples (somatosensitifs, visuels...)          | +++                     | –                      |
| EMNC confusionnels (avec altération de la conscience)       |                         |                        |
| Etats d'absence   | +++                     | –                      |
| EME partiel complexe temporal                               | +++                     | ++                     |
| EME partiel complexe frontal                                | +++                     | ?                      |
| <b>Etats de mal épileptiques larvés</b>                     | <b>+++</b>              | <b>+++</b>             |

**Tableau 4 : Classification des états de mal épileptiques (EME) d'après Coeytaux et Jallon, 2000. [4]**

|  |
|--|
| <b>Etats de mal épileptiques généralisés convulsifs</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Menace d'EME</li> <li>- EME déclaré ou installé</li> <li>- EME dépassé ou <i>subtle status</i></li> </ul>   |
| <b>Etats de mal épileptiques à symptomatologie confusionnelle</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- EME d'absences</li> <li>- EME partiel complexe d'origine frontale</li> <li>- EME partiel complexe d'origine temporale</li> </ul>  |
| <b>EME rencontrés exclusivement chez les patients épileptiques</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- EME myocloniques (épilepsie myoclonique juvénile, épilepsies myocloniques progressives)</li> <li>- EME toniques ou atoniques (Syndrome de Lennox-Gastaut)</li> </ul>  |
| <b>EME partiels à symptomatologie élémentaire</b>  |
| <b>Situations à la limite nosographique de l'état de mal épileptique</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Convulsions néonatales prolongées ou subintrantes</li> <li>- Convulsions fébriles prolongées</li> <li>- Encéphalopathies post-anoxiques avec myoclonies</li> </ul>  |
| <b>Situations de « pseudo – état de mal »</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Activités épileptiformes périodiques latéralisées</li> <li>- Encéphalopathies métaboliques et/ou toxiques</li> <li>- Certains syndromes épileptiques de l'enfant : Syndrome de West, syndrome des pointes-ondes continues du sommeil, syndrome de Landau Kleffner.</li> </ul> |

**Tableau 5 : Classification proposée dans les recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de Réanimation de la langue française, 2009 [1].**

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

### 3. Epidémiologie

L'épidémiologie des EME permet, en outre, de déterminer l'incidence annuelle, les caractéristiques cliniques et la mortalité.

#### 3.1) Incidence des états de mal épileptiques

L'incidence est très variable en fonction des différentes études publiées depuis presque vingt ans. Toutes respectent la définition de l'état de mal épileptique précédemment décrite.

Elle est estimée entre 10 et 41 pour 100 000 habitants dans les dernières recommandations de 2009 et tient compte des états de mal épileptiques convulsifs et non convulsifs de l'adulte et de l'enfant [1].

Mais on peut voir une différence avec d'autres études internationales. En effet, en 1994, Shorvon montre, à partir de douze études épidémiologiques recensées dans la littérature entre 1970 et 1983, des incidences annuelles d'EME entre 44,1 et 66,6 pour 100 000 habitants. Puis, l'étude prospective Richmond de DeLorenzo et al. en 1996 montre une incidence aussi très élevée à 41 pour 100 000 habitants chez l'adulte et l'enfant. Les études qui suivront montreront une incidence bien moindre. En effet, l'étude rétrospective de Rochester d'Hesdorffer et al. en 1998 montre une incidence estimée à 18,3 pour 100 000 habitants dans la même population. Entre 2000 et 2003, les études de Coeytaux et al. en Suisse, Knake et al. en Allemagne et celle de Vignatelli et al. en Italie montrent une incidence entre 10 et 17 pour 100 000 habitants. Ces chiffres sont aussi retrouvés dans les études de DeLorenzo et al. en 1995 et 2006, Hesdorffer et al. en 1998 et Chin et al. en 2006 concernant la population caucasienne.

Ces écarts d'incidence peuvent être expliqués par des différences de méthodologies utilisées, du type de population incluse et des caractéristiques des EME. L'incidence des EME dans la population noire américaine accroît les chiffres de l'étude de DeLorenzo et al. en 2006. Elle est trois fois plus élevée que dans la population caucasienne à Richmond et en Virginie [13]. En Virginie, 50% des patients recensés sont issus de la communauté afro-américaine [3]. Les auteurs rapportent aussi un risque relatif pour la population afro-américaine de 1.92 par rapport à la population caucasienne. Le risque relatif pour les populations hispaniques et asiatiques est de 0,5 et 0,4 respectivement [13]. D'ailleurs, DeLorenzo et al. retrouvent une incidence annuelle des EME de 19 pour 100 000 habitants lorsqu'ils dissocient cette population [3].

Aussi, les systèmes de soins américains et européens sont différents. L'accès aux soins et la qualité des soins dispensés avant l'apparition d'un EME dans la population peut participer à cet écart d'incidence entre les études américaines et européennes.

De plus, il existe des différences sur les caractéristiques des EME inclus dans les différentes études. Certaines incluent les états postanoxiques ainsi que les encéphalopathies métaboliques, qui ne sont pas des EME, ce qui majore considérablement l'incidence et la mortalité. D'autres, n'incluent que les EME convulsifs, ce qui réduit l'incidence annuelle. Les EME partiels sans généralisation secondaire et les EME non convulsifs sont souvent sous ou non inclus dans les études.

Enfin, certaines études n'incluent que les adultes. D'autres, les adultes et les enfants.

### **3.2) Caractéristiques cliniques**

Les EME surviennent dans 39 à 50% des cas chez des patients épileptiques connus.

La récurrence d'un EME chez un même patient est estimée entre 6 et 13% [1]. L'étude de Richmond (DeLorenzo et al.) en 1996 objective une récurrence chez un même patient (adulte et enfant) à 13,3% dans les deux premières années. Celle de Californie menée par Wu et al. en 2002 chiffre la récurrence d'un EME convulsif chez l'adulte et l'enfant à 11% la première année et 5,9% sur les sept ans de l'étude [3].

Dans 2/3 des cas, les crises sont partielles et le plus souvent complexes.

L'incidence est plus élevée chez l'enfant et les personnes âgées de plus de 60 ans [13].

### **3.3) Mortalité**

La mortalité d'un EME tonico-clonique généralisé à court terme, c'est-à-dire survenant dans les 30 jours après le début de la crise, est comprise entre 8 et 39% [1] [2]. Comme pour l'incidence annuelle, il existe une importante variabilité qui tient compte des méthodologies employées et populations étudiées : rétrospectif versus prospectif, possible inclusion d'EME post-anoxique (dont la mortalité est très élevée, supérieure à 50%), d'EME non convulsivants (difficultés diagnostiques), d'épisodes récurrents et exclusion de la population pédiatrique (dont la mortalité est faible sauf chez le nouveau-né), recrutement urbain versus rural.

Une étude de Logroscino et al., parue en 2002, montre une mortalité cumulative de 43% à 10 ans dans la population des survivants. Cela représente une augmentation de trois fois par rapport à la population générale [2] [14].



La mortalité à court terme des EME larvés est bien plus élevée. Elle est estimée à 64,7% dans l'étude de Treiman et al. en 1998 [15]. Aussi, il décrit que la mortalité d'un *subtle status epilepticus* est deux fois plus élevée chez les patients non répondeurs au premier traitement à visée antiépileptique par rapport aux patients répondeurs.

## 4. Physiopathologie

Les états de mal épileptiques inauguraux font suite, le plus souvent, à une agression initiale (traumatismes crâniens, AVC, infection du SNC...). Cette agression initiale est nécessaire mais non suffisante. En effet, elle n'entraîne pas systématiquement une épilepsie [16]. Pour bien comprendre la physiopathologie, nous allons décrire le déroulement d'une crise vers un EME.

### 4.1) Epileptogenèse primaire

Durant une crise épileptique, il existe une hyperexcitabilité (constitutionnelle ou acquise) associée à une hypersynchronie neuronale.

A l'échelle du neurone, plusieurs facteurs sont mis en jeu :

- au **niveau synaptique**, il existe un déséquilibre entre le système de neurotransmission excitateur, médié par les acides aminés glutamate et aspartame, et le système inhibiteur, dont le neuromédiateur est l'acide  $\gamma$ -amino-butyrrique (GABA) [17]. Cela se matérialise par une hyperexcitabilité.

- au **niveau membranaire**, dès lors que le potentiel d'action a atteint une valeur seuil, cela provoque l'ouverture des canaux ioniques voltage-dépendants. Les canaux sodiques et calciques sont responsables de la dépolarisation neuronale, les canaux potassiques et chloriques de la repolarisation ou hyperpolarisation.

La valeur seuil du potentiel d'action est atteinte si la somme des entrées synaptiques excitatrices glutaminergiques (dépolarisantes) dépasse celle des entrées inhibitrices GABAergiques (hyperpolarisation).

Sur l'électroencéphalogramme (EEG), cela se traduit par un complexe pointe-onde dont la pointe correspond à une décharge de potentiels d'action, et l'onde résulte de la somme des repolarisations neuronales avec des courants potassiques sortants et chloriques entrants liés à l'activation du système GABA.

- L'épileptogénèse primaire fait aussi intervenir des **facteurs environnementaux** neuronaux sous la dépendance d'un système complexe vasculaire (barrière hémato-encéphalique (BHE)), glial (astrocytes, microglie) et du LCR. Ils interviennent dans le déclenchement, mais aussi l'entretien et l'arrêt d'une crise épileptique [18].

A l'agression initiale fait suite une réponse inflammatoire importante au niveau du réseau neuronal impliqué. Cela provoque une rupture de la BHE, entraînant une entrée des constituants du plasma dans le tissu neuronal, dont l'albumine. Celle-ci est ensuite transportée par les astrocytes, altérant leur fonctionnement, dont leur capacité à pomper le glutamate et le potassium extracellulaire. L'accumulation de ces derniers dans le milieu extracellulaire va dépolariser les neurones, les faire décharger et favoriser l'apparition de crises. L'augmentation de la perméabilité secondaire de la BHE pendant la phase chronique pourrait participer au maintien et à l'extension des réseaux épileptogènes [16].

Récemment, le rôle des leucocytes a été démontré dans l'ouverture de la BHE. L'hyperactivité lors de l'EME augmente l'expression de molécules impliquées dans l'adhésion des leucocytes. A l'état basal, ces molécules sont normalement peu exprimées et les leucocytes circulent dans les vaisseaux. Cette surexpression entraîne l'adhésion des leucocytes sur la paroi vasculaire, provoquant l'ouverture de la BHE. Les leucocytes peuvent

ensuite pénétrer dans les réseaux neuronaux. Ce mécanisme est un des plus précoces dans l'épileptogénèse [16]. (Figure 1)

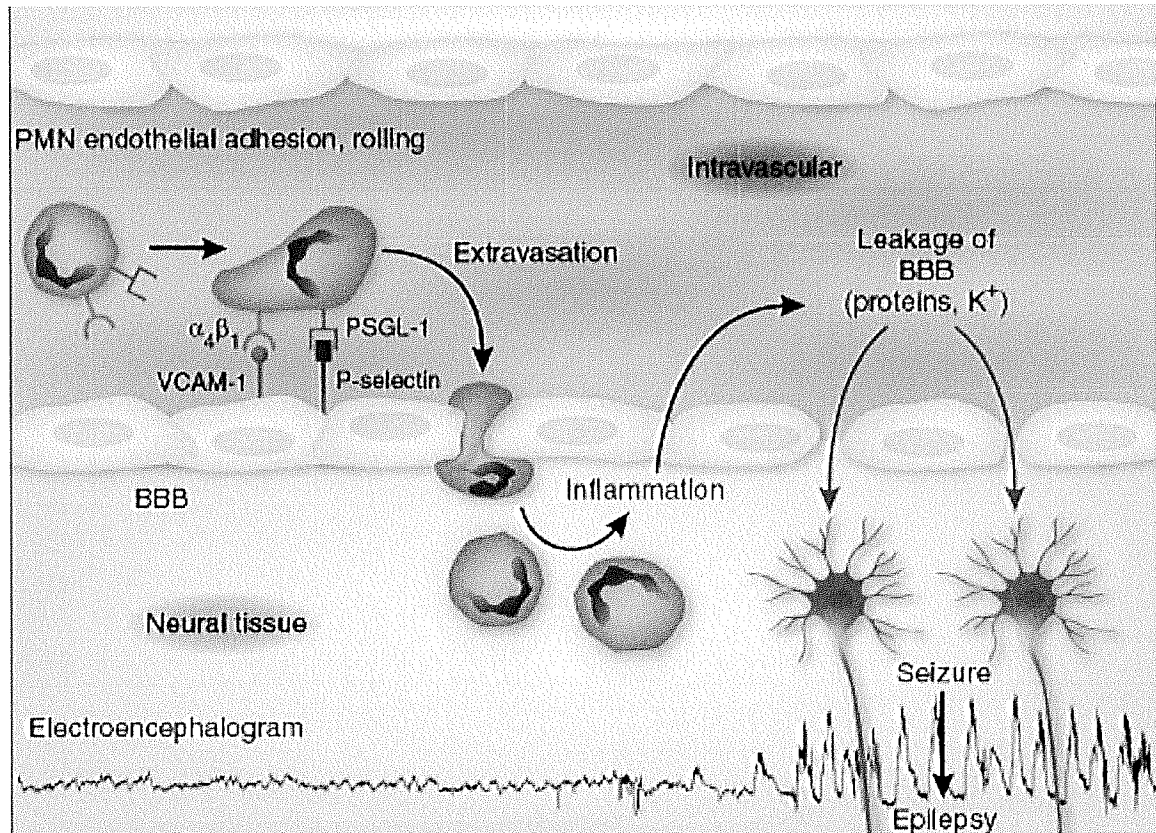


Figure 1 : Rôle des leucocytes et de la rupture de la BHE dans l'épileptogénèse [16]

## 4.2) Epileptogénèse secondaire

L'épileptogénèse secondaire correspond à l'aggravation des événements épileptiques aboutissant à des conséquences neurobiologiques définitives à court, moyen et long terme.

A court terme, il est démontré une neurotoxicité sous l'influence du système glutamatergique : il s'agit de la théorie de l'excitotoxicité [18].

En 1993, Wasterlain et al. constatent que des lésions cérébrales siègent au niveau post-synaptique dans les régions riches en récepteurs du glutamate. Mis en évidence expérimentalement par Ingvar et al. en 1988, et bien plus tard en physiopathologie humaine, en 2007 par Tsuchida et al., le glutamate est mis au centre des mécanismes lésionnels.

Il est démontré, qu'en conditions physiologiques, les dépolarisations répétées induisent une libération de glutamate, qui va d'abord activer l'un de ses récepteurs post-synaptiques : AMPA/kaïnase. Il en résulte une entrée de sodium intraneuronale aboutissant à la mort neuronale par lyse osmotique.

Lorsque le taux de glutamate atteint un certain seuil, il permet l'activation d'un autre de ses récepteurs post-synaptiques : NMDA/kaïnase. Cette activation est possible grâce à la levée du tampon magnésium, dont la fonction est de bloquer l'activation du récepteur NMDA. Elle entraîne une entrée massive de calcium en intracellulaire par la voie NMDA et AMPA (Pal et al., 1999) [17]. Il s'ensuit une série de cascades enzymatiques qui aboutissent à une excitotoxicité. Ce mécanisme est la base physiopathologique expliquant la mort neuronale.

(Figure 2)

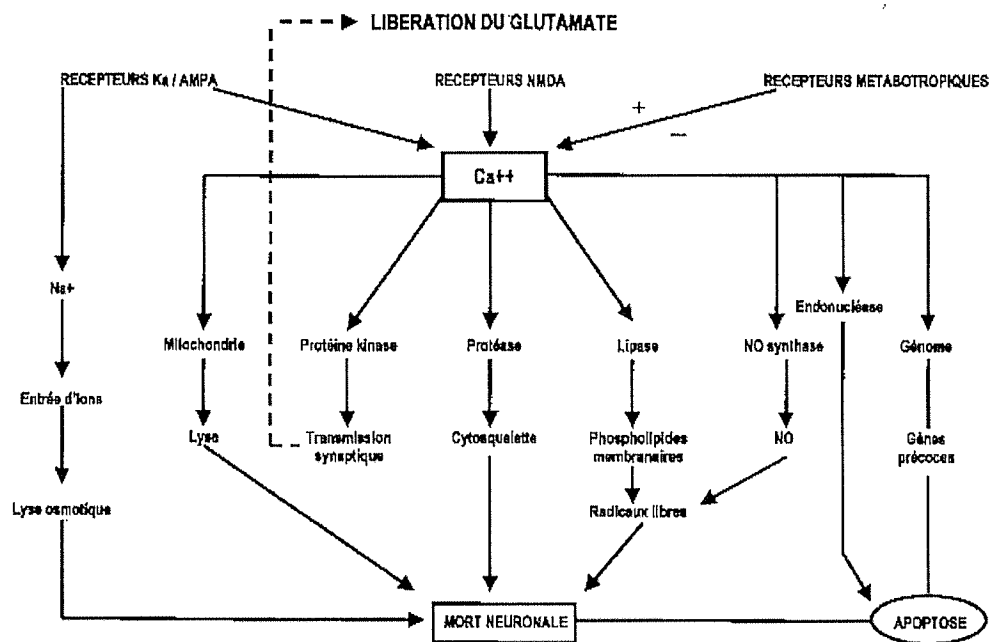


Figure 2 : Réactions moléculaires et cellulaires à partir de l'excitation glutamatergique au cours des crises et états de mal épileptiques [18]

La nécrose fait suite à plusieurs réactions (dysfonctionnement mitochondrial, activation de protéases, lipases et NO-synthase) provoquant une dégradation du cytosquelette et des phospholipides membranaires avec production de radicaux libres. L'apoptose induit une mort neuronale en agissant directement sur le génome et/ou par activation d'endonucléases.

Aussi, il existe une **modification structurelle rapide des récepteurs GABA post-synaptiques**. Ceux-ci vont se trouver internalisés, altérant leur sensibilité pharmacologique. Il est démontré que l'activation du récepteur post-synaptique NMDA joue également un rôle dans la **pharmacorésistance** aux benzodiazépines. Par contre, elle n'altère pas la sensibilité aux barbituriques [18]. A ce jour, cette pharmacorésistance est estimée à 30%.

A moyen terme, on observe une réaction gliale inflammatoire locale avec activation astrocytaire et prolifération microgliale. Elle est influencée par les mouvements ioniques, les modifications de la charge en ATP et la production de cytokines notamment pro-inflammatoires, du facteur de nécrose tumoral (TNF) et de l'interleukine-6, liées à la mort neuronale.

Récemment, il a été démontré le rôle de l'interleukine 1- $\beta$ . En fait, la réaction inflammatoire, secondaire à la pénétration des leucocytes et des produits plasmatiques, entraîne une souffrance neuronale. Les cellules en souffrance ou mortes sécrètent une protéine appelée *high-mobility group box-1* (HMGB1), qui se fixe sur des récepteurs de type Toll-like receptor 4 (TLR4) situés sur les neurones, les astrocytes et les cellules immunitaires (microglie). L'activation au niveau astrocytaire et de la microglie permet la libération de facteurs pro-inflammatoires comme l'interleukine-1 $\beta$ . Cette voie rejoint ensuite celle de la théorie de l'excitotoxicité précédemment décrite, en agissant sur le récepteur post-synaptique au glutamate NMDA et aboutissant à la mort neuronale. (Figure 3)

Ce mécanisme joue un rôle dans l'épileptogénèse et dans le maintien de l'hyperexcitabilité au stade chronique.

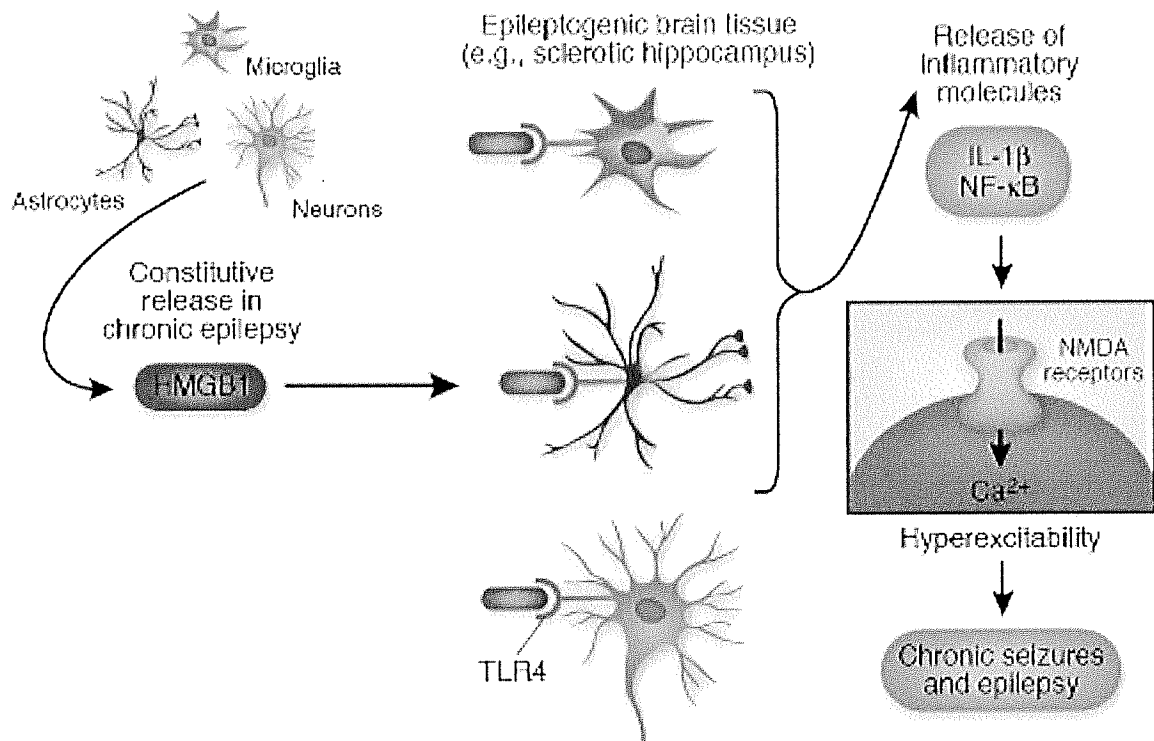


Figure 3 : L'interaction entre HMGB1 et TLR4 favorise l'apparition de crises [16]

Enfin, à long terme, on observe une **réorganisation des réseaux neuronaux** avec formation de bourgeonnements axonaux, appelés *spouting*, développant des néosynapses. Ces dernières sont le siège de phénomènes d'hyperexcitabilité et d'hypersynchronie à l'origine de nouveaux circuits épileptiques [18].

