



Conduite à tenir devant Un État De Mal Epileptique

Pr. BAHLOUL M

Service De Réanimation Médicale

CHU Habib Bourguiba Sfax

email: bahloulmab@yahoo.fr

Introduction

- Urgence diagnostique et thérapeutique +++
- Événement inhabituel:
 - * Par sa durée
 - * Circonstances qui prolongent l'activité paroxystique
 - * Répercussion cérébrale et systémique



Mise en jeu du pronostic vital et fonctionnel

EME DEFINITION



OMS 1973 : « EME: une crise qui persiste suffisamment longtemps ou qui se répète à des intervalles suffisamment brefs pour créer une condition fixe et durable »

« Crises »
Temps?

OMS 1973

- « Persiste suffisamment longtemps » ? ???
- « Se répète à des intervalles suffisamment brefs » ?????
- « Autant d'aspects sémiologiques qu'il existe de variété de crises d'épilepsie » : tous les EME ont-ils le même pronostic ? Doit-on prendre en compte dans une définition la diversité étiologique et physiopathologique ????

Recommandations Formalisées d'Experts

Prise en charge des états de mal épileptiques en préhospitalier, en structure d'urgence et en réanimation dans les 48 premières heures

(A l'exclusion du nouveau-né et du nourrisson)

SRLF - SFMU

Société de réanimation de langue française
Société française de médecine d'urgence

en collaboration avec le **GFRUP**

Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques

Management of status epilepticus in the prehospital setting, in the emergency department and in intensive care unit

(Newborns except)

2018

Définition(1):

EDME convulsif :

- Lorsqu'une activité convulsive continue se prolonge au-delà de **5 minutes**
- **Deux** crises convulsives successives sans récupération complète de conscience entre les crises sur une période d'au **moins 5 min** (*accord fort*)

Définition(2):

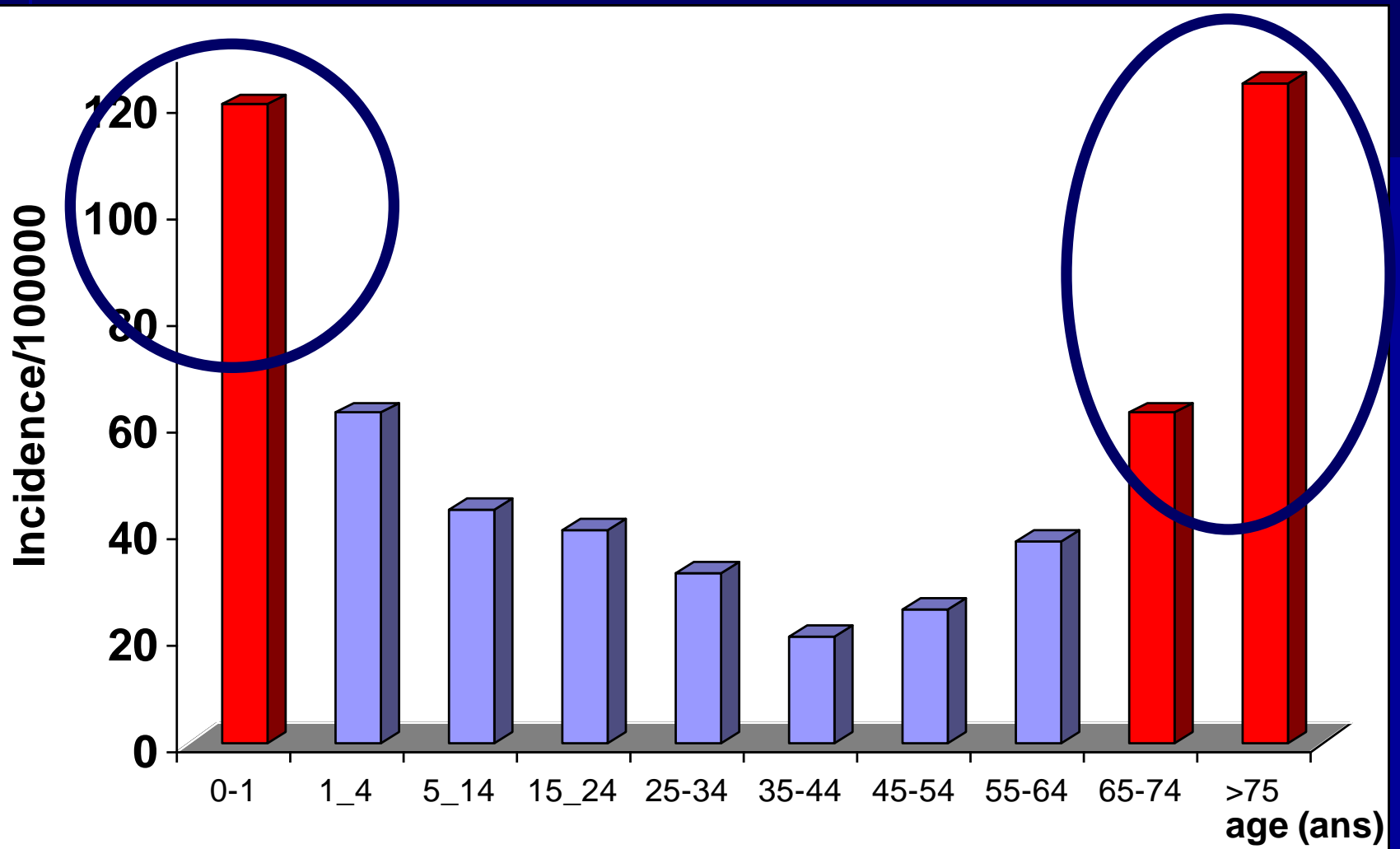
- **Diagnostic difficile:**

EEG fondamental

Syndrôme de menace: crises convulsives en série
avec reprise de conscience inter critique

Incidence

- Incidence annuelle: 6.2 – 60 cas/100000 individus/an
- EME: 0.013 % des admissions d'un hôpital général
- EME: 0.13 % des admissions d'un hôpital universitaire
- EME: 3.5% des admissions des USI
- Origine ethnique (X 3 chez les noirs américains)
- En France 20 à 30.000 par an
- En Tunisie ?



Status epilepticus: a critical review. *Epilepsy Behav.* 2009 May;15(1):10-4.

Physiopathologie

- EME: Exagération des processus intervenant dans l'épileptogénèse
 - * Hyperexcitabilité neuronale
 - * Hyper synchronie neuronales



3 mécanismes

Hyperexcitabilité: Trois processus

1.

- Déséquilibre entre système excitateur et inhibiteur synaptique

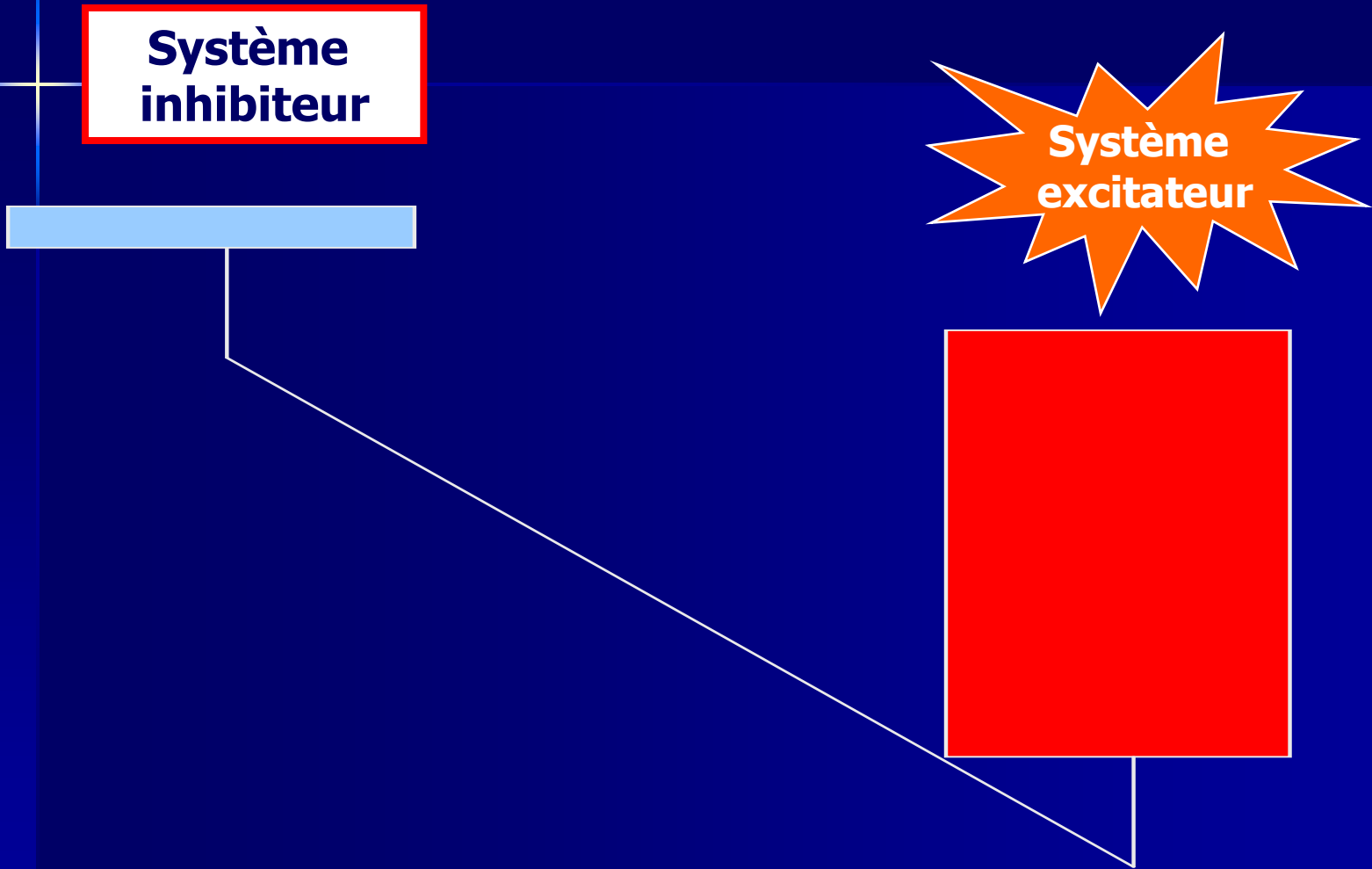
2.

