

E-Club médecine d'urgence
9 juin 2020

Nathalie Larouche, R3 formation complémentaire en médecine d'urgence
Marc-Antoine Pigeon, R3 médecine d'urgence spécialisée
Superviseur : Dr Éric Mercier

Titre :

Randomized Trial of Three Anticonvulsant: Medications for Status Epilepticus

Question PICO:

Population:

Enfants de plus de 2 ans et adultes en status epilepticus réfractaire aux benzodiazépines.

Intervention et comparaison:

Lequel est le plus efficace et sécuritaire entre *levetiracetam*, *fosphenytoin* et *valproate*.

Outcome:

Lequel s'avère le plus efficace pour l'arrêt des convulsions et l'amélioration du niveau de l'état de conscience à 60 min.

Conclusion des auteurs de l'article

Dans le contexte d'un status epilepticus réfractaire aux benzodiazépines, le *levetiracetam*, le *fosphenytoin* et le *valproate* s'avèrent tous équivalents pour l'arrêt/l'absence de crise convulsive clinique et une amélioration du niveau de l'état de conscience à 60 min chez environ 50% des patients (47%, 45%, 46% respectivement). Enfin, les trois médicaments ont été associés à des incidences variées d'effets secondaires non-négligeables, notamment la nécessité d'intuber, les arythmies, l'hypotension et la persistance de convulsions à 60 minutes. Ces différences n'ont toutefois pas été démontrées significatives entre les groupes.

Grille d'analyse critique

l) Les résultats sont-ils valides ?

Est-ce que le groupe recevant le traitement et le groupe contrôle avaient un pronostic semblable au début de l'étude ?

1. Est-ce que les patients ont été randomisés ?
Oui
2. Est-ce que la randomisation a été conduite à l'aveugle ?
Oui
3. Est-ce que les patients ont conservé leurs groupes respectifs quant à la randomisation lors de l'analyse des données ?
Oui. L'analyse primaire était basée sur une *Intention-to-treat* et incluait seulement les patients « uniques ». Donc, les patients ayant été recrutés plus d'une fois étaient inclus qu'une seule fois, la première. Par contre, dans la *safety analysis* chaque épisode de soins était analysé.
4. Est-ce que les patients dans le groupe recevant le traitement et ceux dans le groupe contrôlé étaient semblables au regard des facteurs pronostiques ?
Ici il n'y a pas de groupe contrôle, mais oui, les patients étaient comparables.
**Il aurait été intéressant par contre d'avoir accès, dans ce tableau, au nombre de patients qui prenaient déjà des anticonvulsivants et quel était ce ou ces anticonvulsivants.

Est-ce que le groupe recevant le traitement et le groupe contrôle ont conservé un pronostic semblable après le début de l'étude ?

1. Est-ce que les patients étaient au courant du groupe auquel ils ont été assignés ?
Non
2. Est-ce que les cliniciens étaient au courant du groupe auquel leurs patients ont été assignés ?
Non. Des précautions ont été prises pour maintenir le clinicien à l'aveugle le plus possible, telles que standardiser les contenants, les volumes, de même que le temps d'administration des médicaments.

De plus, le médicament n'était pas dévoilé avant 60 min, sauf dans le cas où il y avait un critère d'échec à l'étude ou que le patient requérait des soins qui nécessitaient le dévoilement du médicament, dans quel cas le patient était exclu de l'étude (46 patients).

3. Est-ce que les investigateurs ayant évalué le devenir des patients étaient au courant du groupe auquel ceux-ci ont été assignés ?
Non (Triple aveugle)
4. Est-ce que le suivi était suffisamment complet ?
Les données concernant les événements indésirables graves étaient suivies, soit jusqu'à la sortie de l'hôpital ou à 30 jours, le premier survenant.

Sinon, les patients ont été suivis jusqu'à 24h après leur recrutement concernant les événements indésirables potentiellement associés aux médicaments de l'étude.

Dans le contexte où nous voulions savoir l'amélioration/résolution à 60 minutes de la crise, nous considérons que le suivi à 24h était suffisamment complet, car autrement, les informations à plus de 24h n'auraient pas changées le résultat initial recherché, ni la prise en charge aigue au département d'urgence.

II) Quels sont les résultats ?

1. Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ?