Aussi, au niveau du système nerveux central (SNC), les astrocytes jouent un rôle physiologique dans la **plasticité cérébrale et la neurogenèse** grâce à des « *gap-junctions* », à l'origine de courants calciques au sein de la glie. Ils ont un rôle majeur dans le

contrôle de la neurogenèse dans l'hippocampe de l'adulte [19]. Au cours d'un EME, les crises vont favoriser cette neurogenèse. Les neurones néoformés contribuent, avec les bourgeonnements axonaux des neurones, au développement de circuits neuronaux aberrants [18].

Enfin, il existe une **modification de l'expression des gènes** codant pour certaines protéines, altérant durablement leur fonctionnement. Cela explique l'apparition d'une épilepsie. Il est démontré que ces modifications, lors d'une agression initiale, interviennent au niveau du gène Cav3.2 qui code pour une sous-unité d'un canal calcique. Sa surexpression transitoire entraîne une hyperexcitabilité neuronale. Aussi, le même phénomène au niveau du gène Neuron Restricting Silencing Factor (NRSF) est également prouvé. Ce gène a la particularité de contrôler 1800 gènes. Sa surexpression peut expliquer la transformation d'un cerveau sain en cerveau épileptique [16].

Rappelons que l'épilepsie ne se développe pas forcément après une agression initiale.

Il est possible de définir des marqueurs prédictifs de l'apparition d'une épilepsie.

La réorganisation des circuits neuronaux se manifeste par une activité de type pointes, pointe-ondes à l'EEG. Ce signe est typique et précoce dans l'apparition d'une épilepsie.

Aussi, dans les épilepsies du lobe temporal, on constate un déficit de mémoire spatiale bien avant l'apparition des crises. Ce déficit est associé à une diminution du rythme thêta (4-12 Hz), qui joue un rôle clé dans de nombreux processus cognitifs. La visualisation de cette diminution du rythme thêta associée à des troubles cognitifs pourrait constituer un marqueur prédictif de l'épilepsie.

Sur le plan expérimental, l'angiogenèse et la rupture de la BHE ainsi que l'adhésion des leucocytes constituent des marqueurs prédictifs de l'épilepsie.



Lors des convulsions fébriles compliquées de l'enfant (inférieures à 15 minutes, crises répétitives dans les 24 premières heures, avec des signes unilatéraux ou focaux, déficit post-critique transitoire ou permanent), des concentrations élevées d'interleukine-1 $\beta$  sont retrouvées [16].

Les études scientifiques se poursuivent pour comprendre et traiter les états de mal épileptiques. Pour diminuer la sévérité des crises et l'apparition d'une épilepsie, les recherches s'orientent vers des thérapeutiques réparatrices de la BHE, comme le blocage pharmacologique de HMGB1 et TLR4. La suppression du gène Cav3.2 sur des souris favorise un retard et une sévérité moindre de l'épilepsie après l'agression initiale.

Jusqu'alors, on peut modifier l'épilepsie, mais on ne peut pas empêcher son apparition.

## 5. Etiologies

La recherche étiologique est primordiale. Elle doit être réalisée le plus précocement possible sans retarder, ni la mise en place du traitement antiépileptique ni les manœuvres de réanimation. Elle permet d'adapter ce traitement et d'apprécier le pronostic. Souvent, un EME répond à plusieurs étiologies [1].

La recherche d'un ou plusieurs troubles métaboliques (hypoglycémie, hypocalcémie, hyponatrémie) est incontournable. Il(s) existe(nt) dans environ 15% des cas [20]. Leur correction doit être effectuée en urgence.

Par ailleurs, il est possible d'effectuer l'enquête étiologique suivant les antécédents du patient. Chez les patients épileptiques connus, la première cause responsable d'un EME est le sevrage absolu ou relatif du traitement antiépileptique (34%) [20], soit par non observance, soit par adjonction d'un traitement inducteur enzymatique, soit au cours du changement de traitement antiépileptique. D'autres causes peuvent être retrouvées, comme l'intoxication ou le sevrage alcoolique (13-24%) [20], la prise de médicaments proconvulsivants et les infections intercurrentes (7%) [20]. Si l'enquête ne retrouve aucun facteur responsable et si l'EME persiste, il convient d'élargir la recherche étiologique comme pour un EME inaugural.

Dans le contexte d'un EME inaugural (35 à 50 % selon les études [8]), les principales étiologies responsables sont, d'une part, les souffrances cérébrales aiguës structurales (méningo-encéphalites (3%), accidents vasculaires cérébraux (1%), traumatismes crâniens (3%) [20]) ou fonctionnelles (hyponatrémie aiguë, intoxication médicamenteuse ou prise de substances illicites (3%) [20]). D'autre part, l'EME inaugural peut être consécutif à des lésions cérébrales cicatricielles (séquelles d'accident vasculaire cérébral (AVC), de

traumatisme (30 à 40 %) [20] ou plus rarement à des lésions cérébrales subaiguës évolutives (tumeurs (7%) [20], toxoplasmose cérébrale) ou des affections dégénératives.

L'enquête étiologique reste négative dans moins de 10% des cas [1].

## 6. Diagnostics différentiels

La variabilité des présentations cliniques d'EME pose des problèmes de diagnostic. En dehors des EME tonico-cloniques dont le diagnostic est clinique, des examens complémentaires sont nécessaires pour affirmer les autres formes d'EME. L'EEG tient alors une grande place pour l'aide au diagnostic. En pré-hospitalier, cet examen n'est pas disponible et il convient, malgré tout, de faire le diagnostic afin d'adapter la prise en charge thérapeutique et d'améliorer le pronostic du patient.

Les formes d'EME convulsifs doivent être différenciées des syncopes convulsivantes, d'origine cardiaque (lors de bloc auriculo-ventriculaire de troisième degré ou torsade de pointes), accompagnées de réversion oculaire, d'un raidissement axial et de quelques clonies irrégulières d'amplitude décroissante.

D'autre part, il convient d'éliminer le diagnostic de pseudo état de mal, d'origine psychogène. Il est souvent de longue durée (plusieurs dizaines de minutes) et associe la fermeture des yeux lors de la phase pseudo-convulsive, la résistance à l'ouverture des yeux et une atypie des mouvements (non stéréotypés, asynchrones et anarchiques). L'attitude en opisthotonos est fréquente. Parallèlement, il existe une absence de dysautonomie qui appuie le diagnostic. Le pseudo état de mal peut survenir chez des patients déjà épileptiques, compliquant alors son diagnostic. Enfin, les formes convulsives doivent être différenciées des accès de décérébration. [6] [7]

Les formes d'EME larvés se réduisent à des manifestations cliniques minimales voire nulles (score de Glasgow 4-5, myoclonies péri-orales ou des extrémités, possible secousses nystagmiques). Elles font suite à un EME convulsif généralisé. Son diagnostic est délicat. Ainsi, un coma d'origine diverse (vasculaire, toxique...) et certaines encéphalopathies

métaboliques toxiques ou médicamenteuses accompagnées parfois de myoclonies et associées à des troubles de la vigilance, peuvent évoquer le diagnostic d'EME larvé. [8]

Les formes d'EME myocloniques doivent être distinguées des myoclonies non épileptiques, que l'on peut rencontrer au cours des encéphalopathies post-anoxiques (moins de 10% [21]), des encéphalopathies métaboliques et toxiques, ainsi que certaines pathologies dégénératives (maladie de Creutzfeldt-Jakob...) [21]. Dans ces cas, les myoclonies sont à prédominance axiales et sont soit isolées, soit répétées de manière irrégulière et discontinue. Elles sont spontanées ou déclenchées par des stimulations sonores ou tactiles. Elles ne s'accompagnent que rarement de crises épileptiques voire d'un EME convulsif [1]. A l'EEG, ces formes différentielles ne sont généralement pas toujours associées aux polypointe-ondes, caractéristiques des EME myocloniques. D'autre part, l'EEG peut orienter, en fonction de l'activité cérébrale, vers les diagnostics d'encéphalopathie métabolique, de maladie de Creutzfeld-Jacob ou d'encéphalopathie post-anoxique.

Les formes d'EME non convulsifs se manifestent sous la forme d'un syndrome confusionnel ou psychiatrique [6].

## 7. Complications

L'EME représente la situation extrême d'une crise convulsive. Des modifications systémiques et cérébrales apparaissent dès les premières minutes et entraînent des lésions neuronales irréversibles. La durée de la crise conditionne le pronostic ultérieur. L'évolution se fait sur un mode biphasique.

Durant la **première phase** (10 à 30 premières minutes), on observe une réaction adrénergique intense, par libération de catécholamines dans le sang. Cela entraîne:

- sur le plan cérébral : une augmentation du métabolisme cérébral,
  
- sur le plan cardiovasculaire : une augmentation du débit cardiaque avec une hypertension artérielle, une tachycardie et des troubles du rythme ventriculaire.
  
- sur le plan respiratoire : une hyperventilation par augmentation de la consommation systémique en oxygène, une hypersalivation.
  
- sur le plan métabolique : une hyperglycémie, une hyperlactactémie et une hyperthermie.

Tous ces mécanismes adaptatifs permettent de compenser les besoins métaboliques cérébraux, évitant l'ischémie cérébrale. C'est la **phase de compensation**. [22]

Lors de la **deuxième phase** (30 à 60 minutes), les activités musculaires diminuent et on observe une augmentation croissante des besoins métaboliques cérébraux qui ne peuvent plus être compensés par les mécanismes de la première phase. Il existe alors une altération des mécanismes de l'homéostasie avec inversion du tableau clinique :

- sur le plan cardiovasculaire : baisse du débit cardiaque avec hypotension artérielle voire collapsus par défaillance hémodynamique et vasculaire.

- sur le plan respiratoire : hypoxie secondaire aux apnées et à l'augmentation croissante de la consommation en oxygène, responsable d'une augmentation de l'hypersalivation initiale et d'une hypersécrétion bronchique. On observe aussi une hypercapnie secondaire à l'hypoventilation entraînant une acidose respiratoire. Ces phénomènes vont prédisposer à l'apparition d'un œdème pulmonaire.

- sur le plan métabolique : rhabdomyolyse, acidose métabolique, hyperkaliémie, hypoglycémie, hyperlactactémie, dysfonction hépatique et rénale (tubulopathie aggravée par le collapsus, la déshydratation et la rhabdomyolyse). [22]

- sur le plan cérébral : perte de l'autorégulation vasculaire cérébrale associée à l'hypoxie et aux désordres métaboliques cérébraux (hypoglycémie, hyperlactactémie) entraînant une augmentation de la pression intracrânienne. Tout cela va participer à l'apparition d'un œdème cérébral et d'une ischémie cérébrale irréversible. C'est la **phase de décompensation**.

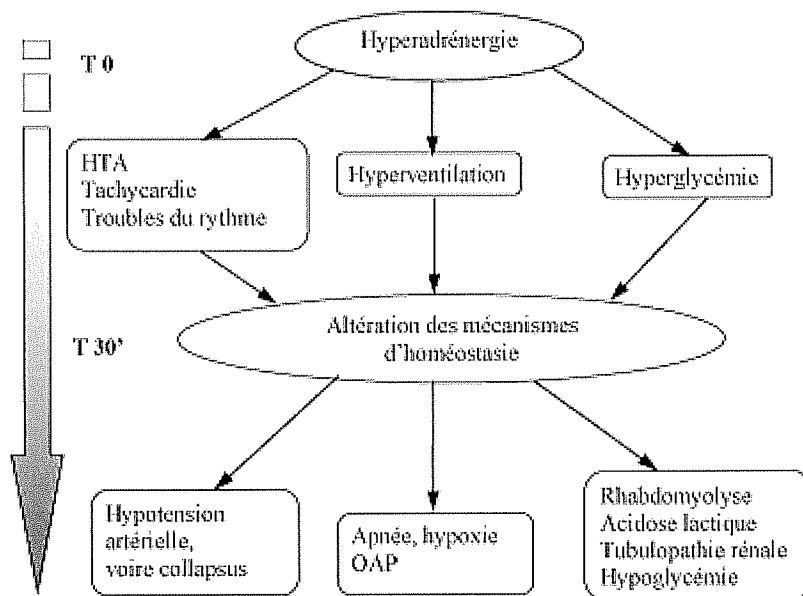


Figure 4 : Evolution biphasique du retentissement systémique de l'état de mal épileptique [23]

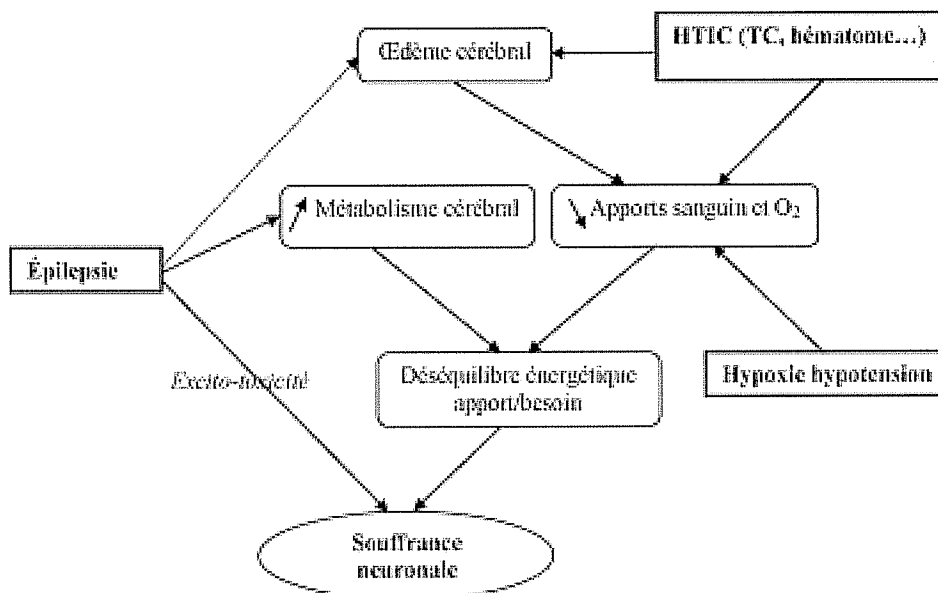


Figure 5 : Mécanismes aggravant la souffrance neuronale dans l'état de mal épileptique [23]



Certaines zones vulnérables du cerveau (hippocampe, thalamus, néocortex), touchées par l'ischémie cérébrale, sont le siège de séquelles permanentes (déficit neurologique, trouble cognitif, épilepsie secondaire par réorganisation synaptique).

De manière expérimentale, la prévention des lésions neuronales secondaires aux EME pourrait faire appel aux antagonistes des neurotransmetteurs et/ou aux bloqueurs de canaux calciques. Mais, il n'existe, à ce jour, aucune application clinique.

Au vu de l'ensemble de ces complications, il s'avère essentiel de prévenir les agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS).

**Tableau 6 : Modifications physiologiques au cours de l'état de mal épileptique tonico-clonique (d'après Shorvon) [22]**

| <i>Modifications cérébrales</i>   | <i>Modifications métaboliques</i> | <i>Modifications cardiovasculaires</i>     |
|-----------------------------------|-----------------------------------|--|
| <b>Phase I de compensation</b>    |                                   |  |
| ↑Métabolisme                      | Hyperglycémie                     | ↑Débit cardiaque                           |
| ↑Débit sanguin cérébral           | Acidose lactique                  | Hypertension artérielle<br>Tachycardie     |
| ↑[Glucose]<br>et son métabolisme  |                                   | Manifestations végétatives<br>sympathiques |
| ↑[lactate]                        |                                   | Hyperthermie                               |
| <i>⇒ Pas d'ischémie cérébrale</i> |                                   |  |

| <b>Phase II de décompensation</b>                  |                                     |                                    |
|--|-------------------------------------|------------------------------------|
| Abolition de l'autorégulation vasculaire cérébrale | Hypoglycémie<br>Hyponatrémie        | Hypoxie<br>Hypotensions artérielle |
| Hypoxie  | Dyskaliémie                         | ↓Débit cardiaque                   |
| Hypoglycémie                                       | Acidose métabolique et respiratoire | Défaillance cardiaque              |
| ↑[Lactate]   | Défaillance hépatique et rénale     | Hyperthermie                       |
| ↑PIC   |                                     |                                    |
|  | Coagulopathie (CIVD)                |                                    |
| Œdème cérébral                                     | Rhabdomyolyse                       |                                    |
| <i>⇒ Ischémie cérébrale</i>                        |                                     |                                    |

## 8. Pronostic

Le pronostic constitue un enjeu majeur de la prise en charge. Il est essentiel de reconnaître précocement l'EME afin d'adapter au mieux la prise en charge thérapeutique. Le pronostic dépend de l'âge, de l'étiologie responsable et de sa morbidité, de la durée d'évolution ainsi que de la précocité et de la qualité de la prise en charge de l'EME [1] [22] [8].

Les facteurs de pronostics indépendants par rapport à la mortalité sont la durée de l'EME au delà d'une heure [14], l'âge supérieur à 65 ans (Towne et al., 1994), le degré de perturbation de l'état de conscience avant l'institution d'un traitement (Rossetti et al., 2006 ; Shneker et Fountain, 2003). Le sexe et la race ne sont pas des facteurs pronostiques même si Logroscino et al. décrivent un rôle protecteur du sexe féminin en 1997 [2]. Concernant les étiologies, l'hypoxie, les AVC, les infections et les désordres métaboliques sont associés à un fort risque de mortalité (plus de 80%). Le sevrage en traitement antiépileptique, l'abus d'alcool et les traumatismes crâniens sont, eux, associés à un faible taux de mortalité [13] et à un pronostic favorable.

Concernant le type de crise, il est démontré une mortalité à long terme (à 10 ans) plus élevée pour les EME myocloniques, EME réfractaires et les EME symptomatiques aigus. Par ailleurs, les EME cryptogéniques ou idiopathiques ont la même mortalité que la population générale [13].

## 9. Traitements

La prise en charge symptomatique et thérapeutique est une urgence. Elle doit être effectuée le plus tôt possible et requiert une équipe médicale d'urgence en pré-hospitalier.

### 9.1) Mesures générales

Les complications secondaires à l'état de mal épileptique impliquent des altérations cérébrales et systémiques retentissant sur le pronostic fonctionnel voire vital. Il est essentiel de prévenir ces complications, encore appelées agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS), dans un but neuroprotecteur. Il existe peu de littérature, à ce sujet, spécifique de l'état de mal épileptique.

Ces mesures de prévention doivent être débutées le plus tôt possible, dès le début de la prise en charge et avant le transfert vers un hôpital afin d'améliorer le pronostic. Elles comprennent :

- le positionnement du patient en position latérale de sécurité, voir en décubitus dorsal si une réanimation respiratoire et hémodynamique est nécessaire. En cas de polytraumatisme ou de suspicion de traumatisme rachidien, les manœuvres de mobilisation doivent respecter la rectitude du rachis avec mise en place d'un collier cervical adapté.
- la liberté des voies aériennes supérieures est une priorité, avec mise en place d'une canule de Guedel qui permettra au patient de ne pas se mordre et aux soignants d'aspirer les sécrétions oropharyngées.

- l'oxygénothérapie permet de palier à la consommation importante d'oxygène secondaire à l'hypermétabolisme cérébral et périphérique et lutter contre l'hypoxie. Elle est sous surveillance de l'oxymétrie pulsée et doit être maintenue au dessus de 95%.

La ventilation non invasive n'a pas de place dans le cadre de l'EME.

Le recours à l'intubation oro-trachéale et à la ventilation mécanique ne sont pas systématiques, et doivent être évaluées au cas par cas selon des indications particulières :

- ° Détresse respiratoire aiguë,
- ° Altération de la vigilance profonde (score de Glasgow inférieur à 8) et prolongée malgré l'arrêt des convulsions.
- ° Etat de mal épileptique réfractaire aux traitements antiépileptiques non anesthésiques après un délai de prise en charge de 30 à 60 minutes.

Dans ce cas, l'objectif est d'obtenir une normoxie et normocapnie entre 35 et 40 mmHg.

- La pose d'une voie veineuse périphérique avec perfusion d'un sérum salé isotonique (NaCl 0,9%). La perfusion de sérum glucosé est permise seulement en cas d'hypoglycémie. Dans les autres cas, l'hyperglycémie secondaire aggraverait l'ischémie cérébrale et par conséquent le pronostic du patient.

- Au niveau hémodynamique, la pression artérielle moyenne doit être comprise entre 70 et 90 mmHg afin d'assurer une pression de perfusion cérébrale satisfaisante. En cas d'hypotension artérielle, un remplissage vasculaire par cristalloïdes est indiqué, voire l'utilisation d'amines vasopressives en cas d'échec.

- Sur le plan métabolique, les contrôles de la glycémie et de la température sont essentiels. L'hypoglycémie prolongée peut aggraver ou induire des lésions neuronales sévères et irréversibles. Elle est détectée par la glycémie capillaire et doit être corrigée rapidement par la perfusion de sérum glucosé 5%, 10%, 30% selon sa profondeur, suivie d'une surveillance rapprochée. Aussi, l'hyperthermie aggrave les lésions neuronales et favorise l'épileptogénèse. Sa correction par perfusion de paracétamol et mesures physiques est indiquée. Reith et al. ont démontré les propriétés neuroprotectrices de l'hypothermie dans le cadre de l'EME [23]. Mais il n'existe, à ce jour, aucune confirmation dans la pratique clinique [1].

L'acidose métabolique secondaire à l'accumulation d'acide lactique doit être respectée jusqu'à l'arrêt des crises. Elle se normalise sans traitement durant cette première phase. A une phase tardive, elle est majorée par l'hyperkaliémie et la rhabdomyolyse. Une alcalinisation peut être alors nécessaire.

Enfin, tout désordre hydroélectrolytique (déshydratation, hypocalcémie, hyponatrémie) et les conséquences des convulsions (rhabdomyolyse, traumatismes) devront être décelés et traités. Cela est davantage possible en hospitalier après obtention du bilan biologique et radiologique. Chez un patient éthylique connu ou suspecté, une injection de Thiamine (Vitamine B1) est recommandée.

## **9.2) Traitement de l'état de mal épileptique**

Le traitement de l'EME est une étape très importante de la prise en charge globale. Il doit être administré en urgence, dès la phase pré-hospitalière, afin de diminuer le risque de lésions cérébrales et l'apparition d'une pharmacorésistance secondaire à sa pérennisation.

Nous n'aborderons, dans ce paragraphe, que la prise en charge des EME convulsifs tonico-cloniques généralisés et les EME convulsifs réfractaires de l'adulte.

### 9.2.1) Pharmacopée des traitements antiépileptiques [24] [25]

En France, comme à l'international, un panel thérapeutique est utilisé dans la prise en charge des états de mal convulsifs généralisés et réfractaires. La molécule idéale aurait, à la fois, une forme intraveineuse et orale permettant le relais, une pénétration intracérébrale rapide avec une cinétique linéaire, une demi-vie brève avec élimination rapide et dépourvue d'effet sédatif et d'autres effets secondaires tels qu'une dépression respiratoire ou circulatoire. A ce jour, cette molécule n'existe pas. Les antiépileptiques disponibles et utilisés sont présents dans le tableau 7.