- Anomalies des canaux Ioniques et/ou Modification Na^+ , Ca^{++}

3.

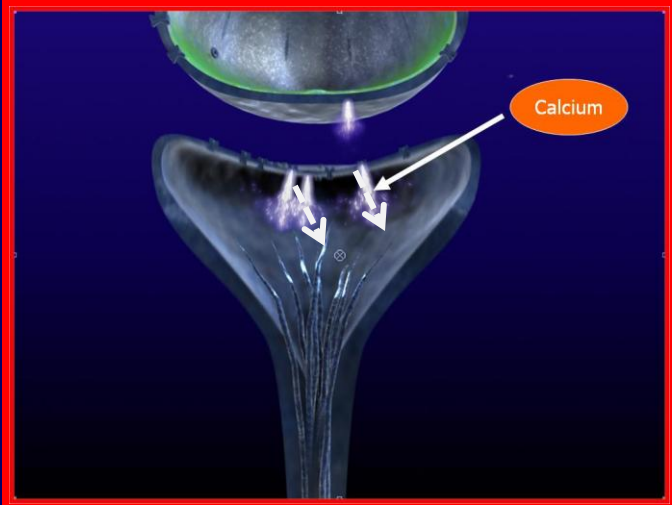
- Modification des réseaux neuronaux

Déséquilibre entre système nerveux excitateur et inhibiteur synaptique: Rôle des Neurotransmetteurs

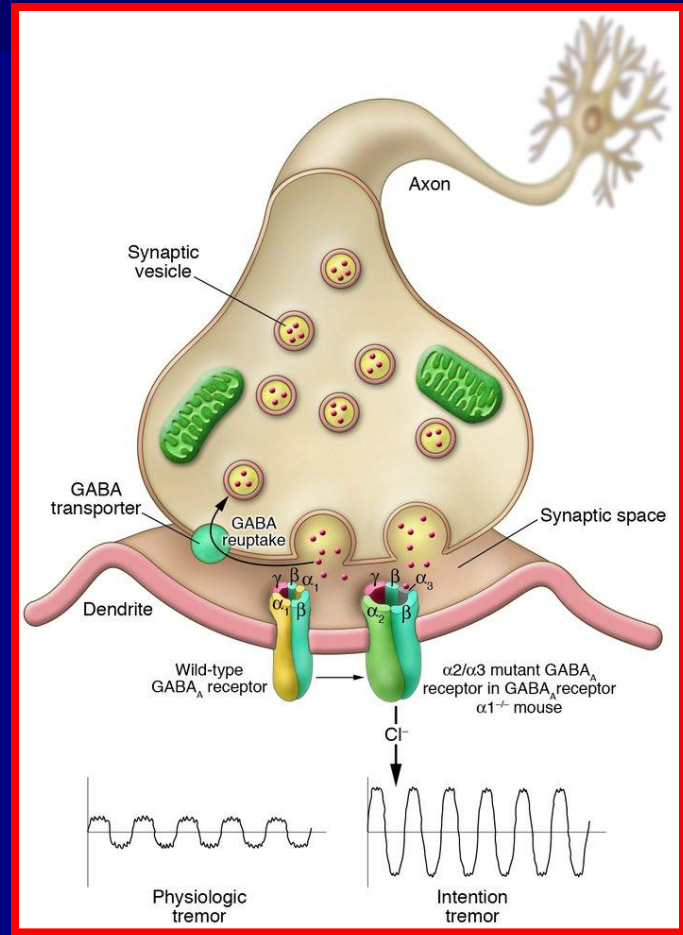


Libération excessive: Glutamate/Aspartate

Stimulation des Récepteurs N-Methyl-D-Aspartate



Rôle du déficit en GABA



Intervention des facteurs extra synaptiques

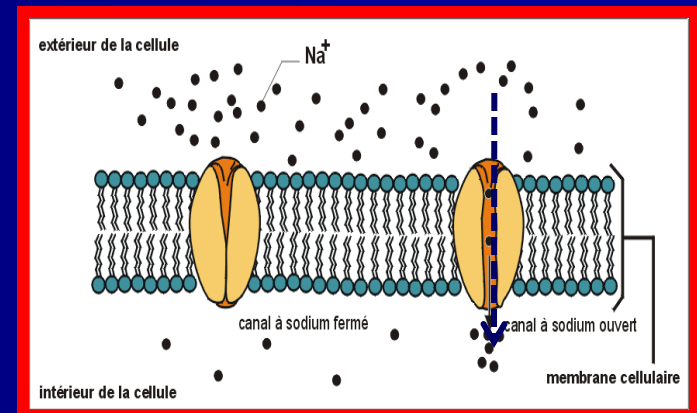
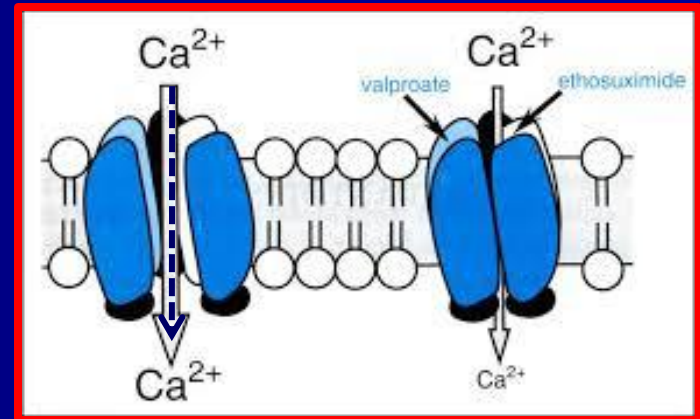
- Modification des concentrations ioniques extracellulaires: **Anomalies des canaux ioniques neuronaux**