Il n'y a pas de différence entre les pourcentages de patients qui ont cessés les crises convulsives parmi ceux ayant reçu levetiracetam, fosphenytoin et valproate (47% (IC = 39-55), 45% (IC = 36-54), 46% (IC = 38-55) respectivement).

Les hypotensions et l'intubation endotrachéale ont été plus fréquentes dans le groupe ayant utilisé le fosphenytoin et la mort a été plus fréquente dans le groupe levetiracetam, mais ces différences demeurent non significatives statistiquement. Les différences observées dans l'étude ne permettent pas d'identifier un des traitements comme plus néfaste que ses comparatifs.

Au total, 248 événements indésirables sérieux se sont produits chez 42% des patients, l'évènement le plus fréquent étant la convulsion après 60 minutes, une diminution de l'état de conscience et la détresse respiratoire.

2. Quelle est la précision de l'estimé de l'effet du traitement ?

La puissance statistique de l'étude a été établie à 90% pour un échantillon initial de 795 patients, dont au moins 720 patients uniques. Un échantillon de 795 patients permet d'obtenir une puissance statistique d'environ 90% pour identifier le traitement le plus efficace quand l'un des médicaments a un taux de réponses réel de 65% et l'autre de 50%, permettant alors de détecter une différence absolue de 15% (différence minimale clinique pour changer la pratique). Ici, il n'a pas été démontré qu'une molécule était plus efficace qu'une autre.

Dans cette étude, des analyses intérimaires étaient prévues lorsque 400, 500, 600 et 700 patients seraient recrutés, afin de déterminer si un traitement semblait plus prometteur ou si l'étude s'avérait futile. Finalement, l'étude s'est terminée après le recrutement de 400 patients dû à la futilité. L'analyse intérimaire démontrait moins de 1% de chance de trouver un traitement bénéfique parmi les 3 qui étaient à l'étude.

III) Comment puis-je intégrer ces résultats à ma pratique ?

1. Est-ce que les patients étudiés étaient semblables à ceux de ma pratique ?

Oui. L'étude a été réalisée dans 57 départements d'urgence aux États-Unis, incluant plusieurs hôpitaux académiques communautaires. Globalement, la population de patients étudiés semble donc comparable à celle retrouvée dans notre pratique. Mais, il est à noter que certains groupes ethniques (55% noirs et 16% hispaniques) sont probablement surreprésentés par rapport à notre population québécoise. Par contre, il est très important de souligner le fait que les patients de cette étude sont ceux en *status epilepticus* réfractaire, et qu'une grande proportion convulse depuis plus d'une heure. Il ne faut donc pas extrapoler ces notions à tous les patients en *status epilepticus* qui sont vus dans nos départements d'urgence.

2. Est-ce que tous les résultats importants cliniquement ont été pris en considération ?

À première vue, tous les résultats recherchés et important cliniquement ont été pris en considération.

L'analyse primaire était basée sur la clinique du patient et non sur une analyse électroencéphalographique (EEG). Si une analyse EEG avait été obtenue, cela aurait sans doute changé la validité externe de l'étude, sachant que l'EEG n'est pas disponible rapidement dans tous les milieux. Ainsi, l'issue primaire sélectionnée devient donc très pertinente car elle est accessible à tous les cliniciens, peu importe le plateau technique disponible.

De plus, l'issue secondaire impliquant la surveillance des effets néfastes survenus sur une période de 24h nous semble adéquate pour un patient évalué à l'urgence. Autrement, nous considérons que plus on s'éloigne du temps d'administration d'un médicament, plus il devient difficile lui attribuer directement la survenue d'un effet indésirable.

3. Est-ce que les bénéfices présumés du traitement sont supérieurs au potentiel néfaste et aux coûts ?

En considérant les effets néfastes ainsi que les complications possibles reliées à des convulsions prolongées, bien qu'un arrêt clinique des convulsions et une amélioration du niveau de l'état de conscience à 60 min ait eu lieu que chez environ 50% des patients, oui, nous présumons que les bénéfices du traitement sont supérieurs au potentiel néfaste et aux coûts. Il n'en demeure pas moins que ces médications font partie des lignes directrices actuelles et qu'une proportion des patients étudiés (39 patients avec enregistrement audio), ont un temps médian d'arrêt de convulsion à environ 10 minutes (10,5 minutes pour *levetiracetam*, 11,7 min pour *fosphénytoin* et 7,0 minutes pour le *valproate*), ce qui est non négligeable. On peut toutefois se faire l'avocat du diable, et invoquer qu'avec une atteinte de l'issue clinique principale chez approximativement 1 patient sur 2, il serait intéressant de considérer plus rapidement l'utilisation de thérapies alternatives telles la kétamine ou le propofol.