**Tableau 7 : Caractéristiques pharmacologiques des médicaments antiépileptiques utilisés dans le traitement des états de mal épileptiques. [8]**

| Médicaments  | Délai d'action min | Durée d'action | Dose   | Vitesse d'administration      | Poursuite du traitement                                      |
|--|--------------------|----------------|--|-------------------------------|--|
| clonazépam (Rivotril <sup>®</sup> )                          | 1 à 3 minutes      | 15–20 minutes  | 0,015 mg/kg IVL  | 0,5 mg/minute                 | Éventuellement renouvelé 1 ou 2 fois (voir texte).           |
| diazépam   | 1 à 3 minutes      | 15–20 minutes  | 0,15 mg/kg IVL   | 5 mg/minute                   |  |
| midazolam  | 1 à 3 minutes      | 5–10 minutes   | 0,15 mg/kg IM  |                               | Seul le clonazépam peut être utilisé en relais               |
| phénytoïne (Dilantin <sup>®</sup> )                          | 15 à 30 minutes    | 12–24 heures   | 20 mg/kg à la seringue électrique                                      | Ne pas dépasser 50 mg/minute  | Après 12 heures, adapter selon dosage si poursuite envisagée |
| fosphénytoïne (Prodilantin <sup>®</sup> )                    | 15 à 30 minutes    | 12–24 heures   | 20 mg/kg équivalent–phénytoïne à la seringue électrique                | Ne pas dépasser 150 mg/minute | Après 12 heures, adapter selon dosage si poursuite envisagée |
| phénobarbital (Gardénal <sup>®</sup> )                       | 5 à 20 minutes     | 12–24 heures   | 15 mg/kg SE  | Ne pas dépasser 100 mg/minute | Après 24 heures, adapter selon dosage si poursuite envisagée |
| thiopental (Nesdonal <sup>®</sup> , Pentothal <sup>®</sup> ) | 1 à 2 minutes      | Brève en bolus | 2 mg/kg puis 2 mg/kg toutes les 5 minutes jusqu'à 10 mg/kg maximum     | Bolus sur 20 secondes         | 3 à 5 voire 10 mg/kg/h selon tolérance                       |
| midazolam  | 5 à 60 minutes     | 10–60 minutes  | 0,1 mg/kg puis 0,05 mg/kg toutes les 5 minutes jusqu'à 1 mg/kg maximum | Bolus sur 5 minutes           | 0,05 à 0,6 mg/kg/h (1 mg/kg/h transitoirement)               |
| propofol   |                    | Brève en bolus | 2 mg/kg puis 1 mg/kg toutes les 5 minutes jusqu'à 10 mg/kg maximum     | Bolus                         | Perfusion continue 2–5 mg/kg/h (10 mg/kg/h transitoirement)  |

Les **benzodiazépines**, agonistes GABA-A, maintiennent l'ouverture du canal chlore. Ils ont pour propriété une rapidité d'action en quelques minutes avec une bonne tolérance en injection intraveineuse lente.

Plusieurs molécules existent : lorazepam, clonazepam, diazepam. Dans plusieurs études, le lorazepam montre une supériorité par rapport aux deux autres molécules du fait de sa rapidité d'action en moins de 5 minutes et sa durée d'action prolongée d'environ 12h (Prasad et al., 2005) [26]. Malgré tout, d'autres études n'objectivent pas de différence significative d'efficacité entre lorazepam et diazepam (Alldredge et al., 2001) [27]. Aussi, l'efficacité du clonazepam est proche de celle du lorazepam (Treiman et al., 1990) [26]. Le lorazepam n'est pas disponible en France, sauf procédure d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

Alldredge et al, en 2001, démontrent un bénéfice significatif des benzodiazépines versus placebo dans la prise en charge d'EME convulsifs généralisés à l'arrivée aux urgences [27] [28].

Ils ont un effet sédatif. La posologie varie en fonction des molécules : lorazepam : 0,1 mg/kg en IVL, clonazepam : 0,015 mg/kg en IVL et diazepam : 0,15 mg/kg en IVL.

La **phénytoïne et fosphénytoïne** ont des propriétés antiépileptiques similaires. Ils modulent les canaux sodiques et calciques voltage-dépendants des neurones, inhibent le flux de calcium intramembranaire, et stimulent l'activité sodium/potassium/ATPase des neurones et cellules gliales.

Le délai d'action est de 15 à 30 minutes et la durée d'action de 12 à 24 heures.

Ces molécules ont peu d'effets sédatifs et n'entraînent pas de dépression respiratoire. Les effets secondaires sont systémiques avec bradycardie, hypotension artérielle, arythmie cardiaque... Ces effets sont dose et vitesse-dépendant mais complètement réversibles à l'arrêt de la perfusion et n'engagent pas le pronostic vital (Earnest et al., 1983).

Les contre-indications sont les bradycardies importantes, les blocs auriculo-ventriculaires de 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> degré et les cardiopathies sévères.



Les principales recommandations d'usage par rapport à ces molécules sont de ne pas dépasser 20 mg/kg en une administration et d'utiliser un débit de perfusion de 50 mg/minute au maximum pour la phénytoïne et 150 mg/minute pour la fosphénytoïne.

Aussi, la phénytoïne, contrairement à la fosphénytoïne, induit des effets indésirables locaux à type de douleurs, lymphangites, phlébites pouvant évoluer vers une nécrose cutanée irréversible. Le débit d'administration de la fosphénytoïne est trois fois plus rapide que celui de la phénytoïne mais l'effet antiépileptique survient au même moment pour les deux molécules. Elles agissent dans le même délai. Leur efficacité est évaluable 30 minutes après le début de la perfusion. La fosphénytoïne tend à remplacer la phénytoïne en France.

En 1998, Treiman et al. montre que le lorazepam est significativement plus efficace que la phénytoïne seule, 20 minutes après le début de la perfusion [15].

Le **phénobarbital** est un barbiturique. Il a des propriétés pharmacologiques antiépileptiques dit dose-dépendantes. Il s'agit d'un agoniste GABA-A, qui contrairement aux benzodiazépines, n'entraîne pas de modification de l'affinité pour le récepteur GABA. Il bloque également, à forte dose, les canaux calciques voltage-dépendants.

Son action est rapide, linéaire et est évaluable 20 minutes après le début de la perfusion. Il est instauré à la dose de 10-20 mg/kg avec une vitesse d'administration de 100 mg/minute. Les effets secondaires sont les dépressions respiratoire et systémique, ainsi que l'altération de la conscience, potentialisés par l'association avec les benzodiazépines.

Il est contre-indiqué chez l'insuffisant respiratoire sévère. Il existe un effet dépresseur respiratoire supérieur aux autres molécules antiépileptiques à partir de 20 mg/kg (Crawford et al. (1988)).

L'étude de Shaner et al. (1988) montre une efficacité supérieure du phénobarbital seul comparé à l'association diazepam-phénytoïne [29].

Concernant la dose de phénobarbital efficace, dans la plupart des études, il est écrit que cette molécule a une efficacité dose-dépendante sans autre explication. Les études de Crawford et al. (1988), Lee et al. (2006), Tiamkao et al. (2007) et Wilmshurst et al. (2010) ont montré des taux d'efficacité variables pour des hautes doses chez des patients en EME réfractaire [30] .

Le **thiopental** est un barbiturique utilisé pour l'anesthésie générale des EME réfractaires.

Son action est rapide après la première injection et requiert une perfusion continue pour maintenir une concentration efficace. Il possède une longue demi-vie d'élimination.

Le schéma thérapeutique est généralement une dose de charge initiale de 2 mg/kg pouvant être répétée toutes les 5 minutes jusqu'à un maximum de 10 mg/kg, puis relayée en continu à la dose de 3 à 5mg/kg/h.

La dépression respiratoire et circulatoire de l'agent anesthésique imposent le recours à une ventilation mécanique, voire à l'usage de molécules vasopressives pour la stabilité hémodynamique. Il est recommandé de doser quotidiennement son taux sérique s'il est utilisé pendant plus de 72 heures [9].

Le **propofol** est un agent anesthésique non barbiturique utilisé dans l'EME réfractaire. Il agit en potentialisant le fonctionnement des récepteurs GABA-A, sur un site différent de celui des benzodiazépines.

Son action est fugace, du fait de sa demi-vie rapide, et nécessite un relais continu précoce.

Il est instauré par une dose de charge initiale de 2 mg/kg avec possibilité de répéter les boli de 1 mg/kg toutes les 5 minutes jusqu'à un maximum de 10 mg/kg, puis relayé en continu entre 2 et 5 mg/kg/h.

Il expose à des dépressions circulatoires importantes, notamment chez l'insuffisant cardiaque et a une complication rare mais fatale appelée le « syndrome de perfusion au propofol » (Propofol infusion syndrome) [9]. Ce syndrome associe une défaillance circulatoire, une acidose lactique, une hypertriglycéridémie et une rhabdomyolyse. Une surveillance périodique des lactates, triglycérides et de l'enzyme créatine phosphokinase (CPK) est recommandée. La présence d'anomalie biologique impose l'arrêt de la perfusion du traitement. Il a été démontré que la dose totale de propofol jouerait un rôle dans l'apparition de ce syndrome. Il est donc recommandé de ne pas dépasser un débit de 5 mg/kg/h si son utilisation est maintenue pendant plus de 48 heures (Cremer et al., 2001 ; Vasile et al., 2003) [9]. Des effets extrapyramidaux et proconvulsivants paradoxaux, ainsi que des arrêts cardiaques inexplicables ont été rapportés par Brown et al. en 1998 [12].

L'association de cette molécule à une perfusion de benzodiazépine paraît diminuer le taux de propofol nécessaire pour atteindre les objectifs thérapeutiques, tout en réduisant les risques de complications (Rossetti et al., 2004 ; Wilder-Smith et al., 2001) [9].

Le **midazolam** est une benzodiazépine hydrosoluble qui pénètre rapidement dans le système nerveux central.

Elle est utilisée en intraveineux pour l'anesthésie générale des EME réfractaires avec une dose de charge initiale de 0,1 mg/kg. Il est possible de poursuivre les boli toutes les 5 minutes à 0,05 mg/kg, puis effectuer un relais en continu avec une dose entre 0,05 à 0,6 mg/kg/h.

Son délai d'action est rapide et sa demi-vie courte, ce qui évite une accumulation du médicament.

Comme les autres agents anesthésiques, il provoque des dépressions respiratoires et circulatoires aux doses anesthésiques. On rapporte une tachyphylaxie importante dans les 24-48 premières heures (Claassen et al, 2001) [9].

Cette molécule peut aussi être administrée par voie intramusculaire (0,15mg/kg) ou buccale (0,3mg/kg) si la voie veineuse est impossible. Chez l'enfant, la voie parajugale peut être utilisée (Buccolam®). Cette modalité a montré sa supériorité en terme d'efficacité par rapport à l'administration de benzodiazépines par voie intrarectale [31]. Enfin, la voie intra-nasal existe désormais mais il n'y a pas de donnée sur son effet [32]. Dans ces cas, il ne s'agit pas de dose anesthésique et son utilisation est alors réservée en première intention.

D'autres molécules, comme le **valproate de sodium**, sont utilisées. Son mode d'action affecte les neurotransmetteurs GABA.

Cette molécule est utilisée par voie intraveineuse depuis plus de 30 ans. Pourtant elle n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'EME en France [32].

Elle est seulement contre indiquée dans les hépatopathies préexistantes. Elle est bien tolérée et constitue une alternative au traitement par phénytoïne/fosphénytoïne chez les patients en EME ayant déjà reçu une benzodiazépine en intraveineux et sans réponse à cette dernière. En effet, plusieurs études (Misra et al., 2006 ; Agarwal et al., 2007 chez des adultes et Mehta et al., 2007 chez des enfants) ont montré qu'il n'y avait pas de différence d'efficacité significative entre les 2 molécules mais elle entraîne moins d'effets secondaires [29] [33]. Une étude comparative avec le phénobarbital sur une population pédiatrique a aussi montré qu'il n'existait pas de différence significative concernant l'efficacité. En

revanche, il en existe une concernant la récurrence de l'EME à 24 heures en faveur du valproate de sodium [34].

### **9.2.2) Traitement de l'état de mal épileptique convulsif généralisé de l'adulte**

Même s'il a été démontré que la plupart des crises tonico-cloniques généralisées durent moins de 2 minutes et que beaucoup des EME qui persistent plus de 30 minutes cèdent de manière spontanée (Shorvon, 2005) [35], le traitement le plus précoce possible est recommandé, sans attendre les 5 minutes d'une crise tonico-clonique généralisée qui définissent un état de mal épileptique.

En France, en 1995, la XIV<sup>e</sup> conférence de consensus concernant la prise en charge de l'EME de l'adulte et de l'enfant a été mise à jour. Elle vise à harmoniser les pratiques. Elle se divise en trois temps en fonction de l'évolution de l'EME. (Tableau 8)

Dans les 30 premières minutes, le traitement associe une benzodiazépine (diazepam ou clonazepam) à un antiépileptique de longue durée d'action (phénytoïne ou phénobarbital). Le traitement est effectué en intraveineux.

La deuxième phase, de 30 à 50 minutes, préconise un renforcement de la dose de l'antiépileptique de longue durée d'action préalablement utilisé.

La troisième phase, correspondant à une EME réfractaire évoluant depuis plus de 50 minutes, prévoit soit une anesthésie générale par barbiturique avec assistance ventilatoire, soit le changement du médicament antiépileptique de longue durée d'action utilisé lors de la phase précédente (phénytoïne si utilisation de phénobarbital et inversement) [22].

**Tableau 8 : Conduite à tenir devant un état de mal épileptique proposée lors de la Conférence de consensus de 1995 [22] [6]**

|  |
|--|
| <b>Premier temps : EME dans les 30 premières minutes</b>   |
| <p>→ <b>Injection IV d'une benzodiazépine :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diazepam 2mg/min jusqu'à l'arrêt des convulsions sans dépasser 20 mg</li> <li>ou</li> <li>- Clonazepam : 1mg en 3 min éventuellement répété après 10 min.</li> </ul> <p>→ <b>ET associé immédiatement à un antiépileptique d'action prolongé :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- phénytoïne 50 mg/min sans dépasser la dose totale de 18 mg/kg (ECG, PA), surtout si épileptique connu, risque de dépression respiratoire, surveillance impérative de l'état de conscience.</li> <li>Ou</li> <li>- phénobarbital 100mg/min sans dépasser la dose totale de 10 mg/kg surtout si contre-indication à la phénytoïne.</li> </ul> |
| <b>Deuxième temps : EME depuis 30 à 50 min</b>   |
| <p>→ <b>renforcer la dose de l'antiépileptique d'action longue préalablement choisi :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- phénytoïne sans dépasser 30 mg/kg</li> <li>- phénobarbital 50 mg/min, sans dépasser la dose totale de 20 mg/kg</li> </ul>   |
| <b>Troisième temps : EME de plus de 50 min = EME réfractaire</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anesthésie générale par barbiturique avec ventilation contrôlée : thiopental 5 mg/kg en bolus puis 50 mg toutes les 5 min jusqu'à obtenir un EEG type burst-suppression : surveillance hémodynamique impérative.</li> <li>Ou</li> <li>- Remplacer la phénytoïne préalablement choisie par le phénobarbital et inversement.</li> <li>- possible : midazolam, lidocaïne, clométhiazole, anesthésiques non barbituriques volatils ou IV.</li> </ul>  |

En 1998, l'étude de Treiman et al. [15] révolutionne la prise en charge des EME tonico-cloniques généralisés en mettant en évidence que le lorazepam est aussi efficace que le phénobarbital ou l'association diazepam + phénytoïne.

C'est dans ce contexte, qu'en 2007, a lieu, à Londres, le premier colloque sur l'état de mal épileptique (London Colloquium on Status Epilepticus) où il est proposé un consensus sur la prise en charge thérapeutique des EME. Ce travail est le fruit de plusieurs cliniciens européens encadré par le renommé Simon Shorvon. Il a été approuvé par la ILAE et a pour objectif d'harmoniser la prise en charge thérapeutique de l'EME en Europe afin d'améliorer le pronostic des patients.

Dans le cadre de l'EME tonico-cloniques généralisés, la prise en charge proposée évolue en 3 étapes [36] [37] :

- 1<sup>er</sup> étape : crise évoluant de 0 à 10-30 minutes :

→ Lorazepam : 4 mg en bolus intraveineux (IV), peut être renouvelé une fois.

Pour la première fois, une benzodiazépine non associée à un antiépileptique de longue durée d'action intervient en première ligne du traitement.

Même si l'efficacité du lorazepam est supérieure, les autres benzodiazépines peuvent être utilisées durant cette première étape :

→ Diazepam : 10-20 mg en bolus IV avec un débit de 2-5mg/minute ou 10-30 mg par voie intra-rectale

→ Clonazepam : 1-2 mg en bolus IV avec un débit de 2 mg/minute

→ Midazolam : 5-10 mg par voie buccale ou intra-nasale

- 2<sup>e</sup> étape : EME évoluant de 10-30 minutes à 60-90 minutes :

→ Phénobarbital : perfusion IV à 10-20 mg/kg (dose maximum 100 mg/kg),

ou

→ Phénytoïne : perfusion IV à 15-20 mg/kg avec un débit maximum de 50 mg/minute,

ou

→ Fosphénytoïne : perfusion IV à 15-20 mg/kg avec un débit maximum de 100 mg/minute,

ou

→ Valproate de sodium : perfusion IV à 15-30 mg/kg avec un débit de 3-6 mg/kg/minute,

- 3<sup>e</sup> étape : EME réfractaire évoluant depuis plus de 60-90 minutes :

→ Propofol : bolus de 2 mg/kg en IV, possibilité de le répéter si nécessaire, puis perfusion en continu débutée à 5-10 mg/kg/h puis progressivement diminuée jusqu'à 1-3 mg/kg/h pour l'EEG.

Ou

→ Thiopental : bolus de 100 à 250 mg en IV en 20 secondes, possibilité de délivrer des boli de 50 mg toutes les 2-3 minutes jusqu'au contrôle des convulsions. Puis relais par une perfusion en continu à 3-5 mg/kg/h.

ou

→ Midazolam : bolus initial de 0,1 à 0,3 mg/kg sans dépasser 4 mg/min puis relais en continu entre 0,05-0,4 mg/kg/h.

D'autres auteurs anglais ajoutent une étape à ce schéma. Ils recommandent, chez les patients épileptiques connus, la prise de clobazam par voie orale à la dose de 5-10 mg, diazepam en intra-rectal à 0,5-1 mg/kg, ou midazolam en intra-nasal, buccal ou par voie intramusculaire dès le début de la crise [35]. Cette étape a pour but de prévenir le passage vers la pharmacorésistance et donc améliorer le pronostic.



Ces « directives londoniennes » permettent à tous les pays européens d'effectuer leur consensus en fonction des molécules disponibles, référencées et des particularités de leur pays. En effet, tous les traitements antiépileptiques sont, soit indisponibles, soit non référencés pour la prise en charge des EME. (Tableau 9)

**Tableau 9 : Médicaments antiépileptiques disponibles et utilisables pour le traitement des états de mal épileptiques dans le Monde [36].**

|                          | Valproate       |          | Phenytoin |          | Lorazepam |          | Diazepam  |          | Midazolam |          | Clonazepam |          |
|--------------------------|-----------------|----------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|----------|------------|----------|
|                          | Available       | Reg.f.SE | Available | Reg.f.SE | Available | Reg.f.SE | Available | Reg.f.SE | Available | Reg.f.SE | Available  | Reg.f.SE |
| Australia                | yes             | no       | yes       | yes      | yes       | no       | yes       | yes      | yes       | no       | yes        | yes      |
| Austria                  | yes             | no       | yes       | yes      | yes       | yes      | yes       | yes      | yes       | no       | yes        | no       |
| Belgium                  | yes             | no       | yes       | yes      | yes       | no       | yes       | yes      | yes       | no       | yes        | no       |
| Canada                   | no              | no       | yes       | yes      | yes       | no       | yes       | yes      | yes       | no       | yes        | no       |
| Czech Republic           | no <sup>a</sup> | no       | yes       | yes      | no        | no       | yes       | yes      | yes       | no       | yes        | yes      |
| Denmark                  | yes             | no       | yes       | yes      | —         | —        | —         | —        | —         | —        | —          | —        |
| Finland                  | yes             | no       | yes       | yes      | yes       | no       | yes       | yes      | yes       | no       | yes        | no       |
| France                   | yes             | no       | yes       | yes      | yes       | no       | yes       | yes      | yes       | no       | yes        | yes      |
| Germany                  | yes             | no       | yes       | yes      | yes       | yes      | yes       | yes      | yes       | no       | yes        | yes      |
| Greece                   | yes             | no       | yes       | yes      | —         | —        | —         | —        | —         | —        | —          | —        |
| Hungary                  | yes             | yes      | yes       | yes      | no        | no       | yes       | yes      | yes       | no       | yes        | no       |
| Ireland                  | yes             | no       | yes       | yes      | yes       | no       | yes       | no       | no        | no       | yes        | yes      |
| Italy                    | yes             | no       | yes       | no       | yes       | yes      | yes       | yes      | yes       | no       | yes        | yes      |
| Japan                    | no              | no       | yes       | yes      | yes       | no       | yes       | yes      | yes       | no       | yes        | no       |
| Korea                    | yes             | no       | yes       | yes      | yes       | yes      | yes       | yes      | yes       | yes      | yes        | yes      |
| The Netherlands          | yes             | no       | yes       | yes      | yes       | no       | yes       | no       | yes       | no       | yes        | yes      |
| Norway                   | yes             | yes      | yes       | yes      | no        | no       | yes       | yes      | yes       | no       | yes        | no       |
| Poland                   | yes             | no       | yes       | yes      | yes       | yes      | yes       | no       | yes       | yes      | yes        | no       |
| Portugal                 | yes             | no       | yes       | yes      | yes       | no       | yes       | no       | yes       | no       | yes        | no       |
| Russia                   | yes             | no       | no        | no       | —         | —        | —         | —        | —         | —        | —          | —        |
| South Africa             | yes             | no       | yes       | yes      | yes       | no       | yes       | yes      | yes       | no       | yes        | yes      |
| Spain                    | yes             | no       | yes       | yes      | yes       | no       | yes       | yes      | yes       | no       | yes        | yes      |
| Sweden                   | yes             | no       | yes       | yes      | yes       | no       | yes       | yes      | yes       | no       | yes        | yes      |
| Switzerland              | yes             | no       | yes       | yes      | yes       | no       | yes       | yes      | yes       | no       | yes        | yes      |
| Turkey                   | —               | no       | yes       | yes      | —         | —        | —         | —        | —         | —        | —          | —        |
| United Kingdom           | yes             | no       | yes       | yes      | yes       | yes      | yes       | yes      | yes       | no       | yes        | yes      |
| United States of America | yes             | no       | yes       | yes      | yes       | no       | yes       | yes      | yes       | no       | yes        | no       |

Reg.f.SE, registered for use in SE.