- * Sodium
- * Calcium

Dépolarisation

- * Potassium
- * Magnésium
- * Chlore

Repolarisation

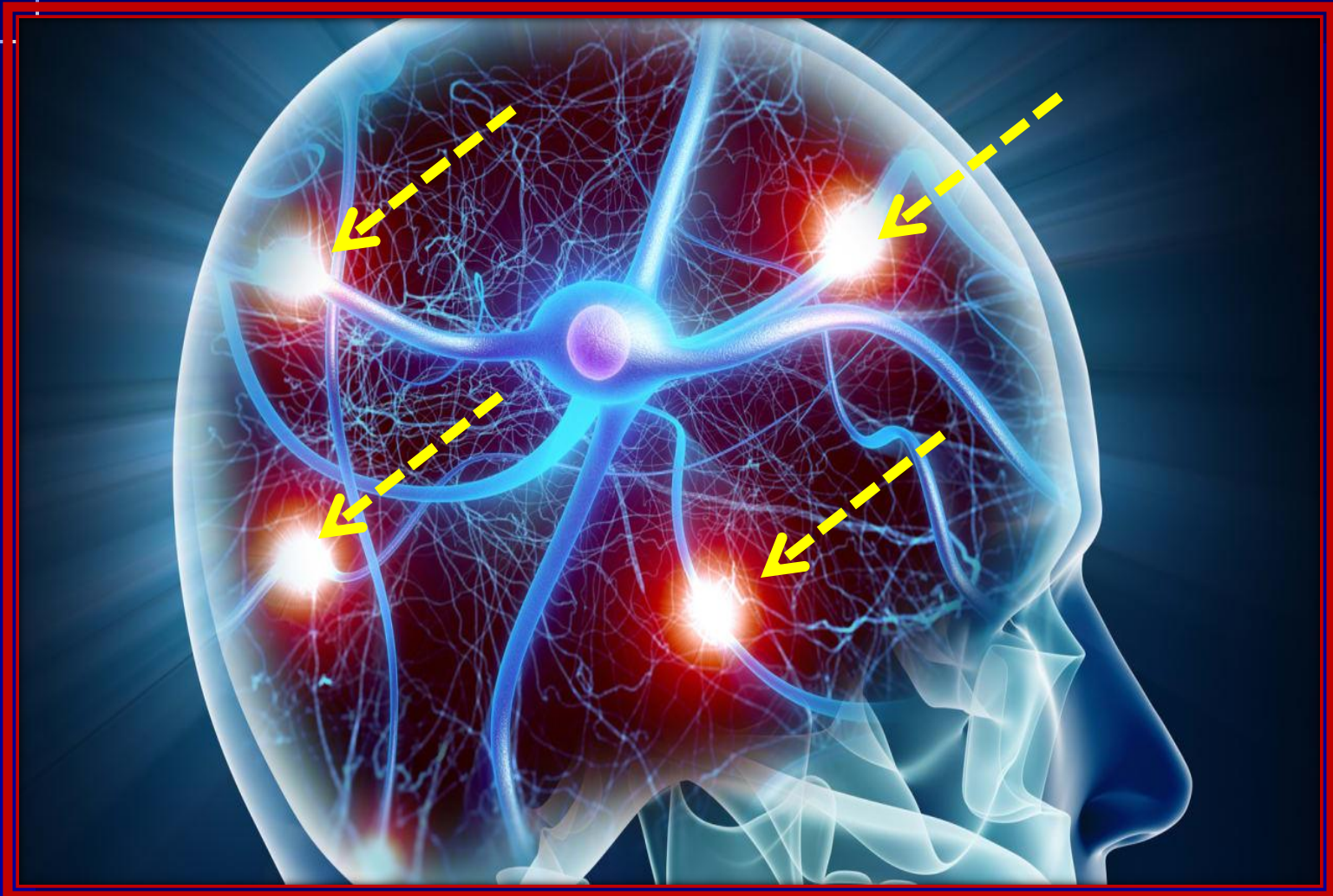


Modifications des réseaux neuronaux

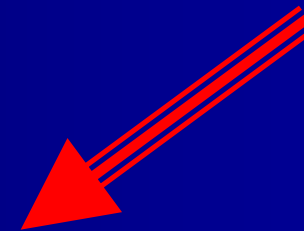
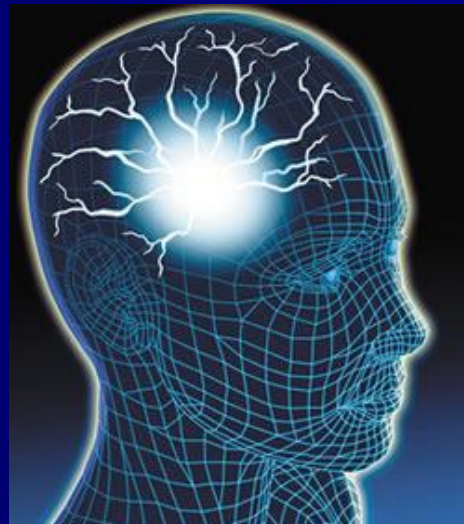
- Perte de neurone
- Bourgeonnement
- Réorganisation des récepteurs
- Expression de « *novo de GABA* »



Différents mécanismes mais mêmes conséquences!



Hyper-synchronie Nerveuse





Auto-destruction

Conséquences Cérébrales

Perte de l'autorégulation cérébrale



Variation du débit sanguin cérébral



HTIC + Ischémie cérébrale

Conséquences Cérébrales

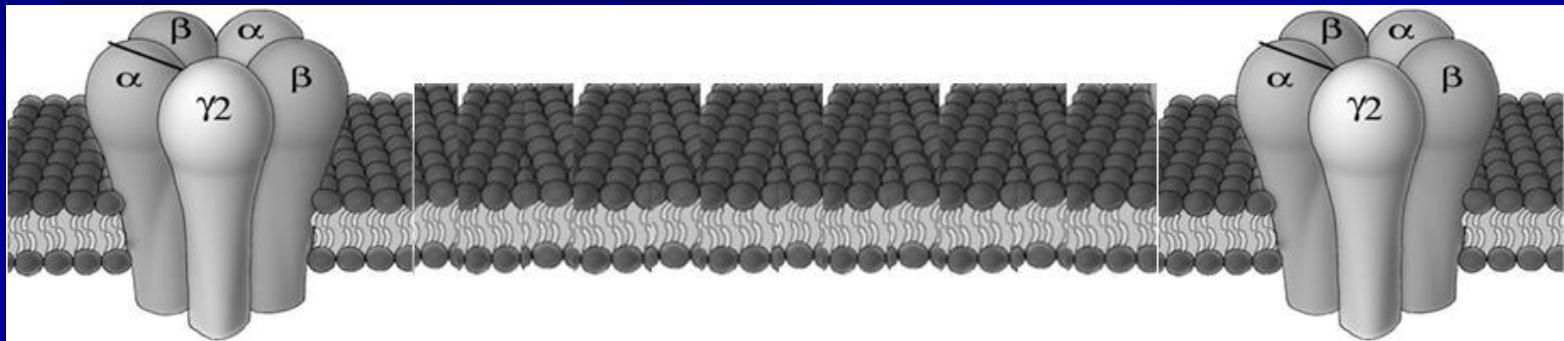
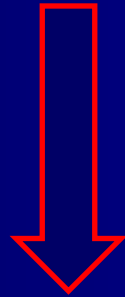
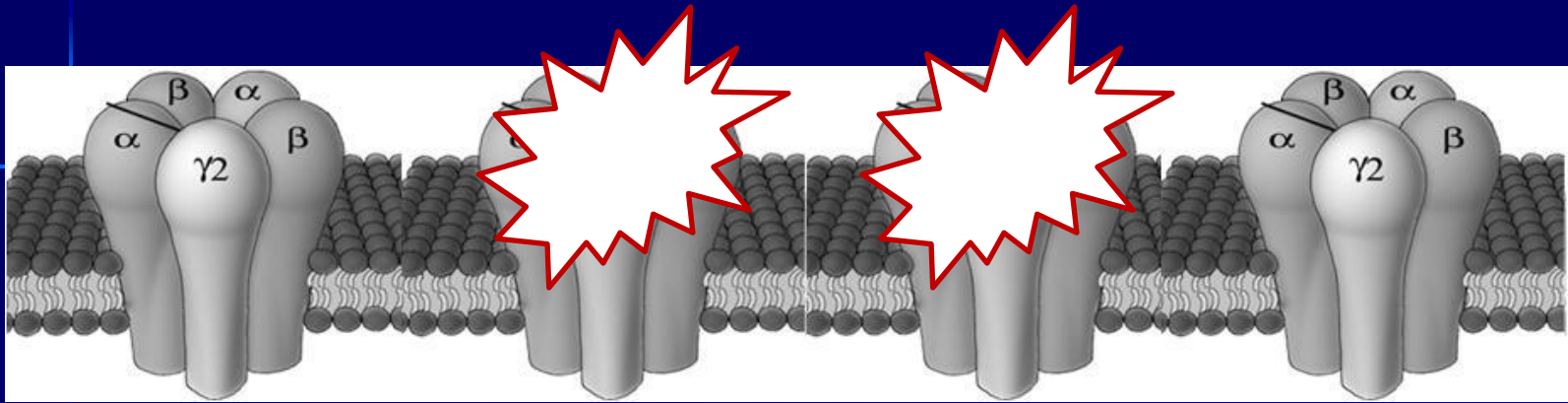
Perte neuronale dans les zones vulnérables



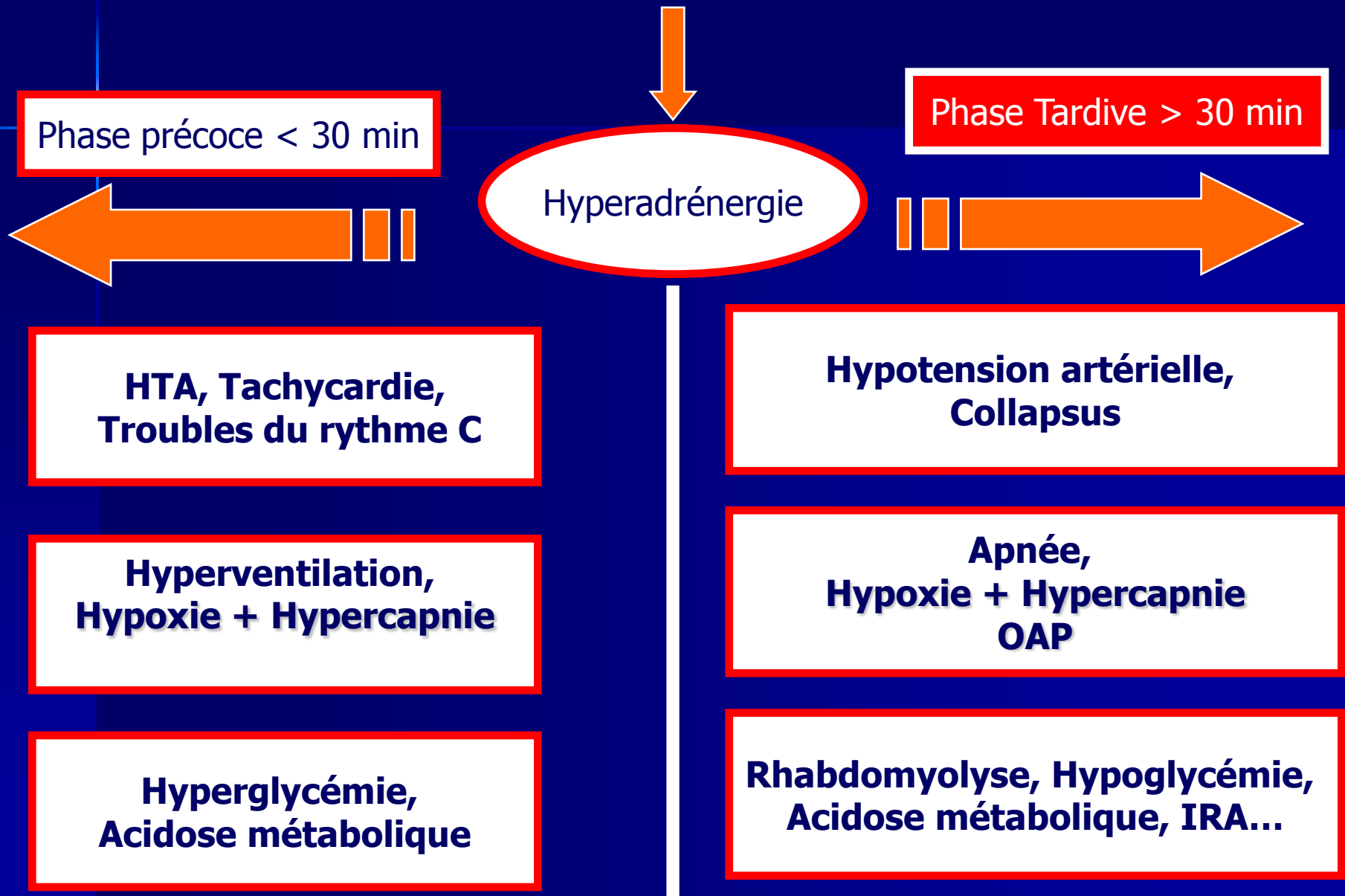
Hippocampe, néocortex, thalamus

NB: chez le NN, le cerveau en développement est moins sensible aux effets délétères