Résultats importants

Dans l'analyse *intention-to-treat*; Arrêt des crises convulsives cliniques et une amélioration du niveau de l'état de conscience à 60 min chez *levetiracetam* (47%), *fosphenytoin* (45%) et *valproate* (46%).

Avec *fosphenytoin* il y a un peu plus d'hypotension et d'intubation, (*levetiracetam* 0,7%, *fosphenytoin* 3,2% et *valproate* 1,6%), tandis qu'avec *levetiracetam* il y a légèrement plus de décès (*levetiracetam* 4,7%, *fosphenytoin* 2,4% et *valproate* 1,6%) mais ces différences demeurent non statistiquement significatives et constituent des issues cliniques secondaires.

Commentaires généraux des réviseurs et conclusion

Points positifs :

- Étude randomisée, à l'aveugle (Triple aveugle), multicentrique et de grande qualité méthodologique;
- Plusieurs précautions ont été prise afin que les médicaments restent inconnus auprès des cliniciens. Des précautions ont été prises pour maintenir le clinicien à l'aveugle le plus possible, telles que standardiser les contenants, les volumes, de même que le temps d'administration des médicaments;
- Protocole établis disponible, clair et détaillé;
- La période d'infusion du médicament a été effectuée sur 10 minutes. En clinique, nous le donnons sur 20 minutes : La réduction de temps de 10 minutes permettrait au médicament d'agir plus rapidement;
- Les groupes étaient comparables dans l'ensemble de leurs caractéristiques.

Points négatifs :

- Les groupes pédiatriques ne sont pas distingués des groupes adultes. Les résultats regroupent tous les âges. Si nous avons séparé ces deux populations, est-ce qu'il aurait possibilité d'y distinguer une différence dans les résultats? Par exemple d'y apprécier davantage une molécule quant à une autre? Démontrer un temps d'arrêt des convulsions plus rapide ou plus long? Plus ou moins d'effets indésirables?
- La quantité de benzodiazépine reçue et le temps après la réception des benzodiazépines (5 à 30 min) demeure un traitement direct qui n'est pas contrôlé par le protocole de recherche;
- On ne prend pas compte du temps de début d'action des anticonvulsivants;
- Les patients convulsent une très longue période de temps (environ 60 min) à partir du moment où ils sont recrutés, le plus court temps ayant été avec le *valproate* à 38,5 min;
- Les patients connus et traités pour épilepsie ne sont pas distingués des patients non connus et non traités. Il aurait été intéressant de différencier ces deux groupes. Est-ce que cela aurait eu un impact sur l'action d'un anticonvulsivant sélectionné? (Ex. : Patient déjà traité sous *levetiracetam* et qui reçoit *levetiracetam* à l'aveugle.) Est-ce qu'un patient déjà traité à l'aide de quatre molécules anti-convulsivante répond différemment à l'un des anticonvulsivants étudiés?;
- Dose de *fosphenytoin* plafonnée à 1500mg dû à l'infusion sur 10 min, ce qui le rend potentiellement sous-thérapeutique pour les patients de 75 kg et plus;
- La période d'infusion du médicament a été effectuée sur 10 minutes. On y entrevoit cette limitation : Est-ce que d'administrer le médicament sur 10 minutes augmente les évènements indésirables?

Application clinique à mes patients.

Comment appliquer ces connaissances? Que dois-je dire à mon patient?

Pour l'instant les études ne démontrent pas une différence significative quant à l'efficacité de *levetiracetam*, *fosphenytoin* et *valproate* lors d'un status epilepticus. Les trois molécules démontrent une efficacité similaire et des effets indésirables sans différence significative entre les groupes.

Donc, nous disposons de trois traitements démontrés équivalents, qui ont tous un potentiel semblable de fonctionner afin d'arrêter les convulsions chez les patients en status epilepticus réfractaire.