<sup>a</sup>Valproate intravenous (IV) is licensed but not marketed.

En 2009 sont proposées les dernières recommandations françaises sur la prise en charge de l'EME de l'adulte et de l'enfant. Ce travail a été soumis par un groupe d'experts réuni par la Société de Réanimation de Langue Française (SRFL). (Figure 6)

Si les convulsions sont présentes depuis 5 à 30 minutes, il est recommandé d'injecter en IVL une benzodiazépine en monothérapie (clonazepam).

En cas de persistance des convulsions 5 minutes après l'injection, il est recommandé de réinjecter la même benzodiazépine à la même dose, associée à un médicament antiépileptique (fosphénytoïne ou phénobarbital). La molécule antiépileptique est laissée au libre choix du prescripteur et tiendra compte des contre-indications, des risques iatrogènes et de la rapidité d'action.

Puis, si les convulsions persistent 20 minutes après le début de la perfusion de phénobarbital ou 30 minutes après celle de fosphénytoïne, et si certaines conditions sont respectées (EME évoluant depuis moins de 60 minutes, probabilité faible de lésion cérébrale aiguë, ACSOS contrôlés et en l'absence d'EME larvé), il convient de changer de médicament antiépileptique (phénobarbital si fosphénytoïne précédemment utilisée et vice-versa).

Si les conditions ci-dessus ne sont pas honorées, le recours à l'anesthésie générale avec assistance ventilatoire est préconisé.

Dans le cas où les convulsions sont présentes depuis plus de 30 minutes au début de la prise en charge, il convient d'emblée d'associer clonazepam à un des médicaments antiépileptiques. Si les convulsions persistent 5 minutes après le début du traitement, une nouvelle injection de clonazepam à la même dose est recommandée. Enfin, si la crise perdure 20 minutes après l'administration de phénobarbital ou 30 minutes après fosphénytoïne, le recours à l'anesthésie générale doit être envisagé.

Le valproate de sodium est réservée aux situations avec limitation de soins, là où la mise en place d'une anesthésie générale avec ventilation mécanique est déraisonnable [1].

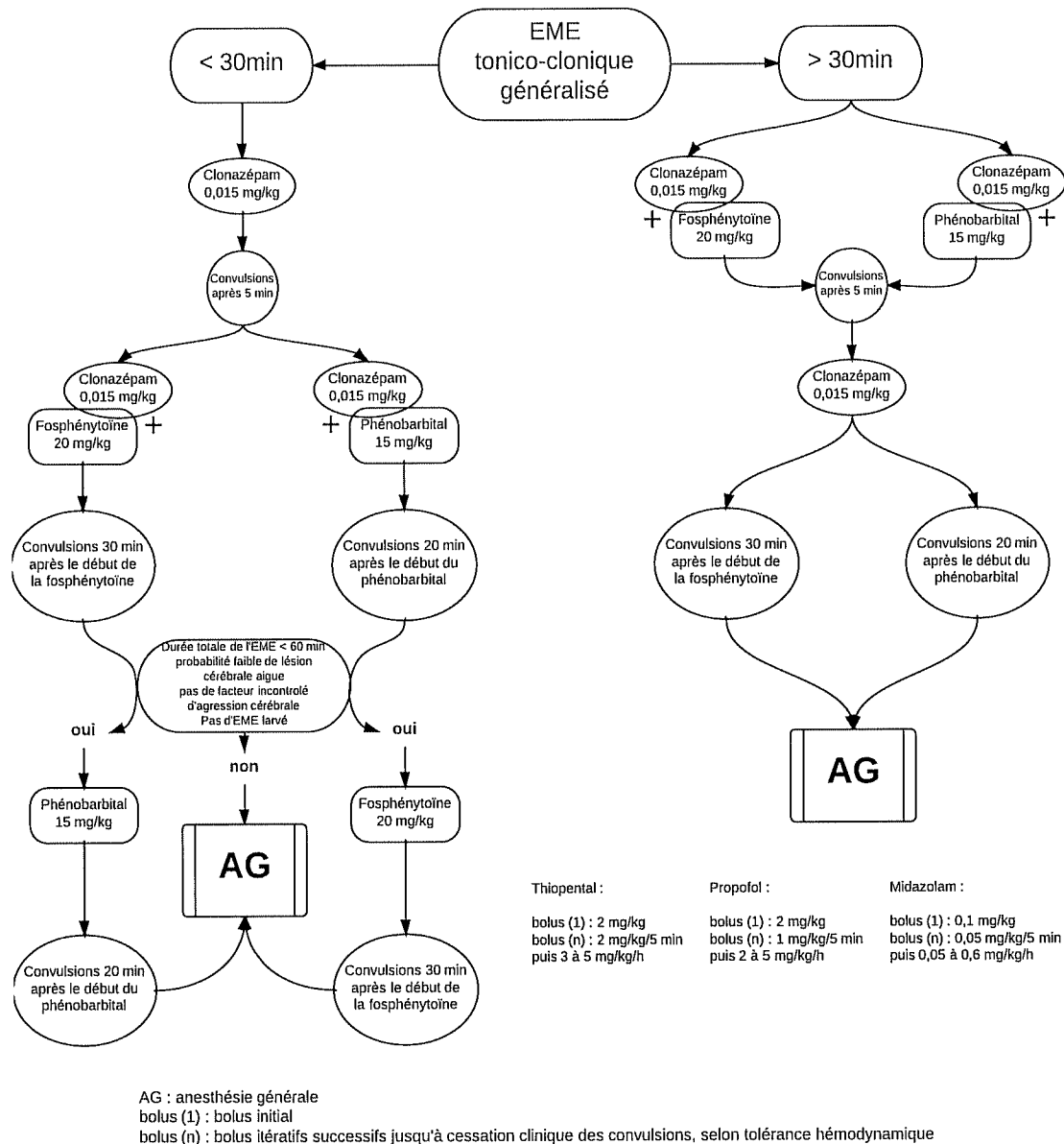


Figure 6 : Algorithme décisionnel de la prise en charge d'un état de mal épileptique tonico-clonique généralisé [1]

Si le contrôle de l'EME est obtenu avant recours à une anesthésie générale, un relais par benzodiazépine par voie entérale (clobazam 5 à 10 mg trois fois par jour ou clonazépam 1 à 2 mg trois fois par jour) ou voie parentérale discontinue est préconisé.

Le relais est immédiat si l'EME a été contrôlé par une seule dose de diazépam ou midazolam en raison du risque de récurrence à court terme [1]. L'adaptation ou l'instauration d'un traitement antiépileptique de fond nécessite l'avis d'un spécialiste.

Comme en France, le reste des pays de l'Europe émettent des « guidelines » concernant cette prise en charge. Par exemple, en Italie, les dernières datent de 2006 [38].

Outre-atlantique, il n'existe pas de grande différence dans la prise en charge des états de mal épileptiques par rapport aux propositions du London Colloquium. La prise en charge s'effectue aussi en 3 phases. Il n'y a, par contre, pas de notion de temps. Des guidelines à ce sujet ont été émises en 2012, avec la participation de Treiman [39].

La première étape (« emergent initial therapy ») est similaire à la pratique européenne. En effet, elle fait intervenir les benzodiazépines en IV avec une préférence pour le lorazepam disponible dans ce continent. Si l'EME répond à cette première phase, l'objectif est de maintenir un taux d'antiépileptique acceptable afin d'éviter la récurrence (aucune donnée thérapeutique).

La deuxième phase (« urgent control therapy »), lorsque l'EME persiste, fait intervenir les antiépileptiques phénytoïne/fosphénytoïne, valproate de sodium, phénobarbital, levetiracetam ou perfusion continue de midazolam. A la différence des européens et plus précisément des français, la molécule de référence est le valproate de sodium du fait de sa bonne tolérance et sa moindre innocuité par rapport aux autres antiépileptiques (cf Pharmacopée des traitements antiépileptiques).

Dans la troisième phase, ou EME réfractaire, il convient de répéter des boli des traitements antiépileptiques utilisés lors de la deuxième phase ou d'ajouter ceux-ci. Si malgré tout, l'EME perdure, le recours à l'anesthésie générale sous assistance ventilatoire avec utilisation de propofol, thiopental et midazolam est nécessaire.

### 9.2.3) Traitement de l'état de mal épileptique réfractaire

Comme nous l'avons vu jusqu'ici, l'état de mal réfractaire (EMR) constitue l'ultime stade de l'évolution d'un EME. Sa définition reste très discutée mais reste, à l'heure actuelle, la résistance à au moins deux médicaments antiépileptiques différents administrés à posologie adaptée [1]. La notion de temps est abordée par certaines équipes et reste mise en avant dans les protocoles.

La pharmacopée de la prise en charge de l'EMR recense l'utilisation de drogues antiépileptiques aux propriétés anesthésiques: le thiopental, le propofol et le midazolam. Leur description, posologie d'utilisation et effets secondaires ont été abordés précédemment dans le paragraphe « Pharmacopée des traitements antiépileptiques ».

En France, l'inducteur anesthésique de référence reste le barbiturique [7]. Une méta-analyse de Claassen et al., en 2002, montre qu'il n'existe pas de différence significative concernant la mortalité entre les trois thérapeutiques. Par contre, le thiopental est associé à un moindre taux d'échec et un moindre échappement thérapeutique.

En pré-hospitalier, les dernières recommandations de pratiques françaises préconisent la technique d'induction séquence rapide dans la prise en charge de l'EMR. Il est conseillé d'utiliser la succinylcholine. Le thiopental, le propofol et l'étomidate trouvent aussi leur place. Concernant l'entretien de la sédation, il est recommandé d'utiliser le midazolam associé à un morphinomimétique. [1]

Les curares de longue durée d'action sont à éviter. En effet, du fait de leurs propriétés, ils peuvent masquer les activités musculaires et ainsi compromettre la surveillance.

La sédation doit être interrompue à l'arrivée en milieu hospitalier afin de permettre une évaluation neurologique.

Les thérapeutiques peuvent être associées en cas d'échec en monothérapie. A ce stade, l'EME est caractérisé d'**EME « super-réfractaire » ou malin** c'est-à-dire résistant à un premier anesthésique [9]. Dans ce cas, l'étiologie reste vraisemblablement responsable de la résistance au traitement. Holtkamp et al. en 2005 a montré qu'il s'agissait souvent de patients atteints d'une affection cérébrale grave.

L'objectif thérapeutique est la suppression des signes cliniques et surtout électriques. Un aspect de bouffées-suppressions (burst-suppression) doit être obtenu sur le contrôle EEG.

Le traitement est ensuite maintenu pendant 24 heures, suivi d'un sevrage progressif sur 12 heures avec relais par d'autres médicaments antiépileptiques. Si l'EME récidive, le même agent anesthésique peut être repris ou substitué par une autre molécule jusqu'à l'obtention à nouveau de 24 heures sans crises [1].

Aussi, d'autres traitements à visées antiépileptiques peuvent être utilisés lors d'EME supra-réfractaires. Ces traitements concernent davantage la prise en charge hospitalière. On retrouve :

- la **kétamine**. Cet anesthésique non barbiturique est utilisé en perfusion continue et peut être administrée seule ou en association avec d'autres traitements antiépileptiques. Il s'agit d'un antagoniste NMDA qui possède un profil favorable sur les dépressions cardiocirculatoires.

Le traitement est débuté par une dose de charge de 2 mg/kg puis un relais en continu pouvant aller jusqu'à 7,5 mg/kg/h [9] [40].

Malgré tout, les études doivent être poursuivies afin notamment d'estimer la durée optimale du traitement [41] [42].

- les **anesthésiques inhalés** (isoflurane, desflurane) sont aussi utilisés. Dans l'étude de Mirsattari et al. en 2004, ce traitement est utilisé sur 7 patients pendant 11 jours en moyenne (2-26) à une concentration de 1,2 à 5% [9]. Il montre de bons résultats dans 57% des cas malgré de nombreux effets secondaires (hypotension artérielle (7/7), atélectasies (7/7), infections (5/7), iléus réflexe (3/7) et accidents thrombotiques veineux (2/7). La mortalité est de 43% dans cette étude [40].

- les médicaments antiépileptiques de nouvelle génération tels que **topiramate, levetiracetam et lacosamide** sont aussi proposés comme alternative dans la prise en charge de l'EMR. Ils possèdent des propriétés pharmacodynamiques qui leur confèrent un rôle dans ce domaine.

Le levetiracetam est disponible sous forme orale et intraveineuse depuis 2006. Il existe une bioéquivalence des deux formes. Cette molécule est bien tolérée, même à des doses élevées. Le seuil de la dose maximum utilisée par bolus est fixé à 60 mg/kg. Il est conseillé d'utiliser de forte dose (2 à 4 grammes) à chaque bolus. Ce traitement est efficace dans 70% des cas avec peu d'effets secondaires (<10%) [43] [29]. Des effets neuroprotecteurs sont démontrés chez l'animal (Gibbs et al., 2006).

Le lacosamide possède, lui aussi, des formes orale et intraveineuse bioéquivalentes. Il est utilisé à une dose moyenne de 400 mg par jour (200 mg toutes les 12h) et est bien toléré. Très peu d'effets secondaires sont rapportés (Kellinghaus et al., Albers et al. et Hoefler et al.

en 2011) [43], bien que de rares cas d'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (AC/FA) ont été présentés lors du dernier congrès de l'American Academy of Neurology (AAN).

Malgré tout, les études disponibles concernant ces molécules sont peu nombreuses et hétérogènes quant à la définition initiale et la population étudiée. Aussi, elles sont toutes rétrospectives, ce qui constitue des biais [44]. Une étude prospective [45], récemment menée, montre des résultats encourageants concernant l'utilisation du locasamide dans l'EMR. Mais cette étude comportait aussi des biais et un faible échantillon.

- D'autres thérapeutiques médicamenteuses sont proposées dans la prise en charge de l'EMR : les **corticostéroïdes**, les **immunoglobulines** ou **plasmaphérèse**, l'**injection de magnésium**. La lidocaïne, le paraldéhyde et l'étomidate sont discutés.

- Des thérapeutiques non médicamenteuses sont aussi bénéfiques.

Chez certains patients, aux indications très précises, il peut être proposé une **résection neurochirurgicale**, la **stimulation du nerf vague** ou la **stimulation magnétique transcrânienne** [46].

Aussi, l'**hypothermie contrôlée** entre 32 et 35°C a démontré son action neuroprotectrice [47] [48] [49].

Enfin, le **régime cétogène** est efficace dans la prise en charge des EMR de l'adulte avec diminution de la fréquence des crises et une amélioration des fonctions cognitives chez certains patients. Chez l'enfant, il est décrit une amélioration de l'attention, de la concentration, de la socialisation et des progrès scolaires (Kinsman et al., 1992 ; Mak et al.,



1999 ; Nordli et al., 2001 ; Pulsifer et al., 2001) [50]. Sur le plan physiopathologique, des propriétés anti-inflammatoires de ce traitement sont établies [51].

Il s'agit d'un régime riche en graisses et pauvre en glucides et protéines avec un ratio de 3/1 ou 4/1. Sur le plan physiopathologique, il existe des modifications métaboliques avec diminution de la glycolyse et stimulation de la voie de  $\beta$ -oxydation des acides gras entraînant la formation d'Acétyl-CoA au niveau du cycle de Krebs. Les corps cétoniques, formés par l'association acétoacétate, acétone et  $\beta$ -hydroxybutyrate, pénètrent dans les tissus et notamment dans le SNC, où ils vont alimenter le cycle de Krebs et produire de l'ATP. Cela aboutit à une réduction du métabolisme oxydatif neuronal et une augmentation du métabolisme des astrocytes [52].

La connaissance des mécanismes d'action reste encore floue. D'autres études à ce sujet sont en cours.

## 10. Bilan étiologique

Comme nous l'avons vu précédemment, la recherche étiologique est indispensable et associée à la prise en charge thérapeutique urgente.

Le bilan hospitalier comprend :

- des examens biologiques avec ionogramme sanguin, calcémie, glycémie et alcoolémie dans le but d'éliminer un trouble métabolique ou une intoxication énoïque. Devant une alcoolémie basse ou négative, il convient d'éliminer un sevrage alcoolique.

Le dosage des  $\beta$ HCG peut être demandé. Une grossesse évolutive aurait des implications diagnostiques et thérapeutiques.

- le dosage des médicaments antiépileptiques (si ceux-ci sont dosables).

- une ponction lombaire est indispensable en présence des signes infectieux. Elle peut être effectuée chez le patient immunodéprimé ou si le bilan est négatif.

- une imagerie cérébrale (TDM voire IRM) sans et avec injection de produit de contraste, dès que le patient est stabilisé. L'examen de choix reste l'IRM cérébrale mais dispose d'une faible disponibilité en première intention. Une tomodensitométrie (TDM) cérébrale, plus disponible, est effectuée en premier choix et peut être couplée à une IRM secondairement. Lors d'une première crise convulsive, 41% des TDM cérébrales sont anormales [20].

- un EEG dans un but d'orientation diagnostique et thérapeutique.

La conférence de consensus de Tours, en 1996, propose des indications à la réalisation d'un EEG. (Tableau 10)

**Tableau 10 : Recommandations de Tours, 1996 [53]**

Indications à la réalisation d'un EEG en urgence (le plus tôt possible).

- présomption clinique de mort cérébrale et prélèvement d'organes envisagé ;
- état de mal épileptique larvé ;
- état de mal myoclonique ;
- prise en charge secondaire d'un état de mal convulsif : contrôle de l'efficacité du traitement ;
- état de mal convulsif avant traitement en cas de doute sur des manifestations non épileptiques chez un patient épileptique connu ;
- instauration d'une neurosédation après la survenue d'un traumatisme crânien ou modification clinique sous neurosédation dans le cadre d'un traumatisme crânien ;
- crises épileptiques généralisées ou focales récidivantes.

Indications à la réalisation d'un EEG dans les 24 premières heures.

- sémilogie clinique évocatrice d'un état de mal épileptique non convulsif (troubles de la vigilance, confusion mentale, sémilogie d'allure psychiatrique, conduite automatique) ;
- traumatisme crânien avec crises épileptiques inaugurales ;
- crise épileptique généralisée inaugurale ;
- malaise suggérant une crise épileptique focale ;
- suspicion clinique d'encéphalite herpétique.

Situations cliniques dans lesquelles l'EEG n'est pas utile en urgence.

- état de mal convulsif avant sa prise en charge thérapeutique initiale ;
- crise épileptique chez un patient épileptique connu ;
- crise épileptique généralisée dans un contexte d'intoxication ou de sevrage (alcool, médicaments) ;
- crise épileptique généralisée traitée par benzodiazépine ;
- traumatisme crânien sans crise inaugurale ;
- déficit neurologique constitué ou transitoire ;
- syndrome confusionnel de cause déterminée ;
- pertes de connaissance brèves ou malaises de cause incertaine, ou de cause non neurologique.

# ETUDE

## **1. Matériel et Méthodes**

Il s'agit d'une étude comparative, descriptive, rétrospective, monocentrique effectuée au sein du SMUR de LIMOGES de 2006 à 2013.

### **1.1) Population étudiée**

Tous les patients inclus dans cette étude présentent un EME selon la définition épidémiologique de référence préconisée par la ILAE. Toutes les crises convulsives tonico-cloniques généralisées et partielles de plus de 5 minutes, continues ou subintrantes, ainsi que les états de mal larvés sont inclus. La population étudiée concerne les adultes de plus de 18 ans. Seules les prises en charge primaires par le SMUR de Limoges sont étudiées.

Les critères d'exclusion recensent les crises convulsives simples, les crises sérielles, les patients de moins de 18 ans, et les prises en charge secondaires par le SMUR de Limoges.

Le diagnostic initial est effectué cliniquement par le médecin urgentiste sur place.

### **1.2) Recueil de données**

Le recueil de données a été réalisé par examen des registres des interventions effectuées au SAMU/SMUR de Limoges de janvier 2006 à juin 2013. L'ensemble des dossiers relatifs à l'épilepsie a été recherché. Les diagnostics étiquetés « état de mal épileptique », « état de mal », « convulsions répétées », « crises convulsives itératives », « crises comitiales », et « convulsions » ont ensuite été recensés. Puis, les fiches d'interventions correspondantes ont été étudiées.

Les caractéristiques générales recueillies pour chaque patient sont : sexe, âge, antécédents favorisants, antécédents d'EME, existence d'un traitement antiépileptique en cours. Lors de la prise en charge pré-hospitalière, les caractéristiques de l'EME (tonicoclonique généralisé ou partiel) et des convulsions (subintrantes ou continues) ainsi que les ACSOS ont été recueillies. L'évaluation initiale des ACSOS comprend le calcul de l'état de conscience initiale par l'intermédiaire du score de Glasgow, la saturation périphérique en oxygène (SpO2) par oxymétrie pulsée, la glycémie capillaire par glucomètre, la température et la pression artérielle moyenne (PAM).

La prise en charge thérapeutique de l'EME est évaluée au travers de la hiérarchie des traitements antiépileptiques administrés, avec leur dose d'administration et le délai entre chaque traitement. Le recours à une anesthésie générale est aussi recherchée au travers d'une intubation oro-trachéale ainsi que des drogues et doses administrées.

Les données concernant la prise en charge des ACSOS comprennent l'administration d'oxygène et son débit, le recours à un remplissage vasculaire et/ou l'administration de drogues vasopressives, la prise en charge de la température et de la glycémie en fonction de leur valeur initiale. L'utilisation d'une canule de Guedel a aussi été recueillie.

Enfin, nous avons recherché la survenue d'un décès avant l'admission et le service d'admission à l'arrivée au CHU de Limoges.

Les données des ACSOS en intra-hospitalier ont été examinées grâce aux logiciels URQUAL (logiciel des urgences), CYBERLAB (logiciel correspondant au système de résultats d'examens de laboratoires) et CROSSWAY (logiciel de dossiers médicaux). Il a été recherché la SpO2 par oxymétrie pulsée, la glycémie veineuse, la température et la PAM à l'arrivée aux urgences.

### 1.3) Analyse statistique

Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous la forme moyenne ( $m$ )  $\pm$  écart-types), minimum, maximum et médiane. Ceux des variables qualitatives sont exprimés en fréquences et pourcentages. Les comparaisons de variables qualitatives entre les deux groupes considérés dans l'étude ( $< 2009$  /  $\geq 2009$ ) ont été réalisées par des tests du Chi2 ou des tests exacts de Fisher en fonction des effectifs théoriques calculés pour les variables considérées.