Perte des récepteurs GABA



État de mal Convulsif: Conséquences systémiques



Présentations Cliniques

Conférence Formalisée des experts 2018

Tableau 1 : Classification simplifiée des états de mal

	Difficulté diagnostique	Gravité
Etat de mal épileptique (EME) avec symptômes moteurs prédominants		
Tonicoclonique généralisé (TCG) d'emblée	+/-	+++
Tonicoclonique secondairement généralisé	+/-	+++
Focal moteur : EME partiel somato-moteur ou épilepsie partielle continue	-	-
Myoclonique avec ou sans coma	+/-	-
Tonique	+/-	+
EME sans symptômes moteurs prédominants		
Avec coma*	+++	+++
EME absence	++	-
EME focal sans confusion	+++	-
EME focal à expression confusionnelle	+++	++

EM Convulsif Généralisé

- C'est la forme la plus grave
- Facile à diagnostiquer



Traitement anti-épileptique immédiat
s'impose sans attendre une confirmation
par électroencéphalographie

État de mal « Larvé » « Subtle status epilepticus »

- Manifestations motrices réduites à des clonies discrètes localisées
- Ces formes peuvent être le terme évolutif d'un État de mal épileptique vu tardivement *(accord fort)*
- Mais peut survenir aussi dans des contextes particuliers: sédation, Curarisation, TC grave...



Utilité de EEG *(accord fort)*

Intérêt de l'EEG



Apport Diagnostique +++

Mais aussi, ...



- * Écarter des diagnostics différentiels**
- * Un Rôle évolutif et guide la prise en charge thérapeutique (évolution clinique et EEG sous traitement) *(accord fort)***

Diagnostics Différentiels

Il Faut savoir éliminer:

- Troubles du rythme ou de la conduction cardiaque responsables de syncopes convulsivantes en série.

- Accès de décérébration (**post-anoxique, trauma crânien grave, métabolique...**)

- Conversion Hystérique
(Pseudo état de mal)



Intérêt de l'EEG pendant la phase critique

EM non Convulsifs

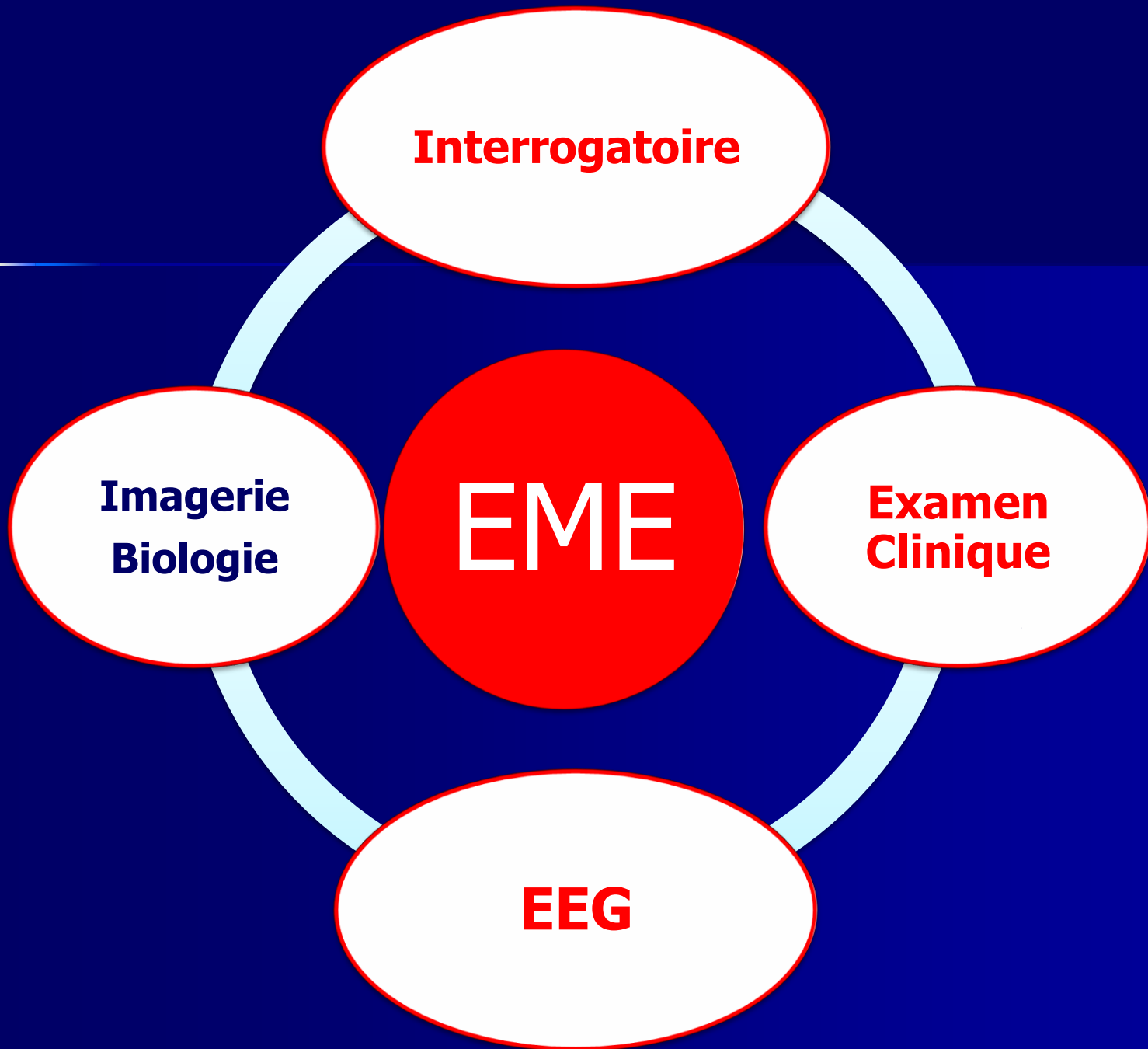
• Très souvent méconnus, atypiques +++

Donc il faut éliminer:

- Encéphalopathie métabolique
- Éliminer une intoxication
- Éliminer un syndrome de sevrage
- Encéphalite à anticorps anti-NMDA

Utilité de l'EEG

Diagnostic étiologique



Enquête étiologique

- Elle doit être effectuée sans retarder la mise en oeuvre le **traitement de réanimation**
- Elle doit être effectuée sans retarder la mise en oeuvre le traitement **anti-épileptique**
- Elle doit être **centrée sur la recherche de causes** appelant un traitement d'urgence+++

Les examens biologiques

Groupe	Analyse sanguine
Général	<ul style="list-style-type: none">• Formule sanguine,• Glycémie,• Bilan hépato-rénal,• Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺ ionisé et total, Mg⁺⁺• Taux médicamenteux si indiqué

- Auto-immunité
- Infectieuses
- Autres (Lactates, pyruvates...)

LCR
<ul style="list-style-type: none">• Répartition cellulaire, protéines, recherche de bandes oligoclonales• Coloration de Gram• Cytologie• Encre de chine

Etiologies les plus fréquentes des états de mal épileptique (EME) de l'adulte

EME chez patient connu pour épilepsie	%
Lien avec médication (non-adhérence, iatrogénie, etc.)	16-35%
Epilepsie connue sans facteur provoquant	15%
Sevrage alcool / Benzodiazépine (BZD)	5-20%
Tumeur cérébrale	14%
Maladie cérébrovasculaire (séquelle ou aiguë)	8-14%
Toxique ou métabolique	4-15%
Infection hors du SNC	5-7%
Séquelle de traumatisme crânien	5%
Infection du SNC	3%

EME de novo	%
Maladie cérébrovasculaire (séquelle ou aiguë)	32%
Tumeur cérébrale (incluant changement aigu, saignement par exemple)	3-18% (5%)
Intoxication (volontaire/accident)	5-20%
Origine inconnue	5-10%
Sevrage alcool/BZD	6-10%
Toxique ou métabolique	6-10%
Infection du SNC	5-9%
Traumatisme crânien aigu	7%
Maladie inflammatoire (y compris auto-immunes)	6%
Origine indéterminée	5%
Infection hors du SNC	2%
Maladies neurodégénératives	2%

Traitement

Objectifs du traitement

- 1- arrêter les convulsions le plus rapidement possible
- 2- prévenir leurs récurrences
- 3- limiter les conséquences systémiques et neurologiques

Types de traitement

- **Mesures générales**
- **Traitement spécifiques (anti-épileptiques)**

Mesures générales (1)

EMC

Prévenir et de lutter contre les facteurs d'agression cérébrale

le soluté de base conseillé chez l'adulte est le **sérum salé à 0,9%**

L'administration de **100 à 500 mg de thiamine** s'impose au moindre doute de carence en vitamine B1

Ventilation Mécanique

Indications: Pas systématique

- * Détresse respiratoire**
- * Coma profond malgré l'arrêt des convulsions**
- * Crise rebelle au traitement classique**

Mesures spécifiques

Les anti-épileptiques

Prise en charge thérapeutique

- ★ Début précoce du traitement = crucial
- ★ Les Études cliniques ont démontré que:

- 1. ↑ durée de convulsions = ↑ morbi-mortalité.**
- 2. Perte de GABA récepteurs temps-dépendante: perte de la capacité de réponse aux BZD**

Médicaments Disponibles

A- les Benzodiazépines

- Action rapide (1 à 3 min)
- Médicaments de première intention
- Efficacité dans les EME Convulsifs:
 - * 90% si crise généralisée
 - * 70% si crise partielle

A- les Benzodiazépines

*Molécules:

* **Valium (Diazépam):**

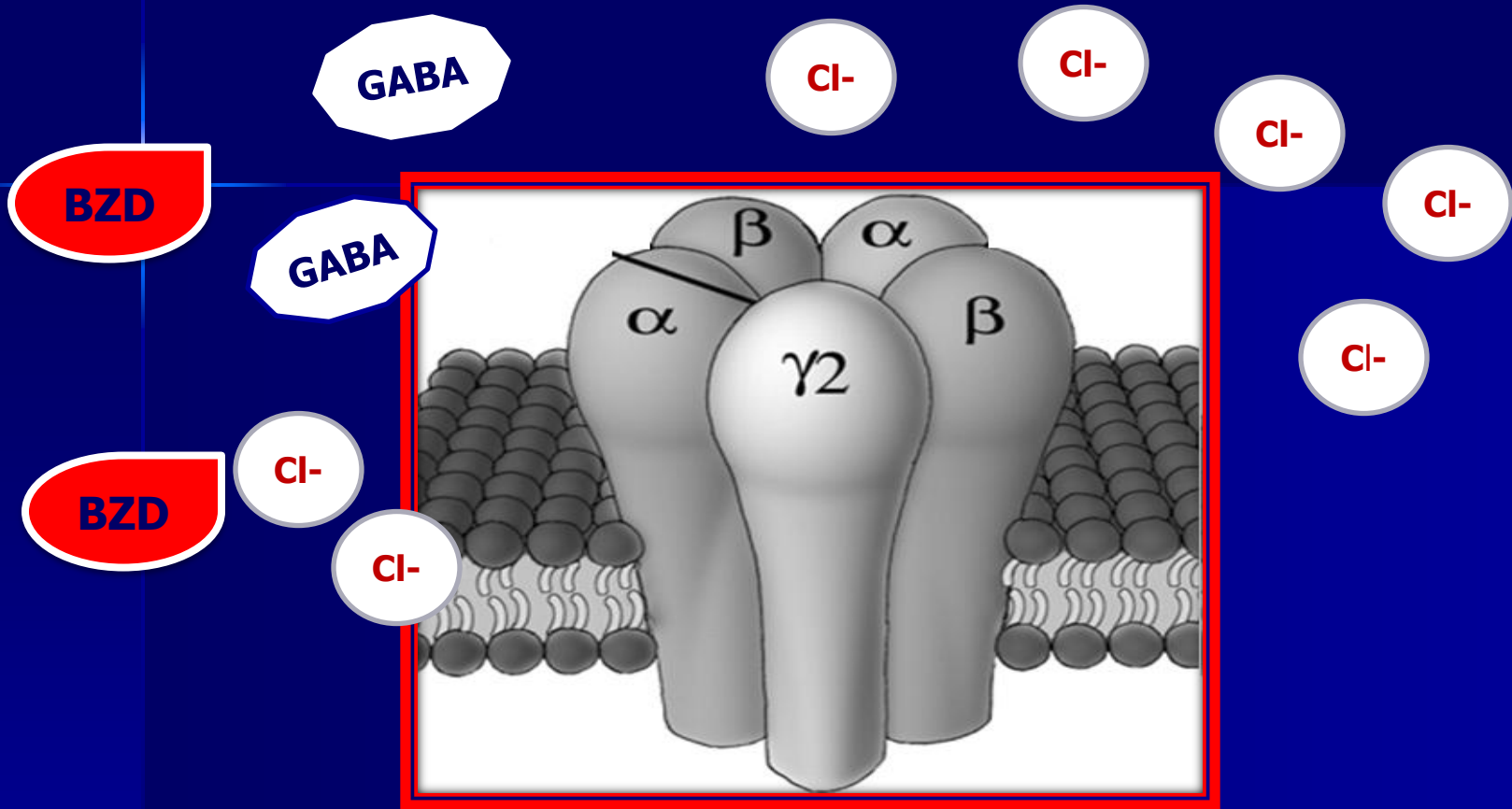
- Dose: 10 à 20 mg en IV(adulte)
0.2 à 0.5 mg/kg (enfant)

* **Rivotril (Clonazépam):**

-Dose: 1 à 2 mg en IV(adulte)
0.015 à 0.05 mg/kg (enfant)

* **Témesta (Lorazepam):** 0.1 mg/kg

* **Hypnovel: en IM (0.15mg/kg) ou par voie buccale (0.3mg/kg)**





BZD



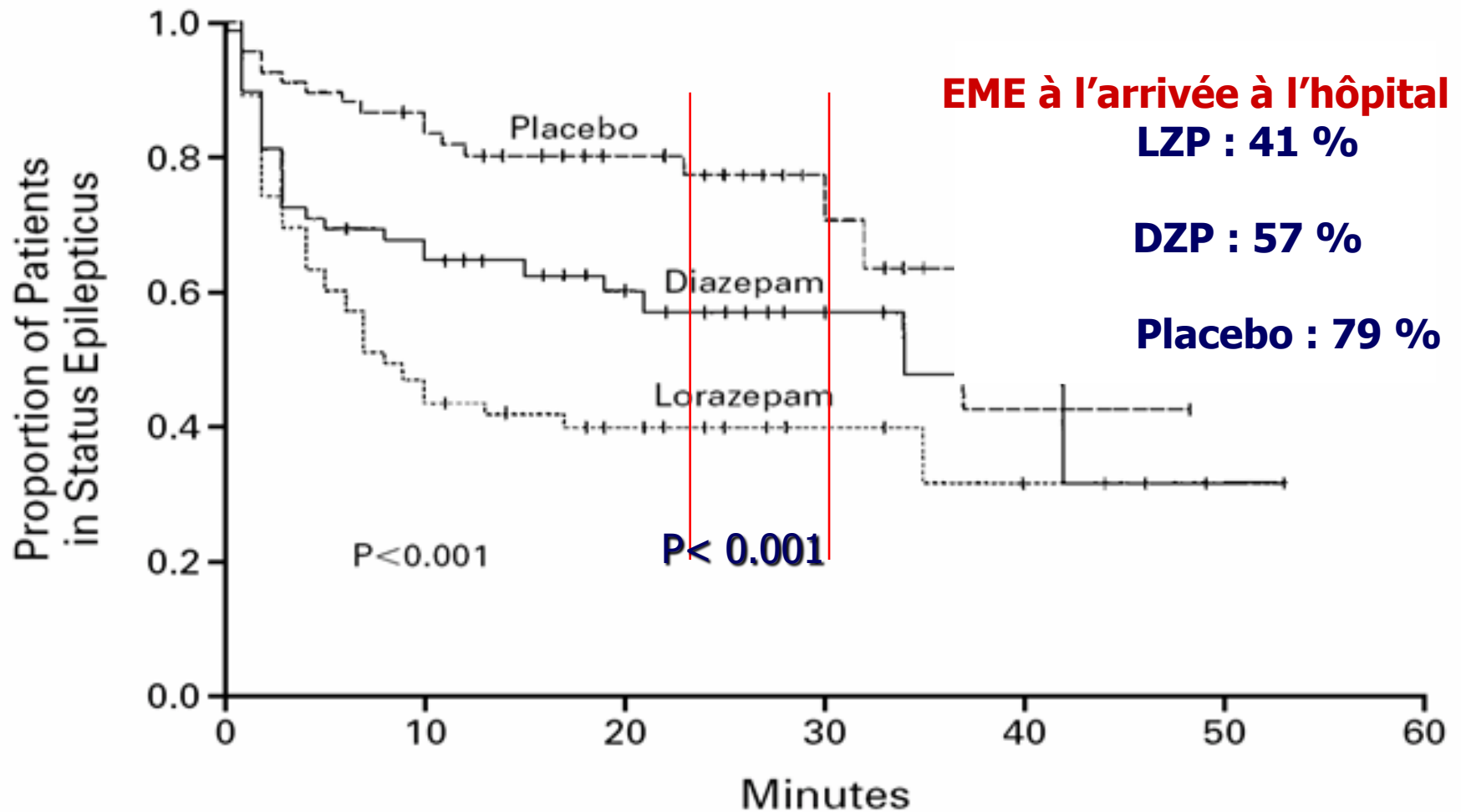
Traitement PRE-HOSPITALIER

A COMPARISON OF LORAZEPAM, DIAZEPAM, AND PLACEBO FOR THE TREATMENT OF OUT-OF-HOSPITAL STATUS EPILEPTICUS

BRIAN K. ALLDREDGE, PHARM.D., ALAN M. GELB, M.D., S. MARSHAL ISAACS, M.D., MEGAN D. CORRY, E.M.T.-P., M.A., FAITH ALLEN, M.D., SUEKAY ULRICH, R.N., M.S., MILDRED D. GOTTWALD, PHARM.D., NELDA O'NEIL, R.N., M.S.N., JOHN M. NEUHAUS, PH.D., MARK R. SEGAL, PH.D., AND DANIEL H. LOWENSTEIN, M.D.

- Étude randomisée, en double aveugle (205 patients)
- Convulsions continues ou répétées > 5 min
- Diazepam (5-10 mg); Lorazepam (2-4 mg) ou placebo
- Succès thérapeutique: Disparition des crises à l'arrivée aux urgences

Allredge, NEJM 2001;345:631-7



Conclusions Benzodiazepines are safe and effective when administered by paramedics for out-of-hospital status epilepticus in adults. Lorazepam is likely to be a better therapy than diazepam. (N Engl J Med 2001; 345:631-7.)

Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial

Mc Intyre, Lancet 2005;366:205-10

Efficacy and usability of buccal midazolam in controlling acute prolonged convulsive seizures in children

European journal of paediatric neurology. 2010; 14:434-438

Intramuscular versus Intravenous Therapy for Prehospital Status Epilepticus

Robert Silbergleit, M.D., Valerie Durkalski, Ph.D., Daniel Lowenstein, M.D., Robin Conwit, M.D., Arthur Pancioli, M.D., Yuko Palesch, Ph.D., and William Barsan, M.D., for the NETT Investigators*

Intramuscular versus Intravenous Therapy for Prehospital Status Epilepticus

Robert Silbergleit, M.D., Valerie Durkalski, Ph.D., Daniel Lowenstein, M.D., Robin Conwit, M.D., Arthur Pancioli, M.D., Yuko Palesch, Ph.D., and William Barsan, M.D., for the NETT Investigators*

Table 1. Characteristics of the Subjects at Baseline.*

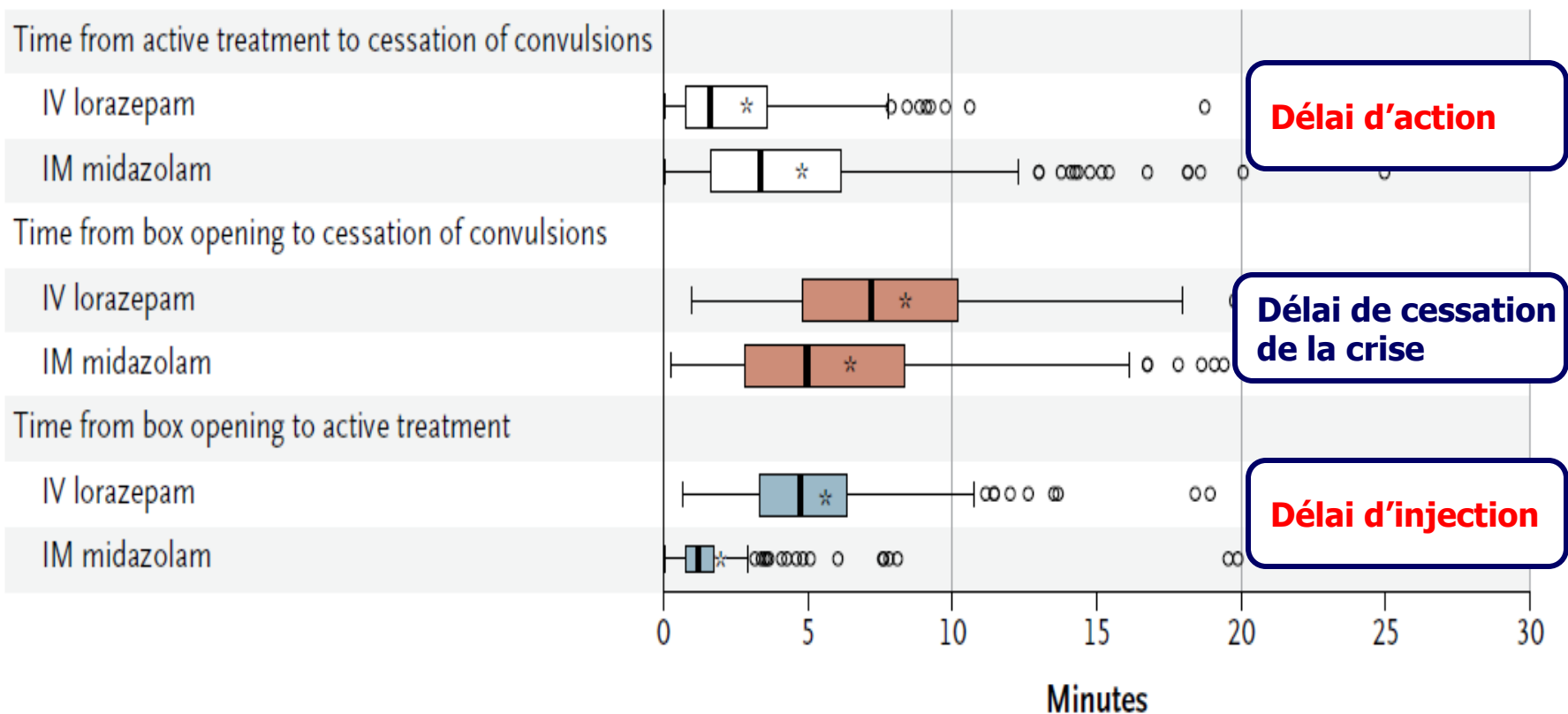
Characteristic	IM Midazolam (N = 448)	IV Lorazepam (N = 445)
Age		
Mean (range) — yr	43±22 (0–102)	44±22 (1–94)
Age group — no. (%)		
0–5 yr	32 (7)	29 (7)
6–10 yr	15 (3)	20 (4)
11–20 yr	28 (6)	21 (5)
21–40 yr	114 (25)	112 (25)
41–60 yr	169 (38)	169 (38)
≥61 yr	90 (20)	94 (21)
Male sex — no. (%)	250 (56)	238 (53)

Table 2. Primary and Secondary Outcomes.*

Outcome	Intention-to-Treat Analysis† (N= 893)		Per-Protocol Analysis‡ (N= 732)	
	IM Midazolam (N= 448)	IV Lorazepam (N= 445)	IM Midazolam (N= 362)	IV Lorazepam (N= 370)
Primary outcome				
Seizures terminated, no rescue therapy given				
No. of subjects	329	282	271	238
% of subjects (95% CI)§	73.4 (69.3–77.5)	63.4 (58.9–67.9)	74.9 (70.4–79.3)	64.3 (59.4–69.2)
Treatment failed — no. of subjects (%)				
Seizures not terminated, no rescue therapy given	50 (11.2)	64 (14.4)	42 (11.6)	51 (13.8)
Seizures not terminated, rescue therapy given	22 (4.9)	42 (9.4)	14 (3.9)	38 (10.3)
Seizures terminated, rescue therapy given	47 (10.5)	57 (12.8)	35 (9.7)	43 (11.6)
Secondary outcomes				
Endotracheal intubation within 30 min after ED arrival				
No. of subjects — %	63 (14.1)	64 (14.4)	53 (14.6)	53 (14.3)
Relative risk (95% CI)	0.98 (0.70–1.34)		1.02 (0.71–1.45)	
Hospitalization				
No. of subjects — %	258 (57.6)	292 (65.6)	210 (58.0)	250 (67.6)
Relative risk (95% CI)	0.88 (0.79–0.98)		0.86 (0.77–0.96)	
ICU admission				
No. of subjects — %	128 (28.6)	161 (36.2)	102 (28.2)	138 (37.3)
Relative risk (95% CI)	0.79 (0.65–0.95)		0.76 (0.61–0.93)	
Recurrent seizure within 12 hr after ED arrival				
No. of subjects — %	51 (11.4)	47 (10.6)	37 (10.2)	39 (10.5)
Relative risk (95% CI)	1.08 (0.74–1.56)		0.97 (0.63–1.48)	
Hypotension				
No. of subjects — %	12 (2.7)	13 (2.9)	5 (1.4)	9 (2.4)
Relative risk (95% CI)	0.92 (0.42–1.98)		0.57 (0.19–1.67)	

Intramuscular versus Intravenous Therapy for Prehospital Status Epilepticus

Robert Silbergleit, M.D., Valerie Durkalski, Ph.D., Daniel Lowenstein, M.D., Robin Conwit, M.D., Arthur Pancioli, M.D., Yuko Palesch, Ph.D., and William Barsan, M.D., for the NETT Investigators*



Efficacy and safety of anti-epileptic drugs in patients with active convulsive seizures when no IV access is available: Systematic review and meta-analysis[☆]

Puneet Jain^{a,*}, Suvasini Sharma^b, Tarun Dua^c, Corrado Barbui^d, Rashmi Ranjan Das^e, Satinder Aneja^b

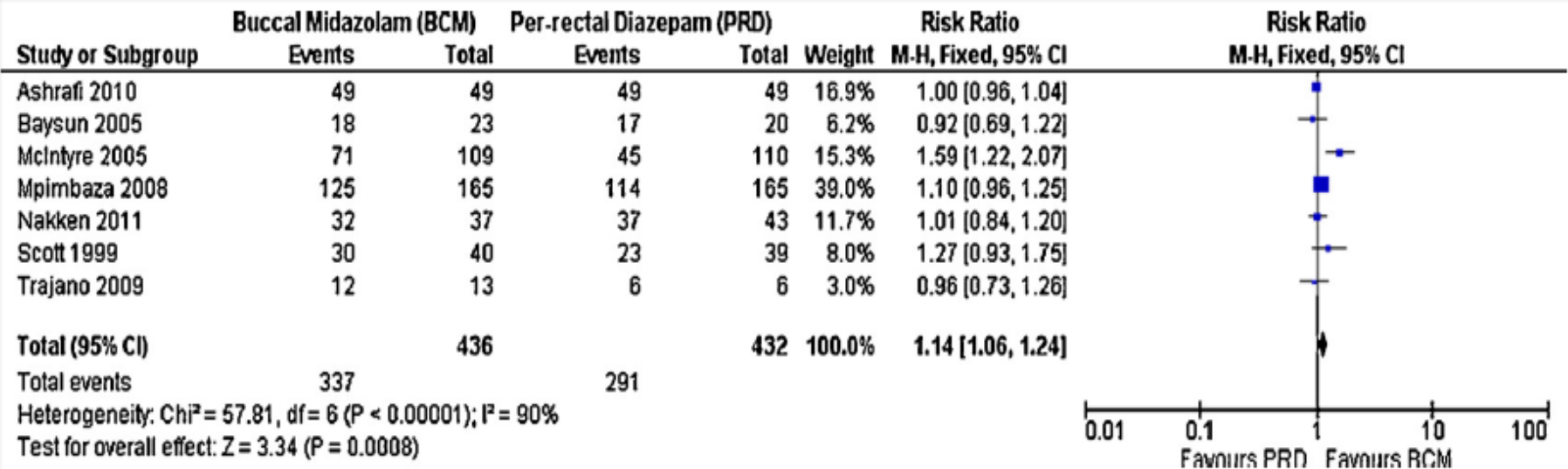


Fig. 4. Comparison: buccal midazolam (BCM) vs per rectal diazepam (PRD); outcome: seizure cessation within 10 min.