Les distributions des variables quantitatives entre les deux groupes ont été comparées par des tests non paramétriques de Mann-Whitney pour séries indépendantes en raison du faible effectif de l'étude. Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de 0,05. Le logiciel utilisé est SAS 9.1.3 (SAS Institute, Cary, USA).

## 2. Résultats

Sur les 742 dossiers correspondant à un état épileptique, 166 ont été recensés et étudiés dans les registres du SAMU/SMUR de Limoges. Au final, 76 sujets ont été inclus dans cette étude. Parmi les dossiers exclus, 36 concernent une prise en charge secondaire par le SMUR de Limoges, 24 correspondent à une crise convulsive simple, 19 à des crises sérielles, 3 s'intéressent à des personnes de moins de 18 ans, 7 correspondent à un autre diagnostic que celui d'un EME. Une personne est décédée avant l'arrivée du SAMU 87 et n'a pas permis d'affirmer le diagnostic d'EME initial.

### 2.1) Données socio-épidémiologiques

Les 76 sujets inclus sont répartis en 39 hommes (51,3%) et 37 femmes (48,7%). L'âge moyen de cette population est de 51,4 années ( $\pm$  20 années).

Parmi leurs antécédents, 32,9% (25) sont épileptiques connus, 21,1% (16) ont eu un AVC ou une hémorragie cérébrale, 7,9% (6) ont des antécédents d'infirmité motrice cérébrale (IMC) post-anoxique ou non. Aussi, 6,6% (5) ont respectivement des antécédents traumatiques cérébraux (traumatisme crânien, hématome sous dural post-traumatique) et des antécédents d'origine tumorale (tumeur cérébrale, métastases cérébrales). 2,6% (2) présentent un alcoolisme non sevré et 1,3% (1) ont respectivement des antécédents d'origine infectieuse (méningoencéphalite, abcès cérébraux) et des affections dégénératives. Enfin, 13,2% (10) n'ont aucun antécédent épileptique connu et pour 6,6% (5) les antécédents ne sont pas connus au moment de la prise en charge.



Parmi toute la population étudiée, 65,8% (50) n'ont jamais présenté d'EME dans leurs antécédents et 18,4% (14) en ont déjà fait au moins un. Pour 15,8% (12) d'entre eux, les antécédents d'EME sont inconnus au moment de la prise en charge initiale. (Figure 7)

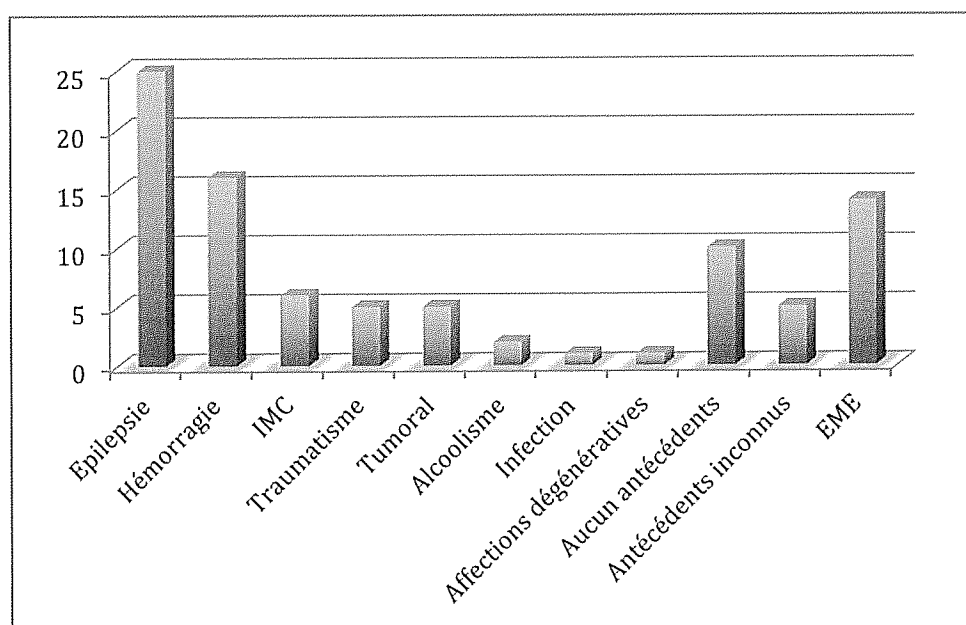


Figure 7 : Antécédents des patients pris en charge pour EME par le SMUR de Limoges

Aussi, 65,8% (50) ont un traitement antiépileptique en cours et 25% (19) ne prennent aucun traitement à visée antiépileptique. Pour 7 sujets (9,2%), les traitements ne sont pas connus par l'équipe médicale pré-hospitalière.

## 2.2) Caractéristiques et prise en charge thérapeutique

Concernant la présentation de l'EME, 59,2% (45) se présentent sous la forme de crises subintrantes et 40,8% (31) sous la forme de crises continues. Aussi, dans la majorité des cas (71 (93,4%)), il s'agit de crises tonico-cloniques généralisées (TCG) et dans 6,6% (5) de crises partielles. (Figure 8)

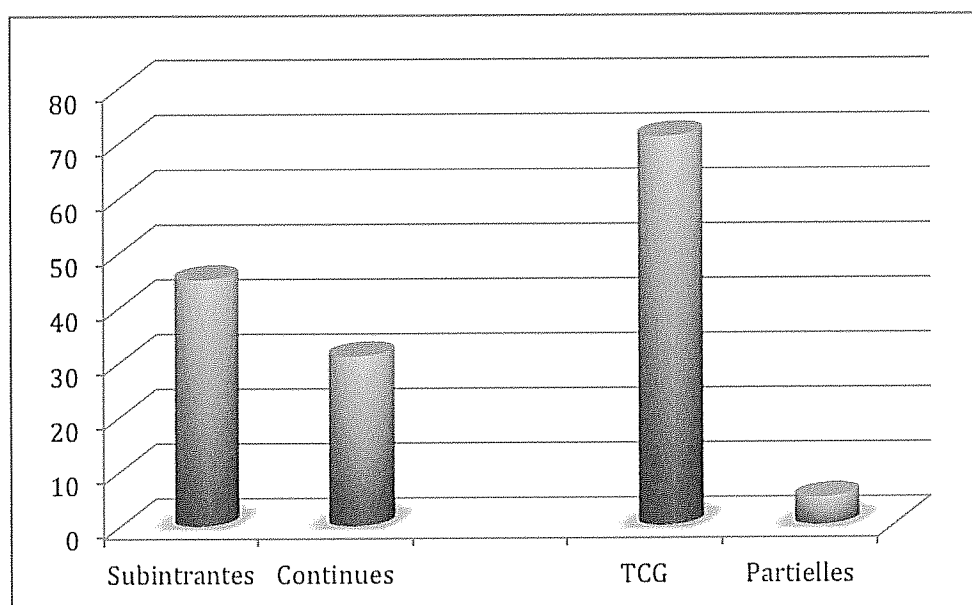


Figure 8 : Caractéristiques des EME

Concernant la prise en charge thérapeutique, le diazepam est utilisé en première intention dans la majorité des cas (89,5% (68)). Le midazolam est utilisé dans 6,6% (5) des cas et le clonazepam dans 3,9% (3) des cas.

En deuxième intention, le diazepam est utilisé majoritairement dans 70% (35) des cas. Le phénobarbital est utilisé dans 16% (8) des cas, le midazolam dans 6% (3) des cas, le levetiracetam dans 4% (2) des cas. Aussi, le clonazepam et le thiopental sont utilisés respectivement dans 2% (1) des cas.

En troisième intention, le phénobarbital est utilisé dans 53,8% (14) des cas, le diazepam dans 23,1% (6) des cas et le thiopental dans 11,5% (3) des cas. Aussi, le clonazepam, le midazolam et le levetiracetam sont utilisés respectivement dans 3,8% (1) des cas.

En quatrième intention, le phénobarbital est utilisé majoritairement dans 55,6% des cas (5). Le thiopental est utilisé dans 22,2% (2) des cas. Le clonazepam et le diazepam représentent respectivement 11,18% (1) des cas.

En cinquième intention, sont utilisés le diazepam et le thiopental respectivement dans 1 cas. Enfin, en sixième intention, le thiopental est utilisé dans 1 cas.

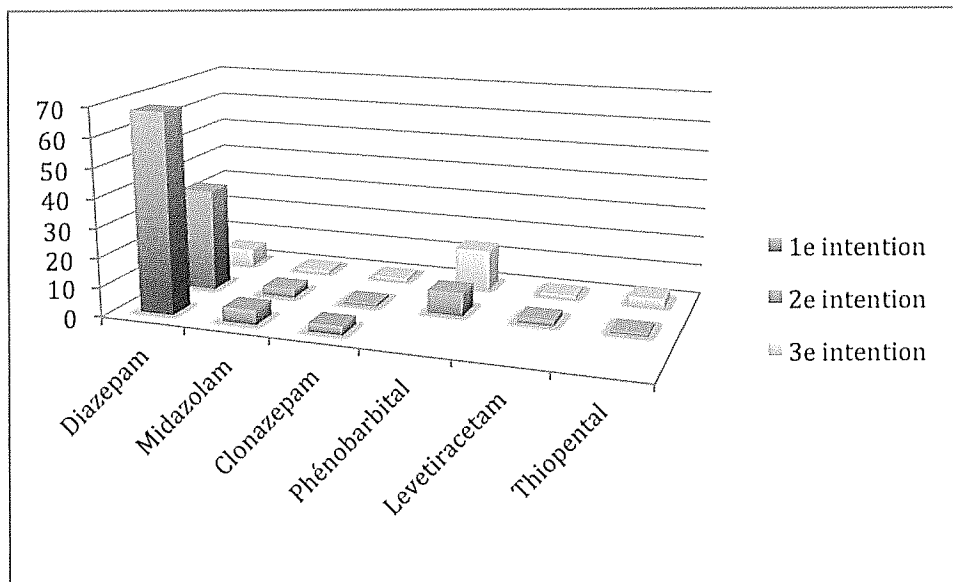


Figure 9 : Prise en charge thérapeutique des EME par le SMUR de Limoges

La comparaison entre les 2 périodes ([2006-2009[ (groupe 1) vs [2009-2013] (groupe 2)) montre qu'en première intention, le diazepam est utilisé majoritairement dans les 2 groupes (93,1% (27) dans le groupe 1 et 87,2% (41) dans le groupe 2). Le midazolam est utilisé dans les mêmes proportions dans les 2 groupes avec 6,9% (2) avant 2009 et 6,4% (3) depuis 2009.

Par contre, depuis 2009, on note l'utilisation du clonazepam, en première intention, dans le groupe 2 (6,4% (3) contre 0% dans le groupe 1). Il n'existe pas de différence significative entre les 2 groupes ( $p=0,2$ ).

En deuxième intention, le diazepam reste la molécule utilisée majoritairement dans les 2 groupes (76,5% (13) dans le groupe 1 et 66,7% (22) dans le groupe 2). On note dans le groupe 2, l'augmentation de l'utilisation du phénobarbital par rapport au groupe 1 (21,2% (7) contre 5,9% (1)). Il n'existe pas de différence significative entre les 2 groupes ( $p=0,4$ ).

En troisième intention, il apparaît que le phénobarbital est utilisé majoritairement dans les 2 groupes (55,6% (5) dans le groupe 1 et 52,9% (9) dans le groupe 2). Le diazepam reste utilisé de manière comparable dans les 2 groupes (22,2% (2) et 23,5% (4)). Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les 2 groupes ( $p=0,3$ ).

Enfin, en quatrième intention, on remarque que le phénobarbital est utilisé de manière comparable entre les 2 groupes (50% (1) et 57,1 (4)). Il n'apparaît pas de différence significative entre les 2 groupes ( $p=0,4$ ). (Tableau 11)

**Tableau 11 : Statistiques des traitements des EME avant et après 2009 au SMUR de Limoges**

| Traitements                | < 2009 N (%) | ≥ 2009 N (%) | p        |
|----------------------------|--------------|--------------|----------|
| 1 <sup>e</sup> intention : |              |              |          |
| - Clonazepam               | 0 (0,0)      | 3 (6,4)      | 0,2000   |
| - Diazepam                 | 27 (93,1)    | 41 (87,2)    |          |
| - Midazolam                | 2 (6,9)      | 3 (6,4)      |          |
| 2 <sup>e</sup> intention : |              |              |          |
| - Clonazepam               | 0 (0,0)      | 1 (3,0)      | 0,4000   |
| - Diazepam                 | 13 (76,5)    | 22 (66,7)    |          |
| - Phénobarbital            | 1 (5,9)      | 7 (21,2)     |          |
| - Midazolam                | 2 (11,8)     | 1 (3,0)      |          |
| - Thiopental               | 1 (5,9)      | 0 (0,0)      |          |
| - Levetiracetam            | 0 (0,0)      | 2 (6,1)      |          |
| 3 <sup>e</sup> intention : |              |              |          |
| - Clonazepam               | 0 (0,0)      | 1 (5,9)      | 0,3000   |
| - Diazepam                 | 2 (22,2)     | 4 (23,5)     |          |
| - Phénobarbital            | 5 (55,6)     | 9 (52,9)     |          |
| - Midazolam                | 1 (11,1)     | 0 (0,0)      |          |
| - Thiopental               | 1 (11,1)     | 2 (11,8)     |          |
| - Levetiracetam            | 0 (0,0)      | 1 (5,9)      |          |
| 4 <sup>e</sup> intention : |              |              |          |
| - Clonazepam               | 0 (0,0)      | 1 (14,3)     | 0,4000   |
| - Diazepam                 | 0 (0,0)      | 1 (14,3)     |          |
| - Phénobarbital            | 1 (50,0)     | 4 (57,1)     |          |
| - Thiopental               | 1 (50,0)     | 1 (14,3)     |          |
| 5 <sup>e</sup> intention : |              |              |          |
| - Diazepam                 | 0 (-)        | 1 (-)        | > 0,9999 |
| - Thiopental               | 1 (-)        | 0 (-)        |          |
| 6 <sup>e</sup> intention : |              |              |          |
| - Thiopental               | 1 (-)        | 0 (-)        | -        |

L'anesthésie générale, avec intubation oro-trachéale et ventilation mécanique, a été nécessaire dans 11,8% (9) des cas. L'induction a été effectuée par l'association thiopental-succinylcholine dans 6 cas (66,66%) et par thiopental seul, étomidate-midazolam-succinylcholine et thiopental-midazolam-succinylcholine dans 1 cas respectivement (11,11%). L'entretien de la sédation a été effectué par l'association midazolam-fentanyl dans 5 cas (55,55%) et par thiopental-fentanyl dans 1 cas (11,11%). Dans 3 cas (33,33%), il n'y a eu aucune sédation en relais de l'induction. (Figure 10)

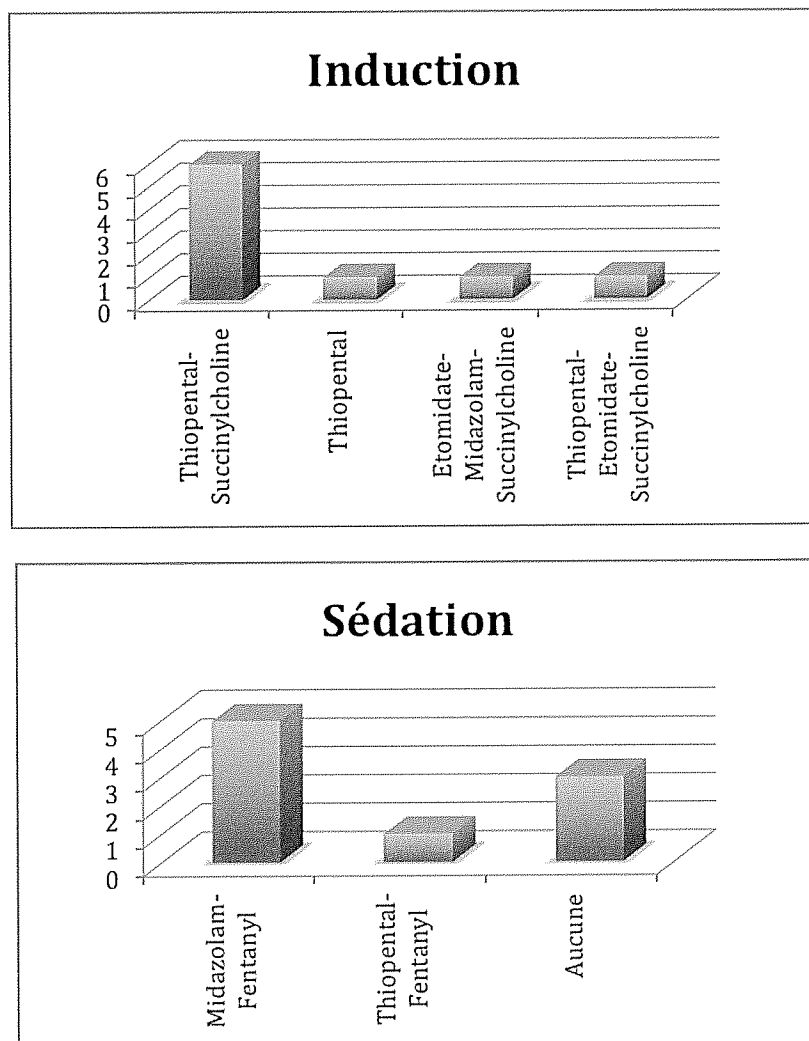


Figure 10 : Prise en charge de l'anesthésie générale dans l'EME par le SMUR de Limoges

### 2.3) Prise en charge des ACSOS

La prise en charge des ACSOS montre qu'en pré-hospitalier, 1 cas (1,58%) d'hypoglycémie (glycémie  $\leq 4$  mmol/L) a été rencontré et aucun traitement n'a été entrepris à cet effet. Huit cas (12,7%) d'hyperglycémie (glycémie  $\geq 12$  mmol/L) ont été retrouvés dont seulement 2 traités par insulinothérapie. La glycémie capillaire est absente des feuilles d'intervention SMUR dans 17,1% des cas (13 cas).

En hospitalier, les résultats montrent qu'un cas (1,38%) d'hypoglycémie a été retrouvé. Il ne correspond pas à celui rencontré en pré-hospitalier. Ce dernier cas est en normoglycémie durant la prise en charge pré-hospitalière, alors que le précédent a retrouvé une normoglycémie en milieu hospitalier malgré l'absence de traitement. De plus, 12 cas (16,66%) d'hyperglycémie ont été observés en milieu hospitalier : 5 correspondent à des hyperglycémies présentes en pré-hospitalier et non traitées, 1 à une hyperglycémie pré-hospitalière traitée par insuline et 4 furent en normoglycémie antérieurement. Dans 2 cas, la glycémie pré-hospitalière n'a pas été mentionnée dans le dossier. La glycémie veineuse hospitalière est absente des dossiers dans 5,26% des cas (4).

La mesure de la PAM n'est pas mentionnée dans les dossiers dans 13,15% (10) des cas en pré-hospitalier et 5,26% (4) des cas en hospitalier. Dix patients (15,15%) ont une PAM initiale inférieure ou égale à 70 mmHg. Parmi eux, un seul a bénéficié d'un remplissage vasculaire et aucun n'a reçu d'amines vasopressives. La PAM finale a retrouvé une hypovolémie inférieure ou égale à 70 mmHg dans 9 cas (12,5%). Parmi eux, 7 patients ont une volémie normale (comprise entre 70 et 90 mmHg) lors de la prise en charge initiale, 1 patient fut déjà en hypovolémie antérieurement et celle-ci n'avait pas été traitée. Enfin, dans 1 cas la PAM initiale n'est pas mentionnée dans le dossier.



Concernant la prise en charge de l'hypoxie, on note que la SpO2 est absente de 9 dossiers SMUR (11,84%) et 5 dossiers hospitaliers (6,57%). La SpO2 initiale est inférieure ou égale à 95% chez 16 patients (23,88%) dont 14 ont été traités avec au moins 6 litres d'oxygène par minute. Les données sont absentes dans 2 dossiers. La SpO2 finale retrouve une hypoxémie inférieure ou égale à 95% dans 10 cas (14%) malgré une oxygénothérapie préalable d'au moins 9 litres par minute dans 8 cas. Les données concernant l'oxygénothérapie délivrée ne figurent pas dans les dossiers dans 2 cas. Les patients nécessitant une intubation oro-trachéale (9) affichent tous une SpO2 finale à 100% sous une FiO2 à 1.

Aussi, 1 cas d'hyperthermie (température  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ) a été retrouvé et non traité par sérum salé froid, en pré-hospitalier. Un cas d'hypothermie (température  $\leq 35,5$ ) a également été rencontré mais sa prise en charge n'est pas mentionnée. Les données concernant la température sont présentes dans 10,5% des dossiers pré-hospitaliers (8) et dans 94,7% des dossiers hospitaliers (72). Cinq patients (6,94%) sont en hyperthermie à leur arrivée en milieu hospitalier. Dans aucun de ces cas, la température n'a été mesurée en pré-hospitalier. Concernant le patient présentant initialement une hypothermie, il fut retrouvé en normothermie à son arrivée en milieu hospitalier.

Une canule de Guedel a été mise en place dans 11,8% des cas (9) par l'équipe médicale pré-hospitalière. Cette information n'est pas retrouvée dans les dossiers dans 76,3% des cas (58). Les patients intubés n'ont pas, non plus, cette information dans leur dossier (9 (11,8%)).

Enfin, la capnie a été mesurée chez 66,6% des patients intubés et ventilés (6). Elle est comprise entre 35 et 40 mmHg à l'arrivée en milieu hospitalier dans 33,3% des cas (3). Il est retrouvé une hypercapnie dans 2 cas (22,2%) et une hypocapnie dans un cas (11,1%).

#### 2.4) Orientation et mortalité

Concernant l'orientation, 40 patients ont été admis au déchocage du CHU Dupuytren de Limoges (60,5%), 27 dans le Service d'Accueil des Urgences (35,5%) et 3 directement dans le service de Réanimation (3,9%). Aucun n'a été admis dans le service de Neurologie. (Figure 11)

Durant notre étude, aucun décès n'a été retrouvé avant l'admission hospitalière.

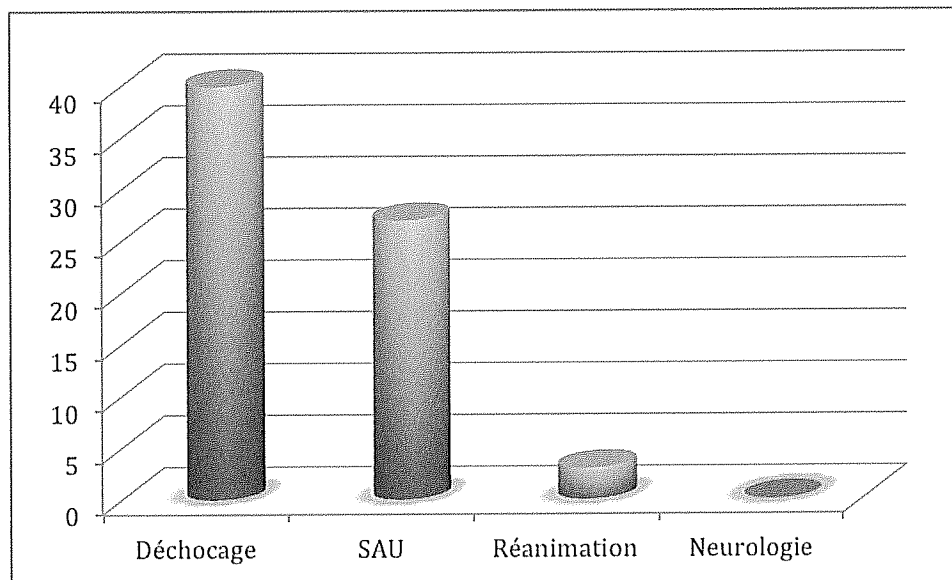


Figure 11 : Orientation des patients

### 3. Discussion

Cette étude rétrospective a pour but d'évaluer la prise en charge initiale des EME de l'adulte par le SMUR de Limoges, par rapport aux dernières recommandations françaises établies en 2009.

Les résultats montrent qu'il existe une certaine discordance de prise en charge par rapport au choix des thérapeutiques utilisées. En effet, le schéma thérapeutique actuel utilise le diazepam en première et seconde intention à la place du clonazepam, recommandé par les experts. Aussi, le phénobarbital est utilisé en deuxième intention, associé à la benzodiazépine précédente, puis renouvelé en cas d'échec. Il n'y a pas de changement avec la fosphénytoïne comme il est recommandé.

Enfin, il n'existe pas de différence significative dans la prise en charge thérapeutique des EME de l'adulte avant et après la parution de ces recommandations ( $p > 0,3$ ).

Ces résultats sont explicables par l'absence de clonazepam et de fosphénytoïne dans la pharmacie du SMUR de LIMOGES. Seuls le diazepam, le phénobarbital, le thiopental, le midazolam sont disponibles dans les sacs d'intervention SMUR, les véhicules et ambulances de réanimation (AR).

Rappelons, tout de même, que le diazepam et le clonazepam sont deux benzodiazépines proches, qui ont les mêmes propriétés pharmacologiques.

Le clonazepam a pourtant été utilisé dans quelques cas depuis 2009. Cette molécule est disponible aux urgences du CHU de Limoges. Il est possible que les médecins urgentistes présents au SMUR de Limoges soient allés la chercher en partant en intervention.

De même, les résultats montrent l'utilisation dans de rares cas du levetiracetam en deuxième et troisième intention, ce qui sort complètement des recommandations. Comme pour le clonazepam, ce médicament n'est pas disponible au SMUR de Limoges mais aux urgences.

La fosphénytoïne est disponible aux urgences du CHU de Limoges, mais contrairement au cas du clonazepam, son utilisation n'apparaît pas dans les résultats de cette étude.

Afin de savoir comment se positionnait le SMUR de Limoges par rapport à la disponibilité de la fosphénytoïne et de la phénytoïne dans les sacs, véhicules ou AR, nous avons fait une rapide étude nationale. Nous avons envoyé un mail à tous les SAMU français par l'intermédiaire du site [www.samu-de-france.fr](http://www.samu-de-france.fr). Nous avons recueilli 38 réponses sur les 95 SAMU français. La fosphénytoïne ou phénytoïne est présente dans 87% des cas (33).

La prise en charge thérapeutique des EMR par le SMUR de Limoges est en accord avec les recommandations française. Les résultats montrent l'utilisation d'une induction séquence rapide par thiopental-succinylcholine dans 66,6% des cas et un entretien de la sédation par midazolam-fentanyl dans 55,5% des cas.

Concernant l'efficacité thérapeutique, le traitement de première intention reste un élément majeur dans la prise en charge des EME généralisés. Il permet de réduire l'évolution vers un EMR lorsqu'il est utilisé dès le début de l'EME. Son efficacité se réduit ensuite rapidement, du fait des modifications physiques comme nous l'avons vu précédemment.

Dans notre étude, l'efficacité du traitement de première intention est de 37%. Comparativement, elle est de 23% dans une étude française récente [54]. Dans l'étude de Treiman [15], elle est de 67% avec l'utilisation de lorazepam.

Concernant la mortalité, elle est nulle dans notre étude. En effet, celle-ci ne concerne que la prise en charge pré-hospitalière des EME. Les patients n'ont pas été suivis une fois leur admission en milieu hospitalier, ce qui explique ces résultats. La mortalité globale des EME dans les 30 premiers jours est estimée entre 8 et 39% selon les études [1] [2].

Le recueil des données de cette étude présente des limites. En effet, il n'est pas strictement mentionné dans tous les dossiers, la durée, l'évolution et le délai de l'arrêt clinique des crises. Aussi, le poids des patients est absent, ce qui n'a pas permis de connaître la dose/poids effectuée pour chaque traitement. Le temps entre chaque administration médicamenteuse est aussi souvent manquant.

Ces informations auraient été intéressantes pour analyser l'efficacité de nos pratiques dans la prise en charge des EME et vérifier l'adéquation avec les dernières recommandations en vigueur. Cela constitue un biais d'information.

De même, le recrutement des patients a été effectué par étude des registres d'intervention du SAMU/SMUR de Limoges. Cette méthode peut aboutir à l'oubli de cas de la part de l'investigateur. Aussi, en amont, les diagnostics mentionnés sur les registres peuvent être incomplets voire erronés, risquant de compromettre la possible inclusion des patients. Cela constitue un biais de sélection.

Aussi, il s'agit d'une étude rétrospective, ce qui augmente la faiblesse de cette étude.

Enfin, cette étude ne concerne que la part pré-hospitalière et ne prend pas en compte le devenir des patients. Il aurait été intéressant de coupler la part hospitalière afin de savoir si le diagnostic final était bien accord avec le diagnostic initial fait par le médecin du SMUR et d'étudier la morbidité ainsi que la mortalité secondaire.

Il apparaît clair, au travers de ces résultats, que l'absence de clonazepam et fosphénytoïne au sein du SMUR de Limoges joue un rôle prépondérant dans l'inadéquation avec les recommandations françaises.

D'ici début octobre 2013, le centre SMUR de Limoges entre dans un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) national visant à comparer l'efficacité entre le lorazepam seul, le clonazepam seul et l'association clonazepam-fosphénytoïne dans le traitement de l'EME tonico-clonique de l'adulte en pré-hospitalier. Cette étude devrait modifier les pratiques actuelles en faisant entrer ces molécules au sein du SMUR de Limoges. Il serait intéressant de renouveler notre étude dans quelques années afin de voir si l'absence de ces thérapeutiques était bien l'unique raison de la non-adaptation aux dernières recommandations françaises.

Aussi, la prise en charge des EME en pré-hospitalier nécessite une intervention urgente avec mise en place des traitements le plus rapidement possible, et une stabilisation des patients afin d'effectuer leur transport dans de bonnes conditions vers le CHU. L'utilisation d'un protocole permettrait d'harmoniser les pratiques et de respecter les recommandations nationales. Il est démontré que l'utilisation d'un protocole en pré-hospitalier est prédictif de l'amélioration de l'efficacité du traitement de première intention et réduit la durée des séjours des patients. Aussi, on retrouve une meilleure efficacité et moins de complications chez les patients traités suivant un protocole thérapeutique [54].

## CONCLUSION

Les états de mal épileptiques tonico-cloniques généralisés et larvés constituent les formes les plus graves des états de mal épileptiques. Ils exposent à une forte morbi-mortalité à court terme. Une prise en charge en urgence et adaptée est indispensable pour améliorer la survie et réduire le risque de complications secondaires. Pour cela, l'intervention d'une équipe SMUR pré-hospitalière est recommandée.

Les résultats de notre étude montrent que la prise en charge de ces patients par le SMUR de Limoges n'est pas strictement en accord avec les dernières recommandations de consensus françaises de 2009. Il apparaît que cette discordance vient, en partie, de l'absence de clonazepam et fosphénytoïne au sein du SMUR de Limoges. En revanche, la prise en charge des EMR est adaptée.

L'obtention de ces molécules et la mise en place d'un protocole adapté permettraient d'améliorer les pratiques du SMUR de Limoges au bénéfice des patients. La participation à un PHRC national permettra, aussi, au SMUR de Limoges de modifier sa prise en charge et d'utiliser de nouvelles molécules.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- [1] OUTIN H., BLANC T., VINATIER I. « Prise en charge en situation d'urgence et en réanimation des états de mal épileptiques de l'adulte et de l'enfant (nouveau-né exclu). Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française ». *Revue Neurologique*. Avril 2009. Vol. 165, n°4, p. 297-305. doi:10.1016/j.neurol.2009.01.048
- [2] ROSSETTI A.-O. « Pronostic de l'état de mal chez l'adulte ». *Revue Neurologique* Avril 2009. Vol. 165, n°4, p. 344-347. doi:10.1016/j.neurol.2008.12.002
- [3] DUPONT S., CRESPEL A. « États de mal épileptiques : épidémiologie, définitions et classifications ». *Revue Neurologique*. Avril 2009. Vol. 165, n°4, p. 307-314. doi:10.1016/j.neurol.2008.11.010
- [4] COEYTAUX A., JALLON P. « Des difficultés de définir et de classer l'état de mal épileptique ». *Neurophysiologie Clinique*. 2000. Vol. 30, n°3, p. 133–138.
- [5] SERVÍT Z. « Les états de mal épileptiques. Compte rendu de la Réunion Européenne d'information électroencéphalographique (Xe Colloque de Marseille, 1962): H. Gastaut, J. Roger and H. Lob (Editors) (Marseille, 1967, 384 p., 90 F) ». *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. Avril 1968. Vol. 24, n°4, p. 400. doi:10.1016/0013-4694(68)90208-3
- [6] *XIVe Conférence de consensus en Réanimation et Médecine d'urgence. Prise en charge de l'état de mal épileptique (adultes et enfants)*. 1995.
- [7] VALTON L., ARANDA A. « Prise en charge des états de mal épileptiques généralisés de l'adulte en France en 2010 ». *Pratique Neurologique - FMC*. Avril 2010. Vol. 1, n°2, p. 151-156. doi:10.1016/S1878-7762(10)70035-2
- [8] OUTIN H. « État de mal épileptique convulsif généralisé de l'adulte en situation d'urgence et en réanimation ». *Journal Européen des Urgences*. Avril 2010. Vol. 23, n°1, p. 15-23. doi:10.1016/j.jeur.2010.05.002
- [9] ROSSETTI A. O., SANTOLI F. « Traitement pharmacologique de l'état de mal réfractaire ». *Revue Neurologique*. Avril 2009. Vol. 165, n°4, p. 373-379. doi:10.1016/j.neurol.2008.12.003
- [10] GASTAUT H. « Classification of status epilepticus ». *Adv Neurol*. 1983. Vol. 34, p. 15-35.
- [11] KACHOUT L. « *Evaluation de la prise en charge de l'état de mal épileptique chez l'adulte au SAMU 94 - SMUR de l'hôpital Henri Mondor. Proposition d'utilisation de la fosphénytoïne* ». Faculté de médecine de Bobigny, 2001. 72 p.



- [12] THOMAS P. « Etats de mal épileptiques: diagnostic et traitement. » *Encyclopédie Médico-chirurgicale, Neurologie*. 2002. n°17-045-A-40, p. 11.
- [13] ROSENOW F., M.HAMER H., KNAKE S. « The epidemiology of convulsive and non convulsive status epilepticus. » *Epilepsia*. 2007. Vol. 48, p. 82-84.
- [14] NELIGAN A., SHORVON S. D. « Prognostic factors, morbidity and mortality in tonic-clonic status epilepticus: A review ». *Epilepsy Research*. Janvier 2011. Vol. 93, n°1, p. 1-10. doi:10.1016/j.eplepsyres.2010.09.003
- [15] TREIMAN D. M., MEYERS P. D., WALTON N. Y., COLLINS J. F., COLLING C., ROWAN A. J., HANDFORTH A., FAUGHT E., CALABRESE V. P., UTHMAN B. M., RAMSAY R. E., MAMDANI M. B., YAGNIK P., JONES J. C., BARRY E., BOGGS J. G., KANNER A. M. « A Comparison of Four Treatments for Generalized Convulsive Status Epilepticus ». *New England Journal of Medicine*. 1998. Vol. 339, n°12, p. 792-798. doi:10.1056/NEJM199809173391202
- [16] BERNARD C. « Physiopathologie des épilepsies : avancées récentes ». *La Presse Médicale*. Mars 2011. Vol. 40, n°3, p. 256-264. doi: 10.1016/j.lpm.2010.12.005
- [17] ENGRAND N., CRESPEL A. « Bases physiopathologiques des états de mal épileptiques ». *Revue Neurologique*. Avril 2009. Vol. 165, n°4, p. 315-319. doi:10.1016/j.neurol.2008.11.011
- [18] BALDY-MOULINIER M., CRESPEL A. « Physiopathologie des crises et des états de mal épileptiques ». *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. Février 2001. Vol. 20, n°2, p. 97-107. doi:10.1016/S0750-7658(00)00280-X
- [19] INSERM. « Les astrocytes contrôlent la neurogénèse dans le système nerveux central adulte. » *Médecine/Sciences*. Novembre 2002. n°11.
- [20] SANTOLI F., CRESPEL A. « Recherche étiologique lors d'un état de mal épileptique ». *Revue Neurologique*. Avril 2009. Vol. 165, n°4, p. 338-343. doi:10.1016/j.neurol.2008.11.006
- [21] NAVARRO V., FISCHER C., CONVERS P. « Diagnostics différentiels des états de mal épileptiques ». *Revue Neurologique*. Avril 2009. Vol. 165, n°4, p. 321-327. doi:10.1016/j.neurol.2008.11.005
- [22] ICHAI, GUERIN, GRIMAUD. « Etat de mal épileptique chez l'adulte. Conférence d'actualisation 1996 » *SFAR*. 1996. p. 573-593.

- [23] ENGRAND N., DEMERET S., SAVARY D., CLAIR B. « Prise en charge non spécifique de l'état de mal épileptique convulsif ». *Revue Neurologique*. Avril 2009. Vol. 165, n°4, p. 348-354. doi:10.1016/j.neurol.2008.11.007
- [24] NAVARRO V., MAZOIT J.-X. « Pharmacologie des agents utilisés dans l'état de mal épileptique ». *Revue Neurologique*. Avril 2009. Vol. 165, n°4, p. 355-365. doi:10.1016/j.neurol.2008.12.001
- [25] BROGLIN D. « États de mal épileptique: bases pharmacocinétiques du traitement antiépileptique chez l'adulte ». *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*. 2001. p. 159–170.
- [26] CLAIR B., DEMERET S., DUPONT S., TAZAROURTE K. « Prise en charge de l'état de mal tonico-clonique généralisé : stratégies thérapeutiques ». *Revue Neurologique*. Avril 2009. Vol. 165, n°4, p. 366-372. doi:10.1016/j.neurol.2009.01.033
- [27] ALLDREDGE B. K., GELB A. M., ISAACS S. M., CORRY M. D., ALLEN F., ULRICH S., GOTTWALD M. D., O'NEIL N., NEUHAUS J. M., SEGAL M. R. « A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus ». *New England Journal of Medicine*. 2001. Vol. 345, n°9, p. 631–637.
- [28] WHELESS J. W., TREIMAN D. M. « The role of the newer antiepileptic drugs in the treatment of generalized convulsive status epilepticus. » *Epilepsia*. 2008. Vol. 49, n°9, p. 74-78.
- [29] TRINKA E. « What is the relative value of the standard anticonvulsants: phenytoin and fosphenytoin, phenobarbital, valproate, and levetiracetam? » *Epilepsia*. 2009. Vol. 50, n°12, p. 40-43.
- [30] YASIRI Z., SHORVON S. D. « How phenobarbital revolutionized epilepsy therapy: The story of phenobarbital therapy in epilepsy in the last 100 years. » *Epilepsia*. 2012. Vol. 53, n°8, p. 26-39.
- [31] MCLNTYRE J., AND AL. « Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. » *Lancet*. Juillet 2005. p. 16-22.
- [32] SHORVON S. « Guidelines for status epilepticus: are we there yet? » *Neurocritical Care*. 2012. n°17, p. 1-2. doi:10.1007/s12028-012-9726-9
- [33] AGARWAL P., AND AL. « Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. » *Seizure*. 2007. Vol.16, p. 527-532.

- [34] MALAMIRI R. A., AND AL. « Efficacy and safety of intravenous sodium valproate versus phenobarbital in controlling convulsive seizures in children: a randomised trial. » *European Journal of Paediatric Neurology*. 2012. Vol. 16, p. 536-541.
- [35] TURNER C. « The management of tonico-clonic status epilepticus. » *Current Anaesthesia and Critical Care*. 2007. Vol. 18, p. 86-93.
- [36] SHORVON S., BAULAC M., CROSS H., TRINKA E., WALKER M., TASKFORCE ON STATUS EPILEPTICUS OF THE ILAE COMMISSION FOR EUROPEAN AFFAIRS. « The drug treatment of status epilepticus in Europe: consensus document from a workshop at the first London Colloquium on Status Epilepticus. » *Epilepsia*. 2008. Vol. 49, n°7, p. 1277-1293.
- [37] SHORVON S. « The treatment of status epilepticus. » *Current Opinion in Neurology*. 2011. Vol 24. p. 165-170.
- [38] MINICUCCI F., MUSCAS G., PERUCCA E., CAPOVILLA G., VIGEVANO F., TINUPER P. « Treatment of status epilepticus in Adults: Guidelines of the Italian League Against Epilepsy. » *Epilepsia*. 2006. Vol. 47, n°5, p. 9-15.
- [39] NEUROCRITICAL CARE SOCIETY STATUS EPILEPTICUS GUIDELINE WRITING COMMITTEE, BROPHY G. M., BELL R., CLAASSEN J., ALLDREDGE B., BLECK T. P., GLAUSER T., LAROCHE S. M., RIVIELLO J. J., SHUTTER L., SPERLING M. R., TREIMAN D. M., VESPA P. M. « Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus ». *Neurocritical Care*. 24 avril 2012. Vol. 17, n°1, p. 3-23. doi:10.1007/s12028-012-9695-z
- [40] SHORVON S., FERLISI M. « The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. » *Brain: a Journal of Neurology*. 2012. p. 2314-2328.
- [41] GASPARD N., FOREMAN B., M. JUDD L., N. BRENTON J., R. NATHAN B., M. MCCOY B., AL-OTAIBI A., KILBRIDE R., SANCHEZ FERNANDEZ I., MENDOZA L., SAMUEL S., ZAKARIA A., P. KALAMANGALAM G., LEGROS B., P. SZAFIARSKI J., LODDENKEMPER T., D. HAHN C., P. GOODKIN H., CLAASSEN J., J. HIRSCH L., M. LAROCHE S. « Intravenous ketamine for the treatment of refractory status epilepticus: A retrospective multicenter study. » *Epilepsia*. 2013. p. 1-6. doi:10.1111/epi.12247
- [42] SYNOWIEC A. S., AND AL. « Ketamine use in the treatment of refractory status epilepticus. » *Epilepsy Research*. 2013. n°105, p. 183-188.
- [43] TRINKA E. « What is the evidence to use new intravenous AEDs in status epilepticus? » *Epilepsia*. 2011. Vol. 52, n°8, p. 35-38.