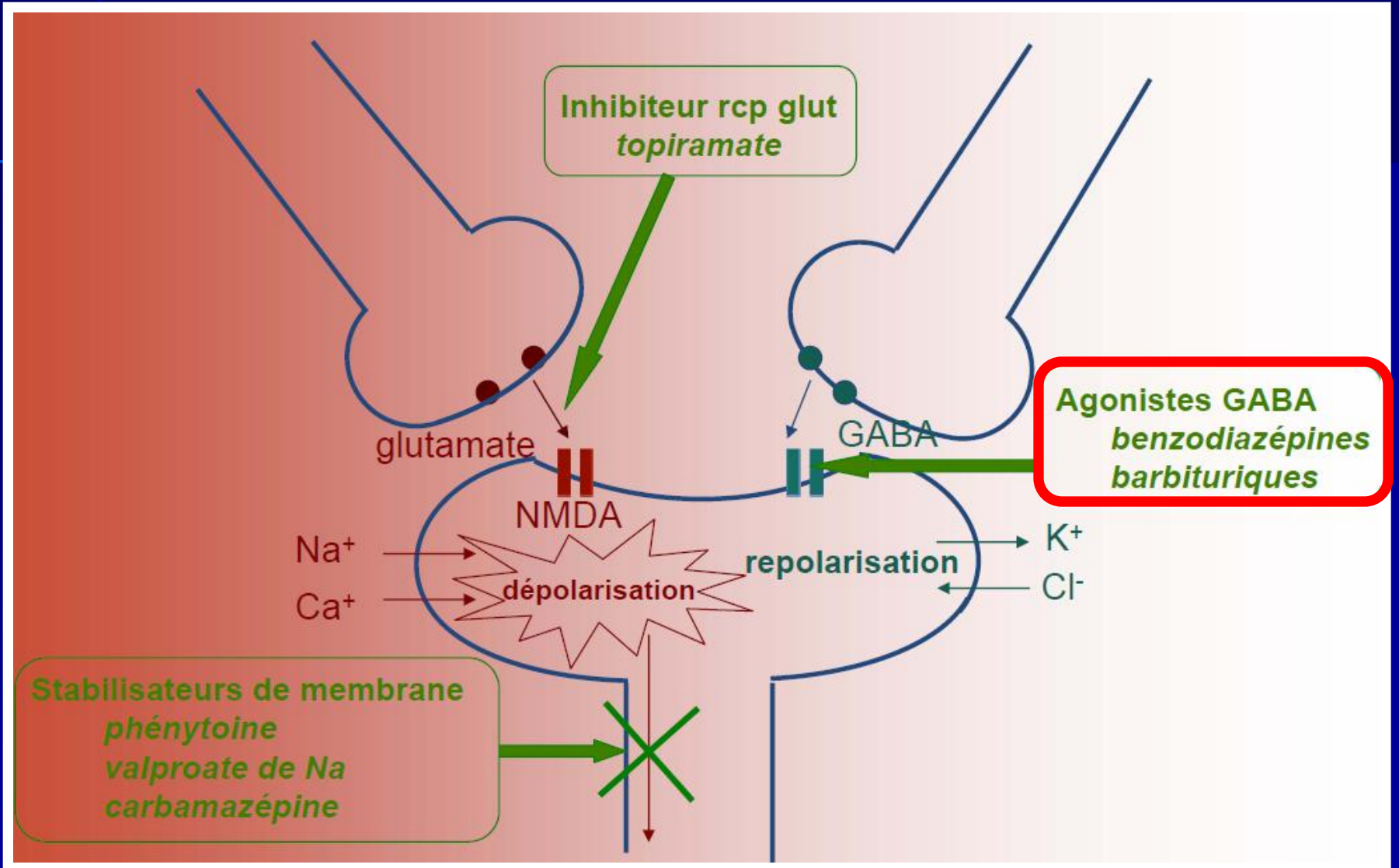
Intravenous Versus Nonintravenous Benzodiazepines for the Cessation of Seizures: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Conclusion: Non-IV BDZ, compared to IV BDZ, terminate seizures faster and have a superior efficacy and side effect profile.

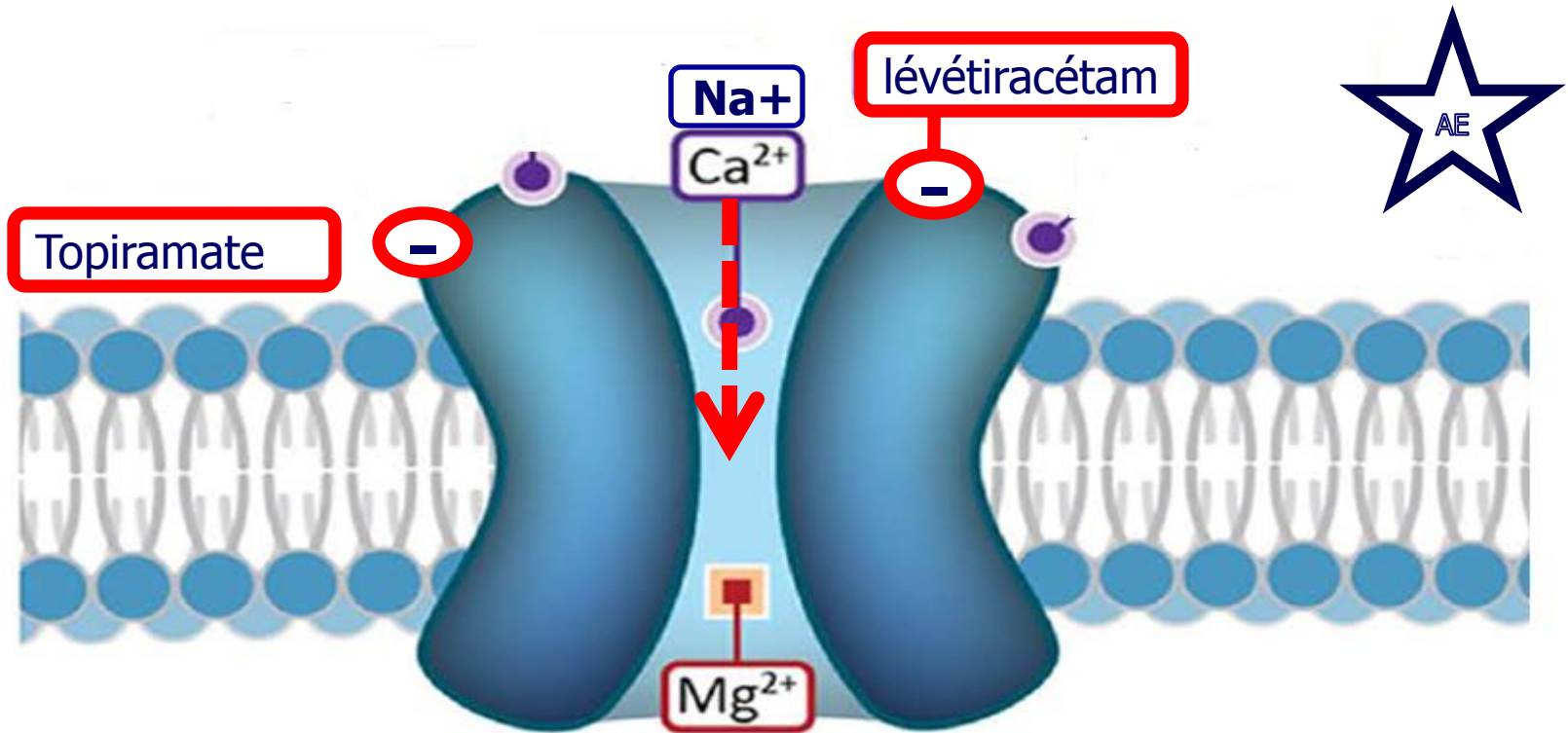
Figure

Prise en charge spécifique de l'EME

	Phénobarbital 15 mg/kg	(Fos)phénytoïne (20 mg/kg)	Valproate de Na (40 mg/kg)	Lévétiracétam 30 à 60 mg/kg
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacité - Rapidité d'action 	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacité - Non dépresseur central 	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacité - Non dépresseur central 	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacité - Bonne tolérance
EI	<ul style="list-style-type: none"> - dépression vigilance et Resp - CI : IRs sévère 	<ul style="list-style-type: none"> - troubles de la conduction, - délai d'action 	<ul style="list-style-type: none"> - encéphalopathie - hyperammoniémie 	Pas d'EI



Normal NMDA



Presynaptic glutamate +
postsynaptic depolarization → Mg^{2+}
block displaced, Ca^{2+} enters cell

The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: A meta-analysis of published studies