- [44] HÖFLER J., TRINKA E. « Locasamide as a new treatment option in status epilepticus. » *Epilepsia*. 2013. Vol. 54, n°3, p. 393-404.
- [45] MIRO J., ET AL. « Efficacy of intravenous lacosamide as an add-on treatment in refractory status epilepticus: a multicentric prospective study. » *Seizure*. 2013. p. 77-79.
- [46] ROSSETTI A.-O., LOWENSTEIN D.-H. « Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. » *Lancet Neurol*. Octobre 2011. Vol. 10, p. 922-930.
- [47] PHILLIPS K. F., DESHPANDE L. S., DELORENZO R. J. « Hypothermia reduces calcium entry via the N-methyl-D-aspartate and ryanodine receptors in cultured hippocampal neurons. » *European Journal of Pharmacology*. 2013. p. 186-192.
- [48] WANG Y., LIU P.-P., LI L.-Y., ZHANG H.-M., LI T. « Hypothermia reduces brain edema, spontaneous recurrent seizure attack, and learning memory deficits in the kainic acid treated rats ». *CNS Neuroscience and Therapeutics*. Octobre 2011. Vol. 17, n°5, p. 271-280.
- [49] ROSSETTI A. O. « What is the value of hypothermia in acute neurologic diseases and status epilepticus? » *Epilepsia*. Octobre 2011. Vol. 52 Suppl 8, p. 64-66.
- [50] PORTA N., VALLÉE L., BOUTRY E., AUVIN S. « The ketogenic diet and its variants: State of the art. » *Revue Neurologique*. Novembre 2008. Vol. 165, p. 430-439. doi:10.1016/j.neurol.2008.10.007
- [51] NABBOU R., VEZZANI A., DULAC O., CHIRON C. « Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus. » *The Lancet*. Janvier 2011. Vol. 10, p. 99-108.
- [52] DE SAINT-MARTIN A., BURGER M.-C. « Ketogenic diet: An extreme diet? » *Médecine des maladies métaboliques*. Mars 2013. Vol. 7, n°2, p. 139-143.
- [53] PRALINE J., AND AL. « Emergency EEG: actual indications and results ». *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. 2004. Vol. 34, p. 175-181. doi:10.1016/j.neucli.2004.04.001
- [54] ARANDA A., AND AL. « Generalized convulsive status epilepticus management in adults: a cohort study with evaluation of professional practice. » *Epilepsia*. 2010. Vol. 51, n°10, p. 2159-2161.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Variables recueillies pour le recueil des données de l'étude

### 1) Sur la fiche d'intervention SMUR :

- Date du dossier SMUR : JJ/MM/AA
- 
- Identité du patient : Initiales Nom Prénom (exemple RC)
- 
- Sexe :
  - o Homme = 1
  - o Femme = 2
  
- Age : en années
  
- Antécédents :
  - o Epilepsie = 1
  - o Alcoolisme = 3
  - o Traumatisme crânien, Hématome sous dural post traumatique = 4
  - o AVC, hémorragie méningée = 5
  - o Méningoencéphalite, abcès cérébral = 6
  - o Toxoplasmose cérébrale = 7
  - o Tumeurs cérébrales évolutives, métastases = 8
  - o Affection dégénérative = 9
  - o Infirmité motrice cérébrale post anoxique = 10
  - o Pas d'antécédent épileptique = 11
  - o Antécédents inconnus = 12
  
- Antécédents d'Etat de mal épileptique (EME) :
  - o Oui = 1
  - o Non = 2
  - o NSP (ne sait pas) = 3
  
- Traitement épileptique en cours :
  - o Oui = 1
  - o Non = 2
  - o NSP = 3
  
- Type d'état de mal épileptique :
  - o Crises continues = 1
  - o Crises subintrantes = 2
  - o Etat de mal épileptique larvé = 3
  
- Type de convulsion :
  - o Crise convulsive tonico-clonique généralisée = 1
  - o Crise convulsive partielle = 2

- ACSOS en pré-hospitalier à l'arrivée sur les lieux :
  - Glasgow :
    - en nombre sur 15
    - X = donnée non présente dans le dossier
  - Glycémie capillaire :
    - en mmol/L
    - X = donnée non présente dans le dossier
  - SpO2 (saturation) :
    - en %
    - X = donnée non présente dans le dossier
  - PAM (Pression Artérielle Moyenne) :
    - en mmHg
    - X = donnée non présente dans le dossier
  - Température :
    - en °C
    - X = donnée non présente dans le dossier

- Traitement antiépileptique 1:
  - Clonazepam = 1
  - Diazepam = 2
  - Lorazepam = 3
  - Fosphénytoïne/Phénytoïne = 4
  - Phénobarbital = 5
  - Valproate de sodium = 6
  - Barbiturique (Thiopental) = 7
  - Midazolam = 8
  - Propofol = 9
  - Thiopental = 10
  - Levetiracepam = 11

- Dose traitement 1:
  - en mg
  - X = donnée non présente dans le dossier

- Délai entre traitement de 1 et 2:
  - en minute
  - X = donnée non présente dans le dossier

- Traitement antiépileptique 2:
  - Clonazepam = 1
  - Diazepam = 2
  - Lorazepam = 3
  - Fosphénytoïne/Phénytoïne = 4
  - Phénobarbital = 5
  - Valproate de sodium = 6
  - Barbiturique (Thiopental) = 7
  - Midazolam = 8

- Propofol = 9
  - Thiopental = 10
  - Levetiracepam = 11
- Dose traitement 2:
    - en mg
    - X = donnée non présente dans le dossier
- Délai entre traitement 2 et 3:
    - en minute
    - X = donnée non présente dans le dossier
- Traitement antiépileptique 3:
    - Clonazepam = 1
    - Diazepam = 2
    - Lorazepam = 3
    - Fosphénytoïne/Phénytoïne = 4
    - Phénobarbital = 5
    - Valproate de sodium = 6
    - Barbiturique (Thiopental) = 7
    - Midazolam = 8
    - Propofol = 9
    - Thiopental = 10
    - Levetiracepam = 11
- Dose traitement 3:
    - en mg
    - X = donnée non présente dans le dossier
- Délai entre traitement 3 et 4:
    - en minute
    - X = donnée non présente dans le dossier
- Traitement antiépileptique 4:
    - Clonazepam = 1
    - Diazepam = 2
    - Lorazepam = 3
    - Fosphénytoïne/Phénytoïne = 4
    - Phénobarbital = 5
    - Valproate de sodium = 6
    - Barbiturique (Thiopental) = 7
    - Midazolam = 8
    - Propofol = 9
    - Thiopental = 10
    - Levetiracepam = 11
- Dose traitement 4 :
    - en mg
    - X = donnée non présente dans le dossier

- Délai entre traitement 4 et 5 :
  - en minute
  - X = donnée non présente dans le dossier
  
- Traitement antiépileptique 5 :
  - Clonazepam = 1
  - Diazepam = 2
  - Lorazepam = 3
  - Fosphénytoïne/Phénytoïne = 4
  - Phénobarbital = 5
  - Valproate de sodium = 6
  - Barbiturique (Thiopental) = 7
  - Midazolam = 8
  - Propofol = 9
  - Thiopental = 10
  - Levetiracepam = 11
  
- Dose traitement 5 :
  - en mg
  - X = donnée non présente dans le dossier
  
- Délai entre traitement 5 et 6 :
  - en minute
  - X = donnée non présente dans le dossier
  
- Traitement antiépileptique 6 :
  - Clonazepam = 1
  - Diazepam = 2
  - Lorazepam = 3
  - Fosphénytoïne/Phénytoïne = 4
  - Phénobarbital = 5
  - Valproate de sodium = 6
  - Barbiturique (Thiopental) = 7
  - Midazolam = 8
  - Propofol = 9
  - Thiopental = 10
  - Levetiracepam = 11
  
- Dose traitement 6 :
  - en mg
  - X = donnée non présente dans le dossier
  
- Prise en charge des ACSOS :
  - Oxygène :
    - en L/min
    - X = donnée non présente dans le dossier
  
  - Remplissage :
    - Oui = 1
    - Non = 2
    - X = donnée non présente dans le dossier



- Amines :
  - oui = 1
  - Non = 2
  - X = donnée non présente dans le dossier
  
- Traitement température :
  - Oui =1
  - Non =2
  - X = donnée non présente dans le dossier
  
- Traitement glycémie :
  - Oui= 1
  - Non = 2
  - X = donnée non présente dans le dossier
  
- Utilisation d'une Guedel :
  - Oui= 1
  - Non = 2
  - NSP = 3
  - Non car intubation = 4
  
- Intubation nécessaire :
  - Oui= 1
  - Non = 2
  
- Délai entre dernier traitement antiépileptique médicamenteux et intubation oro-trachéale : en minutes
  
- Drogue induction N°1 :
  - Thiopental= 1
  - Propofol = 2
  - Midazolam = 3
  - Etomidate = 4
  - Celocurine = 5
  - Ketamine = 6
  - Autres = 7
  - Aucune = 8
  
- Dose drogue induction n°1 :
  - en mg
  - X = donnée non présente dans le dossier
  
- Drogue induction n°2 :
  - Thiopental= 1
  - Propofol = 2
  - Midazolam = 3
  - Etomidate = 4
  - Celocurine = 5
  - Ketamine = 6
  - Autres = 7
  - Aucune = 8

- Dose drogue induction n°2 :
  - en mg
  - X = donnée non présente dans le dossier
  
- Sédatation 1 :
  - Midazolam = 1
  - Sufentanyl / Fentanyl = 2
  - Thiopental = 3
  - Propofol = 4
  - Aucune =5
  
- Dose sédatation 1 :
  - Si 1, 3 ou 4 à la question précédente = en mg/h
  - Si 2 à la question précédente = en microgramme/h
  - X = donnée non présente dans le dossier
  
- Sédatation 2 :
  - Midazolam = 1
  - Sufentanyl / Fentanyl = 2
  - Thiopental = 3
  - Propofol = 4
  - Aucune =5
  
- Dose sédatation 2 :
  - Si 1, 3 ou 4 = en mg/h
  - Si 2 = en microgramme/h
  - X = donnée non présente dans le dossier
  
- PETCO2 (capnographie) :
  - en mmHg
  - X = donnée non présente dans le dossier
  
- Décès avant admission:
  - Oui = 1
  - Non = 2
  
- Admission :
  - Service des Urgences (SAU) du CHU Dupuytren Limoges = 1
  - Déchocage des urgences du CHU Dupuytren Limoges= 2
  - Service Neurologie du CHU Dupuytren Limoges= 3
  - Service Réanimation = 4

## 2) Sur le dossier URQUAL des urgences :

- A l'admission :
  - Lactates :
    - en mmol/L
    - X = donnée non présente dans le dossier médical

- CPK :
  - en UI/L
  - X = donnée non présente dans le dossier médical
- Glycémie veineuse :
  - en mmol/L
  - X = donnée non présente dans le dossier médical
- PAM :
  - en mmHg
  - X = donnée non présente dans le dossier médical
- Température :
  - en °C
  - X = donnée non présente dans le dossier médical
- SpO2 :
  - en %
  - X = donnée non présente dans le dossier médical

## Annexe 2 : Tableaux des données

| Patient | Date     | Initiales | Sexe | Age | Antécédents | EME | Traitement épileptique | Type EDM | Type convulsion |   |
|---------|----------|-----------|------|-----|-------------|-----|------------------------|----------|-----------------|---|
| 1       | 20/01/06 | PC        | 1    | 53  | 12          | 3   |                        | 3        | 2               | 1 |
| 2       | 22/01/06 | PN        | 2    | 38  | 1           | 2   |                        | 1        | 2               | 1 |
| 3       | 19/02/06 | GC        | 1    | 68  | 5           | 2   |                        | 1        | 2               | 1 |
| 4       | 31/03/06 | GA        | 1    | 38  | 3           | 2   |                        | 2        | 2               | 1 |
| 5       | 24/05/06 | DE        | 1    | 22  | 10          | 2   |                        | 1        | 1               | 2 |
| 6       | 20/09/06 | CE        | 1    | 51  | 1           | 2   |                        | 1        | 1               | 1 |
| 7       | 17/10/06 | FN        | 2    | 35  | 12          | 3   |                        | 3        | 2               | 1 |
| 8       | 18/10/06 | NH        | 2    | 51  | 11          | 3   |                        | 2        | 1               | 1 |
| 9       | 18/10/06 | PA        | 2    | 42  | 1           | 2   |                        | 1        | 2               | 1 |
| 10      | 10/11/06 | GA        | 1    | 45  | 5           | 1   |                        | 1        | 2               | 1 |
| 11      | 26/11/06 | ND        | 1    | 50  | 4           | 2   |                        | 2        | 2               | 1 |
| 12      | 02/01/07 | PO        | 1    | 38  | 11          | 3   |                        | 2        | 2               | 1 |
| 13      | 29/01/07 | AM        | 1    | 57  | 1           | 2   |                        | 1        | 2               | 1 |
| 14      | 01/02/07 | VN        | 2    | 41  | 10          | 2   |                        | 2        | 2               | 1 |
| 15      | 19/02/07 | PA        | 1    | 78  | 11          | 3   |                        | 2        | 2               | 1 |
| 16      | 04/07/07 | FM        | 2    | 38  | 11          | 3   |                        | 2        | 2               | 1 |
| 17      | 26/07/07 | LL        | 1    | 37  | 11          | 3   |                        | 2        | 2               | 1 |
| 18      | 07/08/07 | ML        | 2    | 68  | 4           | 2   |                        | 2        | 1               | 1 |
| 19      | 10/08/07 | BH        | 1    | 26  | 1           | 2   |                        | 1        | 2               | 1 |
| 20      | 22/08/07 | RP        | 1    | 55  | 12          | 3   |                        | 2        | 2               | 1 |
| 21      | 29/11/07 | DB        | 2    | 50  | 3           | 2   |                        | 2        | 2               | 1 |
| 22      | 19/12/07 | AM        | 1    | 58  | 5           | 1   |                        | 1        | 2               | 1 |
| 23      | 11/02/08 | DE        | 2    | 72  | 1           | 2   |                        | 1        | 2               | 1 |
| 24      | 10/05/08 | MA        | 2    | 32  | 1           | 2   |                        | 1        | 2               | 1 |
| 25      | 29/05/08 | MA        | 2    | 34  | 1           | 1   |                        | 1        | 2               | 1 |
| 26      | 13/09/08 | VG        | 2    | 85  | 5           | 2   |                        | 3        | 2               | 1 |
| 27      | 11/11/08 | GA        | 1    | 47  | 5           | 1   |                        | 1        | 2               | 2 |
| 28      | 06/12/08 | BV        | 2    | 28  | 1           | 2   |                        | 1        | 2               | 1 |
| 29      | 22/12/08 | PJ        | 1    | 80  | 5           | 2   |                        | 2        | 1               | 1 |
| 30      | 07/04/09 | LM        | 2    | 21  | 10          | 2   |                        | 1        | 1               | 1 |
| 31      | 22/05/09 | MA        | 2    | 33  | 1           | 1   |                        | 1        | 2               | 1 |
| 32      | 04/06/09 | GB        | 1    | 58  | 11          | 2   |                        | 2        | 2               | 1 |
| 33      | 01/07/09 | TC        | 2    | 48  | 8           | 2   |                        | 1        | 1               | 1 |
| 34      | 10/08/09 | MA        | 2    | 34  | 1           | 1   |                        | 1        | 2               | 1 |
| 35      | 14/08/09 | DD        | 2    | 82  | 9           | 3   |                        | 2        | 1               | 1 |
| 36      | 20/08/09 | MA        | 2    | 34  | 1           | 1   |                        | 1        | 2               | 1 |
| 37      | 28/08/09 | FP        | 2    | 26  | 1           | 2   |                        | 1        | 2               | 1 |
| 38      | 04/09/09 | MA        | 2    | 34  | 1           | 1   |                        | 1        | 2               | 1 |
| 39      | 18/09/09 | JL        | 1    | 31  | 10          | 2   |                        | 1        | 2               | 1 |
| 40      | 13/09/09 | MA        | 2    | 34  | 1           | 1   |                        | 1        | 2               | 1 |
| 41      | 26/09/09 | RB        | 2    | 86  | 5           | 2   |                        | 1        | 1               | 1 |
| 42      | 26/09/09 | RN        | 2    | 57  | 1           | 2   |                        | 1        | 2               | 1 |
| 43      | 08/11/09 | BJ        | 1    | 38  | 4           | 3   |                        | 1        | 1               | 1 |
| 44      | 27/02/10 | NG        | 2    | 86  | 5           | 2   |                        | 2        | 1               | 1 |
| 45      | 01/05/10 | CE        | 1    | 42  | 1           | 2   |                        | 1        | 1               | 1 |
| 46      | 23/05/10 | RS        | 2    | 20  | 11          | 2   |                        | 2        | 1               | 1 |
| 47      | 05/06/10 | BC        | 1    | 60  | 12          | 3   |                        | 3        | 1               | 1 |
| 48      | 06/07/10 | JL        | 1    | 32  | 10          | 1   |                        | 1        | 1               | 1 |
| 49      | 06/09/10 | BG        | 1    | 91  | 5           | 1   |                        | 1        | 1               | 1 |
| 50      | 28/09/10 | GM        | 2    | 65  | 1           | 2   |                        | 1        | 1               | 1 |
| 51      | 22/12/10 | BM        | 1    | 74  | 1           | 2   |                        | 1        | 2               | 1 |
| 52      | 17/01/11 | DM        | 2    | 70  | 8           | 2   |                        | 1        | 1               | 1 |
| 53      | 22/04/11 | CM        | 2    | 26  | 1           | 2   |                        | 1        | 1               | 2 |
| 54      | 26/04/11 | DM        | 1    | 75  | 4           | 2   |                        | 1        | 1               | 1 |
| 55      | 27/04/11 | CJ        | 1    | 85  | 5           | 2   |                        | 1        | 1               | 1 |
| 56      | 20/06/11 | MA        | 2    | 36  | 1           | 1   |                        | 1        | 2               | 1 |
| 57      | 21/06/11 | GC        | 2    | 61  | 8           | 2   |                        | 1        | 2               | 1 |
| 58      | 21/08/11 | DS        | 2    | 33  | 12          | 3   |                        | 3        | 2               | 1 |
| 59      | 16/09/11 | JL        | 1    | 32  | 10          | 1   |                        | 1        | 2               | 1 |
| 60      | 23/09/11 | DG        | 2    | 84  | 5           | 2   |                        | 1        | 1               | 2 |
| 61      | 03/01/12 | DM        | 1    | 68  | 8           | 2   |                        | 1        | 2               | 1 |
| 62      | 04/01/12 | FY        | 1    | 55  | 5           | 2   |                        | 1        | 1               | 1 |
| 63      | 15/01/12 | MG        | 1    | 52  | 1           | 2   |                        | 1        | 1               | 1 |
| 64      | 21/01/12 | AB        | 1    | 59  | 5           | 2   |                        | 3        | 1               | 2 |
| 65      | 07/04/12 | RJ        | 2    | 85  | 1           | 2   |                        | 1        | 2               | 1 |
| 66      | 27/04/12 | JB        | 2    | 53  | 11          | 2   |                        | 1        | 2               | 1 |
| 67      | 09/08/12 | FM        | 1    | 81  | 11          | 2   |                        | 2        | 1               | 1 |
| 68      | 11/09/12 | FS        | 1    | 28  | 6           | 2   |                        | 1        | 1               | 1 |
| 69      | 21/09/12 | FY        | 1    | 56  | 5           | 1   |                        | 1        | 2               | 1 |
| 70      | 25/10/12 | BF        | 1    | 19  | 1           | 2   |                        | 1        | 1               | 1 |
| 71      | 15/11/12 | DA        | 2    | 59  | 1           | 2   |                        | 1        | 2               | 1 |
| 72      | 10/01/13 | CF        | 2    | 62  | 5           | 2   |                        | 1        | 1               | 1 |
| 73      | 13/02/13 | LE        | 1    | 20  | 11          | 2   |                        | 2        | 1               | 1 |
| 74      | 06/03/13 | BA        | 1    | 67  | 5           | 2   |                        | 3        | 2               | 1 |
| 75      | 23/03/13 | DS        | 1    | 84  | 4           | 2   |                        | 2        | 1               | 1 |
| 76      | 11/05/13 | RJ        | 1    | 55  | 8           | 2   |                        | 1        | 2               | 1 |

| Patient | Glasgow | Glycémie capillaire | SpO2 | PAM | pré-hospitalier |         |             |        |                        | hospitalier         |        |          |       | SpO2 |                   |     |             |     |
|---------|---------|---------------------|------|-----|-----------------|---------|-------------|--------|------------------------|---------------------|--------|----------|-------|------|-------------------|-----|-------------|-----|
|         |         |                     |      |     | Température     | Oxygène | Remplissage | Amines | Traitement température | Traitement glycémie | Guedel | Lactates | CPK   |      | Glycémie veineuse | PAM | Température |     |
| 1       | 11      | 11,1                | 93   | 120 | X               | 6       | 2           | 2      | X                      | 2                   | 2      | 1        | 8,84  | 243  | 10,8              | 107 | 38,8        | 98  |
| 2       | 13      | 7,3                 | 98   | 70  | X               | 15      | 2           | 2      | X                      | 2                   | 2      | 3        | 0,74  | 113  | 5,2               | X   | X           | X   |
| 3       | 3       | 7,3                 | 98   | 110 | X               | X       | 2           | 2      | X                      | 2                   | 2      | 3        | 9,04  | 117  | 6,7               | 116 | 36,4        | 96  |
| 4       | 3       | 4,6                 | 100  | 93  | X               | 6       | 2           | 2      | X                      | 2                   | 2      | 3        | 4,27  | X    | 3,4               | 101 | 36,8        | 100 |
| 5       | 13      | X                   | 98   | 93  | 37,6            | 6       | 2           | 2      | X                      | 1                   | 3      | 3        | 1,05  | X    | 6                 | 69  | 37,6        | 99  |
| 6       | 3       | 4,6                 | 97   | 90  | X               | 9       | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | 1,79  | 105  | 4,9               | 98  | 36,7        | 99  |
| 7       | 4       | 11,1                | 98   | 100 | X               | 9       | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | 5,56  | 122  | 7,6               | X   | X           | X   |
| 8       | 9       | 7                   | 100  | 140 | X               | X       | 2           | 2      | X                      | X                   | 3      | 3        | 1,99  | 76   | 9,1               | 169 | 35          | 98  |
| 9       | 15      | X                   | 96   | X   | X               | 15      | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | X     | X    | X                 | 89  | 37,2        | 96  |
| 10      | 6       | 5,6                 | 100  | 77  | X               | 9       | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | 1,25  | 61   | 4,7               | 97  | 37          | 100 |
| 11      | 8       | 6,5                 | 100  | 107 | 36,4            | 12      | 2           | 2      | 2                      | 2                   | 4      | 4        | 21,14 | 320  | 6,2               | X   | X           | X   |
| 12      | X       | 9,9                 | 100  | 113 | 37,4            | 6       | 2           | 2      | 2                      | 2                   | 4      | 4        | 5,6   | 288  | 5,7               | 125 | 37,4        | 98  |
| 13      | X       | 8,2                 | 96   | 72  | X               | 8       | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | X     | 76   | 4,7               | 93  | 37,4        | 100 |
| 14      | 6       | 6,2                 | 100  | X   | X               | 9       | 2           | 2      | X                      | X                   | 3      | 3        | 10,89 | 155  | 5                 | 137 | 36,9        | 100 |
| 15      | 11      | X                   | 100  | X   | X               | 15      | 2           | 2      | X                      | 1                   | 4      | 4        | 4,44  | 207  | 6,8               | 96  | 36          | 100 |
| 16      | X       | 7,2                 | 100  | 93  | X               | 12      | 2           | 2      | X                      | 2                   | 1      | 1        | 1,35  | 940  | 6,8               | 107 | 37,1        | 100 |
| 17      | X       | X                   | X    | 97  | X               | 15      | 2           | 2      | X                      | 2                   | 1      | 1        | 1,14  | 93   | 12,2              | 53  | 36,8        | 92  |
| 18      | 3       | 5                   | 100  | 52  | X               | X       | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | X     | 147  | X                 | 85  | 36,8        | 96  |
| 19      | X       | 13,9                | 99   | 90  | X               | 15      | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | X     | 174  | 14,7              | 109 | 36,4        | 100 |
| 20      | 3       | 6                   | 98   | 105 | X               | X       | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | 7,48  | 441  | 5,9               | 98  | 37,2        | 100 |
| 21      | X       | 9                   | 99   | X   | X               | 9       | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | 1,55  | 553  | 5,4               | 123 | 36,5        | 93  |
| 22      | 3       | 8,8                 | 100  | 80  | X               | 15      | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | X     | 72   | 8,6               | 100 | 37,6        | 100 |
| 23      | 3       | 11                  | 92   | 63  | X               | 15      | 2           | 2      | X                      | 1                   | 3      | 3        | 6,84  | 202  | 10,9              | 82  | 37,9        | 100 |
| 24      | 10      | 4                   | 98   | 100 | X               | 15      | 2           | 2      | X                      | X                   | 3      | 3        | 5,29  | 28   | 5                 | 128 | 37,3        | 100 |
| 25      | 7       | 4,59                | 98   | 103 | X               | 9       | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | 11,83 | 84   | 12,6              | 119 | 38,1        | 98  |
| 26      | 3       | 14,7                | 90   | 131 | X               | 15      | 2           | 2      | X                      | 1                   | 3      | 3        | 0,9   | 55   | 5,4               | 159 | 36,6        | 100 |
| 27      | X       | 5,2                 | 86   | 100 | X               | 6       | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | 3,16  | 145  | 5,3               | 65  | 37,5        | 100 |
| 28      | 12      | 8                   | 97   | 73  | X               | 9       | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | 8,29  | 107  | 4,6               | 78  | 38          | 99  |
| 29      | 6       | 7,2                 | 95   | 97  | X               | 9       | 2           | 2      | X                      | 1                   | 3      | 3        | 1,14  | 27   | 6,4               | 83  | 36,9        | 100 |
| 30      | X       | 5,3                 | X    | 60  | X               | 12      | 1           | 2      | X                      | 1                   | 4      | 4        | 1,43  | 16   | 4,9               | 89  | 37,3        | 100 |
| 31      | 10      | 4,5                 | 94   | 80  | X               | 10      | 2           | 2      | 2                      | 2                   | 4      | 4        | 1,39  | 150  | 5,2               | 77  | 36,9        | 100 |
| 32      | 13      | 7,9                 | X    | 73  | 37,7            | 12      | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | 3,96  | 17   | 5,5               | 86  | 37,8        | 100 |
| 33      | X       | 5,8                 | 100  | X   | X               | 15      | 2           | 2      | X                      | X                   | 3      | 3        | 3,57  | 42   | 5,3               | 110 | 37          | 100 |
| 34      | 12      | X                   | 99   | 110 | X               | 15      | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | 3,37  | 105  | 11,7              | 127 | 37          | 97  |
| 35      | 3       | 14                  | 97   | 120 | X               | X       | 2           | 2      | X                      | 1                   | 3      | 3        | 6,92  | 37   | 4,8               | 87  | 37,4        | 100 |
| 36      | X       | 4,5                 | X    | X   | X               | X       | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | 11,37 | 243  | 6,5               | 91  | 37,6        | 100 |
| 37      | 12      | 7                   | 98   | 90  | X               | 12      | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | X     | X    | 5                 | 93  | 38,3        | 100 |
| 38      | 10      | 7,8                 | X    | 73  | X               | 12      | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | 12,73 | 41   | 15                | 85  | 38,1        | 100 |
| 39      | 3       | 12                  | 88   | 97  | X               | 6       | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | 4,49  | 185  | 5                 | 80  | 37,1        | 100 |
| 40      | 14      | X                   | 97   | X   | X               | 12      | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | 2,39  | 38   | 6,3               | 101 | 38,3        | 100 |
| 41      | 6       | 7                   | 95   | 117 | X               | 6       | 2           | 2      | X                      | X                   | 3      | 3        | 5,06  | 38   | 10,8              | 83  | 36,7        | 99  |
| 42      | 10      | X                   | 93   | 80  | X               | 15      | 1           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | 17,76 | 166  | 16                | 85  | 36,7        | 100 |
| 43      | 3       | 12,4                | 98   | 143 | X               | 9       | 1           | 2      | X                      | 2                   | 4      | 4        | 7,97  | 147  | 12,5              | 35  | 38,3        | 93  |
| 44      | 4       | 10,3                | 96   | 64  | X               | 15      | 2           | 2      | X                      | X                   | 3      | 3        | 8,63  | 79   | 11,4              | 74  | 38,3        | 94  |
| 45      | X       | X                   | 90   | 93  | X               | X       | 2           | 2      | X                      | 2                   | 1      | 1        | X     | X    | 4,5               | 78  | 37,4        | 100 |
| 46      | 3       | 5                   | X    | 75  | 39              | X       | 2           | 2      | 2                      | 2                   | 4      | 4        | 0,82  | 364  | 4,4               | 93  | 36,9        | 100 |
| 47      | 3       | 5,2                 | X    | 90  | 37,3            | X       | 2           | 2      | X                      | 1                   | 3      | 3        | 13,86 | 79   | 6,4               | 76  | 37,7        | 100 |
| 48      | 3       | 7,2                 | 96   | 100 | 37,7            | 6       | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | X     | X    | 5,6               | 70  | 39,9        | 94  |
| 49      | 3       | 4,8                 | 100  | 77  | X               | X       | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | 0,92  | 42   | 5,2               | 75  | 37,1        | 100 |
| 50      | 3       | 5                   | 98   | 82  | X               | 15      | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | X     | 102  | 6,9               | 67  | 36,5        | 90  |
| 51      | 12      | 5,5                 | 100  | 107 | X               | 15      | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | 3,9   | 106  | 6,7               | 106 | 36,9        | 100 |
| 52      | 3       | 7,4                 | 100  | 113 | X               | 10      | 2           | 2      | X                      | 2                   | 1      | 1        | 4,01  | 72   | 8,4               | 74  | 38          | 98  |
| 53      | X       | 9                   | 98   | 90  | X               | 9       | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | 2,91  | 63   | 12,2              | 126 | 40          | 86  |
| 54      | 3       | 9                   | 86   | 118 | X               | 15      | 1           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | 3,49  | X    | 12,2              | 76  | 36,5        | 96  |
| 55      | 8       | 11,1                | 91   | 70  | X               | 12      | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | X     | 32   | 4,6               | 76  | 37,7        | 100 |
| 56      | 3       | 4,7                 | X    | 83  | X               | 9       | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | X     | 30   | 16,8              | 92  | 37,1        | 98  |
| 57      | 3       | 17,3                | 94   | 90  | X               | X       | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | 3,19  | 126  | 4,7               | 124 | 36,8        | 100 |
| 58      | X       | 4,6                 | X    | 88  | X               | 6       | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | 3,47  | 37   | 5,3               | 98  | 38          | 100 |
| 59      | 9       | 6,8                 | 89   | 60  | X               | 9       | 2           | 2      | X                      | X                   | 3      | 3        | X     | 40   | 10,2              | 85  | 36,6        | 100 |
| 60      | X       | X                   | 99   | 97  | X               | 15      | 2           | 2      | X                      | X                   | 3      | 3        | 4,49  | 83   | X                 | 99  | 36,3        | 100 |
| 61      | 7       | 9                   | 98   | 100 | X               | 15      | 2           | 2      | X                      | 2                   | 1      | 1        | 0,9   | 345  | 6,6               | 148 | 36,9        | 100 |
| 62      | 3       | 6,1                 | 88   | 150 | X               | 15      | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | 15,49 | 150  | 6                 | 78  | 37          | 100 |
| 63      | X       | 10                  | 85   | 63  | X               | 15      | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | 3,18  | 71   | 5,4               | 119 | 37,1        | 90  |
| 64      | X       | X                   | 93   | 83  | X               | 6       | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | 6,22  | 41   | 9,4               | 70  | 38          | 91  |
| 65      | 7       | 9,2                 | 99   | 70  | X               | 15      | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | 3,37  | X    | 13,1              | 96  | 37,2        | 98  |
| 66      | 13      | 10                  | 100  | X   | X               | 15      | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | 9,17  | 83   | 6,5               | 74  | 38,5        | 98  |
| 67      | 7       | 6                   | 95   | 78  | X               | 9       | 1           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | 14,9  | 245  | 13                | 81  | 38,7        | 91  |
| 68      | 9       | 13                  | 86   | 93  | X               | 15      | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        | 20,71 | 541  | 5,1               | 100 | 37,5        | 100 |
| 69      | 9       | 10                  | 100  | X   | 35              | 15      | 2           | 2      | 2                      | 2                   | 3      | 3        | 3,43  | 94   | X                 | 69  | 36,7        | 94  |
| 70      | X       | X                   | 97   | X   | X               | X       | 2           | 2      | X                      | X                   | 3      | 3        | 2,98  | 156  | 9                 | 134 | 36,3        | 100 |
| 71      | 7       | X                   | 99   | 113 | X               | 15      | 2           | 2      | X                      | X                   | 3      | 3        | 6,54  | 83   | 7,7               | 75  | 36,8        | 98  |
| 72      | 3       | 7,2                 | 98   | 94  | X               | 15      | 2           | 2      | X                      | 2                   | 4      | 4        | 1,48  | 596  | 9,9               | 113 | 37,7        | 100 |
| 73      | 5       | 13,8                | 100  | 100 | X               | X       | 1           | 2      | X                      | 2                   | 4      | 4        | 6,92  | 80   | 12,9              | X   | 37          | X   |
| 74      | 3       | X                   | 95   | 143 | X               | 15      | 2           | 2      | X                      | 2                   | 4      | 4        | 3,38  | 466  | 10,1              | 61  | 39,1        | 99  |
| 75      | 3       | 9                   | 99   | 80  | X               | X       | 2           | 2      | X                      | 2                   | 4      | 4        | 20,13 | 117  | 9,8               | 103 | 37,1        | 100 |
| 76      | 5       | 9,8                 | 99   | 67  | X               | 15      | 2           | 2      | X                      | 2                   | 3      | 3        |       |      |                   |     |             |     |

| Patient | Traitement 1 | Dose 1 | Délai entre 1 et 2 | Traitement 2 | Dose 2 | Délai entre 2 et 3 | Traitement 3 | Dose 3 | Délai entre 3 et 4 | Traitement 4 | Dose 4 | Délai entre 4 et 5 | Traitement 5 | Dose 5 | Délai entre 5 et 6 | Traitement 6 | Dose 6 |
|---------|--------------|--------|--------------------|--------------|--------|--------------------|--------------|--------|--------------------|--------------|--------|--------------------|--------------|--------|--------------------|--------------|--------|
| 1       | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 2       | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 3       | 2            | 10     | X                  | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 4       | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 5       | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 6       | 2            | 10     | 5                  | 2            | 10     | 5                  | 5            | 200    | 10                 | 10           | 75     | 10                 | 10           | 50     | 10                 | 10           | 50     |
| 7       | 2            | 10     | X                  | 2            | 10     | 30                 | 2            | 10     | X                  | 5            | 400    |                    |              |        |                    |              |        |
| 8       | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 9       | 8            | 5      | X                  | 8            | 5      | X                  | 8            | 5      |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 10      | 2            | 10     | 3                  | 2            | 10     | 3                  | 5            | 800    |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 11      | 2            | 10     | 0                  | 8            | 2      |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 12      | 2            | 20     | X                  | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 13      | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 14      | 2            | 5      |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 15      | 2            | 10     | 5                  | 2            | 10     | 10                 | 5            | 200    |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 16      | 2            | 10     | 10                 | 2            | 10     | 15                 | 5            | 200    |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 17      | 2            | 10     | X                  | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 18      | 2            | 10     | 10                 | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 19      | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 20      | 2            | 10     | 20                 | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 21      | 2            | 10     | 5                  | 5            | 800    |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 22      | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 23      | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 24      | 2            | 10     | 5                  | 2            | 10     | 5                  | 5            | 100    |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 25      | 2            | 10     | X                  | 10           | 500    |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 26      | 2            | 10     | 1                  | 2            | 10     | 3                  | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 27      | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 28      | 8            | 3      |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 29      | 2            | 10     | 2                  | 2            | 10     | 3                  | 10           | 200    |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 30      | 2            | 40     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 31      | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 32      | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 33      | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 34      | 8            | 100    | X                  | 2            | 30     | X                  | 5            | 800    |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 35      | 2            | 10     | X                  | 2            | 10     | X                  | 2            | 5      |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 36      | 1            | 2      | X                  | 2            | 10     | 10                 | 5            | 1000   |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 37      | 8            | 0,5    | X                  | 5            | 200    |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 38      | 2            | 10     | X                  | 2            | 10     | X                  | 2            | 10     | X                  | 5            | 1000   |                    |              |        |                    |              |        |
| 39      | 2            | 10     | X                  | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 40      | 2            | 10     | X                  | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 41      | 2            | 10     | X                  | 2            | 5      | X                  | 2            | 10     | 5                  | 5            | 200    |                    |              |        |                    |              |        |
| 42      | 2            | 10     | 10                 | 5            | 100    |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 43      | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 44      | 2            | 10     | 10                 | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 45      | 2            | 10     | X                  | 2            | 10     | X                  | 10           | 120    |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 46      | 1            | 1      | 10                 | 5            | 10     | X                  | 10           | 100    | X                  | 10           | 100    |                    |              |        |                    |              |        |
| 47      | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 48      | 2            | 10     | 3                  | 2            | 10     | X                  | 5            | 200    |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 49      | 2            | 10     | X                  | 2            | 10     | X                  | 5            | 200    | X                  | 2            | 5      | X                  | 2            | 5      |                    |              |        |
| 50      | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 51      | 2            | 10     | X                  | 2            | 10     | X                  | 5            | 200    |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 52      | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 53      | 2            | 8      | X                  | 5            | 1000   |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 54      | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 55      | 2            | 10     | X                  | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 56      | 2            | 10     | X                  | 2            | 10     | X                  | 5            | 200    | X                  | 5            | 200    |                    |              |        |                    |              |        |
| 57      | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 58      | 2            | 10     | X                  | 2            | 10     | X                  | 5            | 500    |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 59      | 2            | 10     | X                  | 2            | 10     | X                  | 5            | 100    |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 60      | 1            | 0,5    | X                  | 1            | 1      | X                  | 1            | 1      | X                  | 5            | 1000   |                    |              |        |                    |              |        |
| 61      | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 62      | 2            | 10     | X                  | 5            | 1000   |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 63      | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 64      | 2            | 10     | X                  | 2            | 10     | 10                 | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 65      | 2            | 10     | X                  | 5            | 400    |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 66      | 2            | 10     | X                  | 5            | 400    |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 67      | 2            | 10     | 20                 | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 68      | 2            | 5      |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 69      | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 70      | 2            | 20     | X                  | 11           | 500    | 10                 | 11           | 500    |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 71      | 2            | 10     | X                  | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 72      | 2            | 10     | X                  | 2            | 10     | X                  | 5            | 1000   | X                  | 1            | 1      |                    |              |        |                    |              |        |
| 73      | 8            | 10     | X                  | 8            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 74      | 2            | 10     | X                  | 11           | 500    |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 75      | 2            | 10     | 7                  | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |
| 76      | 2            | 10     | 10                 | 2            | 10     |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |                    |              |        |

| Patient | IOT | Délai entre dernier traitement et IOT | Induction 1 | Dose 1 | Induction 2 | Dose 2 | Induction 3 | Dose 3 | Sédation 1 | Dose S1 | Sédation 2 | Dose S2 | PetCO2 à l'arrivée | Décès | Admission |
|---------|-----|---------------------------------------|-------------|--------|-------------|--------|-------------|--------|------------|---------|------------|---------|--------------------|-------|-----------|
| 1       | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 2       | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 1         |
| 3       | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 4       | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 5       | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 1         |
| 6       | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 7       | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 8       | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 9       | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 1         |
| 10      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 11      | 1   |                                       | X           | 1      | 400         | 5      | 80          | 8      | 5          |         | 5          |         | X                  | 2     | 2         |
| 12      | 1   |                                       | X           | 4      | 40          | 5      | 70          | 3      | 5          | 1       | 10         | 2       | 150                | 38    | 2         |
| 13      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 1         |
| 14      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 15      | 1   |                                       | X           | 1      | 250         | 8      |             | 8      | 5          |         | 5          |         | 40                 | 2     | 2         |
| 16      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 17      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 18      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 19      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 20      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 21      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 1         |
| 22      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 23      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 1         |
| 24      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 4         |
| 25      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 1         |
| 26      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 27      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 28      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 29      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 30      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 1         |
| 31      | 1   |                                       | X           | 3      | 5           | 1      | 500         | 5      | 80         | 1       | 5          | 2       | 50                 | 43    | 2         |
| 32      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 1         |
| 33      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 34      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 35      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 36      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 37      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 1         |
| 38      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 39      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 1         |
| 40      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 4         |
| 41      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 1         |
| 42      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 1         |
| 43      | 1   |                                       | 25          | 1      | 500         | 5      | 80          | 8      | 5          |         | 5          |         | X                  | 2     | 2         |
| 44      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 45      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 46      | 1   |                                       | X           | 1      | 300         | 5      | 60          | 8      | 1          | 15      | 2          | X       | 32                 | 2     | 4         |
| 47      | 1   |                                       | X           | 1      | 500         | 5      | 95          | 8      | 1          | 6       | 2          | 350     | X                  | 2     | 2         |
| 48      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 49      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 1         |
| 50      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 1         |
| 51      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 1         |
| 52      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 1         |
| 53      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 1         |
| 54      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 55      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 1         |
| 56      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 1         |
| 57      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 1         |
| 58      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 1         |
| 59      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 60      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 1         |
| 61      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 1         |
| 62      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 63      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 64      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 65      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 1         |
| 66      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 67      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 68      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 69      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 70      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 71      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 1         |
| 72      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |
| 73      | 1   |                                       | X           | 1      | 400         | 5      | 80          | 8      | 3          | 75      | 2          | 300     | 45                 | 2     | 2         |
| 74      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 1         |
| 75      | 1   |                                       | 7           | 1      | 400         | 5      | 80          | 8      | 1          | 10      | 2          | 50      | 38                 | 2     | 2         |
| 76      | 2   |                                       |             |        |             |        |             |        |            |         |            |         |                    | 2     | 2         |

## **TABLE DES ANNEXES :**

|   |     |
|---|-----|
| Annexe 1 : Variables recueillies pour le recueil des données de l'étude ..... | 109 |
| Annexe 2 : Tableaux des données .....   | 116 |



## TABLE DES FIGURES :

|  |    |
|--|----|
| <u>Figure 1</u> : Rôle des leucocytes et de la rupture de la BHE dans l'épileptogenèse [16].....   | 44 |
| <u>Figure 2</u> : Réactions moléculaires et cellulaires à partir de l'excitation glutamatergique au cours des crises et états de mal épileptiques [18] ..... | 45 |
| <u>Figure 3</u> : L'interaction entre HMBG1 et TLR4 favorise l'apparition de crises [16] .....   | 47 |
| <u>Figure 4</u> : Evolution biphasique du retentissement systémique de l'état de mal épileptique [23] .....  | 56 |
| <u>Figure 5</u> : Mécanismes aggravant la souffrance neuronale dans l'état de mal épileptique [23] .....   | 56 |
| <u>Figure 6</u> : Algorithme décisionnel de la prise en charge d'un état de mal épileptique tonico-clonique généralisé [1].....                              | 75 |
| <u>Figure 7</u> : Antécédents des patients pris en charge pour EME par le SMUR de Limoges.....   | 89 |
| <u>Figure 8</u> : Caractéristiques des EME.....  | 90 |
| <u>Figure 9</u> : Prise en charge thérapeutique des EME par le SMUR de Limoges.....  | 92 |
| <u>Figure 10</u> : Prise en charge de l'anesthésie générale dans l'EME par le SMUR de Limoges. ....  | 95 |
| <u>Figure 11</u> : Orientation des patients .....  | 98 |

## TABLE DES TABLEAUX :

|   |    |
|---|----|
| <u>Tableau 1</u> : Classification des état de mal épileptiques (EME) basée sur la classification des crises épileptiques d'après Gastaut, 1983. [10] .....                | 33 |
| <u>Tableau 2</u> : Classification des états de mal épileptiques d'après Shorvon, 1994 [11] .....  | 34 |
| <u>Tableau 3</u> : Classification simplifiée des EME d'après Thomas, 1995 [12].....   | 35 |
| <u>Tableau 4</u> : Classification des états de mal épileptiques (EME) d'après Coeytaux et Jallon, 2000. [4] .....   | 36 |
| <u>Tableau 5</u> : Classification proposée dans les recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de Réanimation de la langue française, 2009 [1]..... | 37 |
| <u>Tableau 6</u> : Modifications physiologiques au cours de l'état de mal épileptique tonico-clonique (d'après Shorvon) [22].....   | 58 |
| <u>Tableau 7</u> : Caractéristiques pharmacologiques des médicaments antiépileptiques utilisés dans le traitement des états de mal épileptiques. [8] .....                | 63 |
| <u>Tableau 8</u> : Conduite à tenir devant un état de mal épileptique proposée lors de la Conférence de consensus de 1995 [22] [6] .....                                  | 70 |
| <u>Tableau 9</u> : Médicaments antiépileptiques disponibles et utilisables pour le traitement des états de mal épileptiques dans le Monde [36].....                       | 73 |
| <u>Tableau 10</u> : Recommandations de Tours, 1996 [53] .....   | 83 |
| <u>Tableau 11</u> : Statistiques des traitements des EME avant et après 2009 au SMUR de Limoges.....  | 94 |

# TABLE DES MATIERES

|  |    |
|--|----|
| REMERCIEMENTS.....                                 | 13 |
| SOMMAIRE :.....                                    | 22 |
| ABREVIATIONS :.....                                | 23 |
| INTRODUCTION.....                                  | 24 |
| GENERALITES .....                                  | 25 |
| 1. Définitions.....                                | 26 |
| 1.1) Epilepsie.....                                | 26 |
| 1.2) Etat de mal épileptique.....                  | 26 |
| 1.2.1) Historique de la définition d'un EME .....  | 26 |
| 1.2.2) Définitions caractéristiques de l'EME ..... | 29 |
| 2. Classifications .....                           | 31 |
| 3. Epidémiologie.....                              | 38 |
| 3.1) Incidence des états de mal épileptiques ..... | 38 |
| 3.2) Caractéristiques cliniques .....              | 40 |
| 3.3) Mortalité .....                               | 40 |
| 4. Physiopathologie .....                          | 42 |
| 4.1) Epileptogenèse primaire .....                 | 42 |
| 4.2) Epileptogenèse secondaire.....                | 44 |
| 5. Etiologies.....                                 | 50 |
| 6. Diagnostics différentiels .....                 | 52 |
| 7. Complications.....                              | 54 |
| 8. Pronostic .....                                 | 59 |

|   |     |
|---|-----|
| 9. Traitements .....  | 60  |
| 9.1) Mesures générales.....   | 60  |
| 9.2) Traitement de l'état de mal épileptique .....                                    | 62  |
| 9.2.1) Pharmacopée des traitements antiépileptiques [24] [25] .....                   | 63  |
| 9.2.2) Traitement de l'état de mal épileptique convulsif généralisé de l'adulte ..... | 69  |
| 9.2.3) Traitement de l'état de mal épileptique réfractaire .....                      | 77  |
| 10. Bilan étiologique .....   | 82  |
| ETUDE .....   | 85  |
| 1. Matériel et Méthodes.....  | 85  |
| 1.1) Population étudiée .....   | 85  |
| 1.2) Recueil de données .....   | 85  |
| 1.3) Analyse statistique .....  | 87  |
| 2. Résultats .....  | 88  |
| 2.1) Données socio-épidémiologiques .....   | 88  |
| 2.2) Caractéristiques et prise en charge thérapeutique .....                          | 90  |
| 2.3) Prise en charge des ACSOS.....   | 96  |
| 2.4) Orientation et mortalité.....  | 98  |
| 3. Discussion .....   | 99  |
| CONCLUSION .....  | 103 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES : .....   | 104 |
| ANNEXES .....   | 109 |
| Annexe 1 : Variables recueillies pour le recueil des données de l'étude .....         | 109 |
| 1) Sur la fiche d'intervention SMUR : .....   | 109 |
| 2) Sur le dossier URQUAL des urgences :.....  | 114 |
| Annexe 2 : Tableaux des données.....  | 116 |
| TABLE DES ANNEXES : .....   | 120 |

|                           |     |
|---------------------------|-----|
| TABLE DES FIGURES :.....  | 121 |
| TABLE DES TABLEAUX :..... | 122 |
| TABLE DES MATIERES .....  | 123 |
| SERMENT D'HIPPOCRATE..... | 126 |

## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.