Study name

Event rate and 95% CI

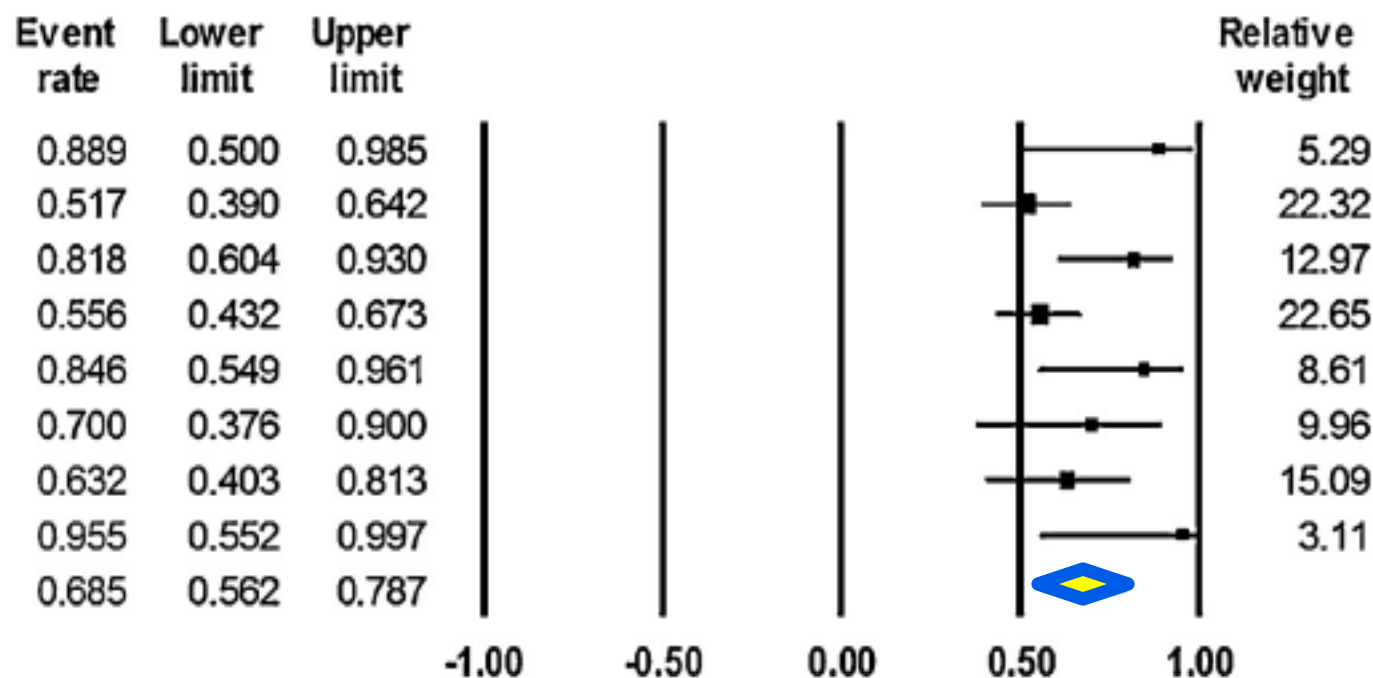


Fig. 1. Forest plot for efficacy of levetiracetam;

Lévétiracétam: 69%

Review

The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus:
A meta-analysis of published studies

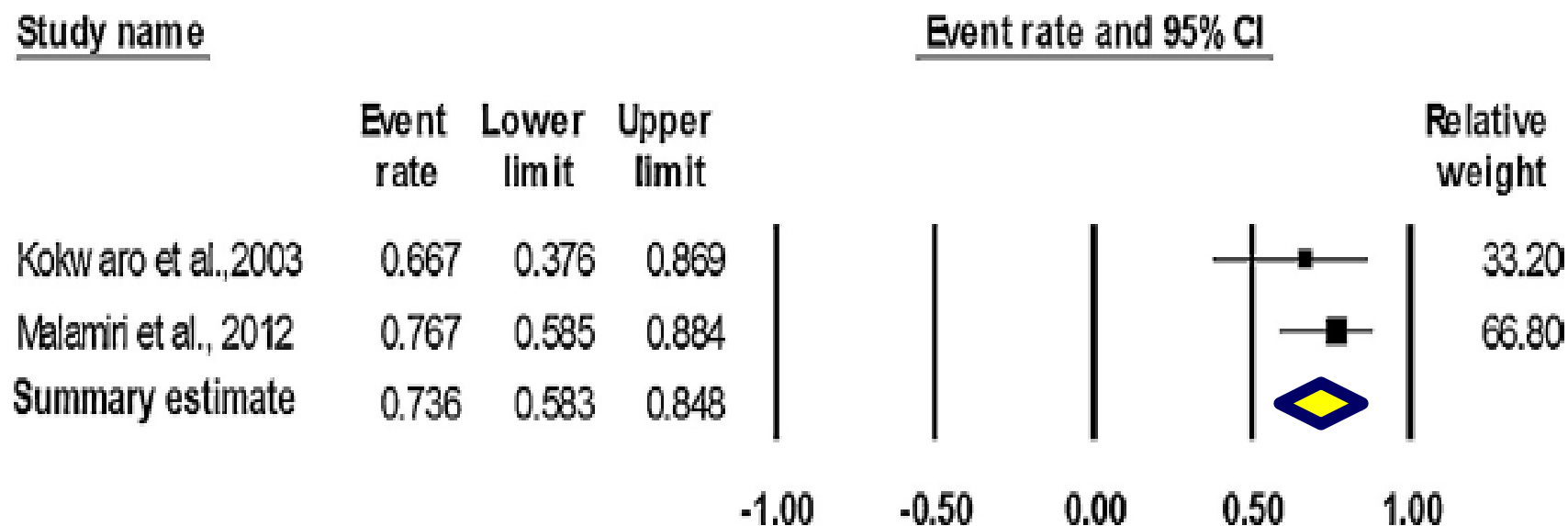


Fig. 2. Forest plot for efficacy of phenobarbital **Phénobarbital: 73%**

Review

The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: A meta-analysis of published studies

Study name

Event rate and 95% CI

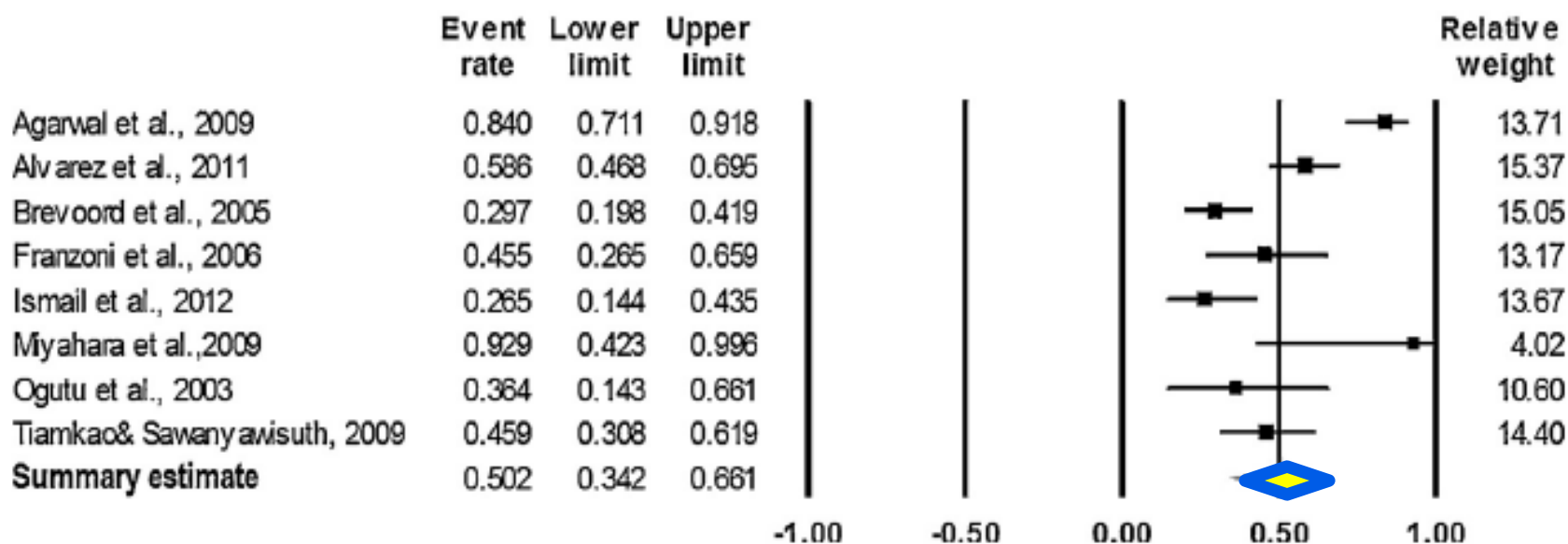


Fig. 3. Forest plot for efficacy of phenytoin;

Phénytoïne: 54%

Place du valproate de Na ?

- **40 enfants, étude randomisée**

Valproate : 80 % succès, en 5 min

DZP : 85 % succès, en 17 min

Mehta. J Child Neurol. 2007;22:1191-7

- **100 patients EMER (rst aux BZD), étude randomisée**

Valproate : 88 % succès

Phénytoïne : 84 % succès

réurrences et effets II : idem

Agarwal. Seizure. 2007;16:527-32

- **68 patients EME rst aux BZD, étude randomisée**

Valproate : 66 % succès en 1ère intention 79 % succès en 2è intention (EMER)

Phénytoïne : 42 % succès 25 % succès en 2è intention (EMER)

Misra. Neurology. 2006;67:340-2

Review

The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus:
A meta-analysis of published studies

Study name

Event rate and 95% CI

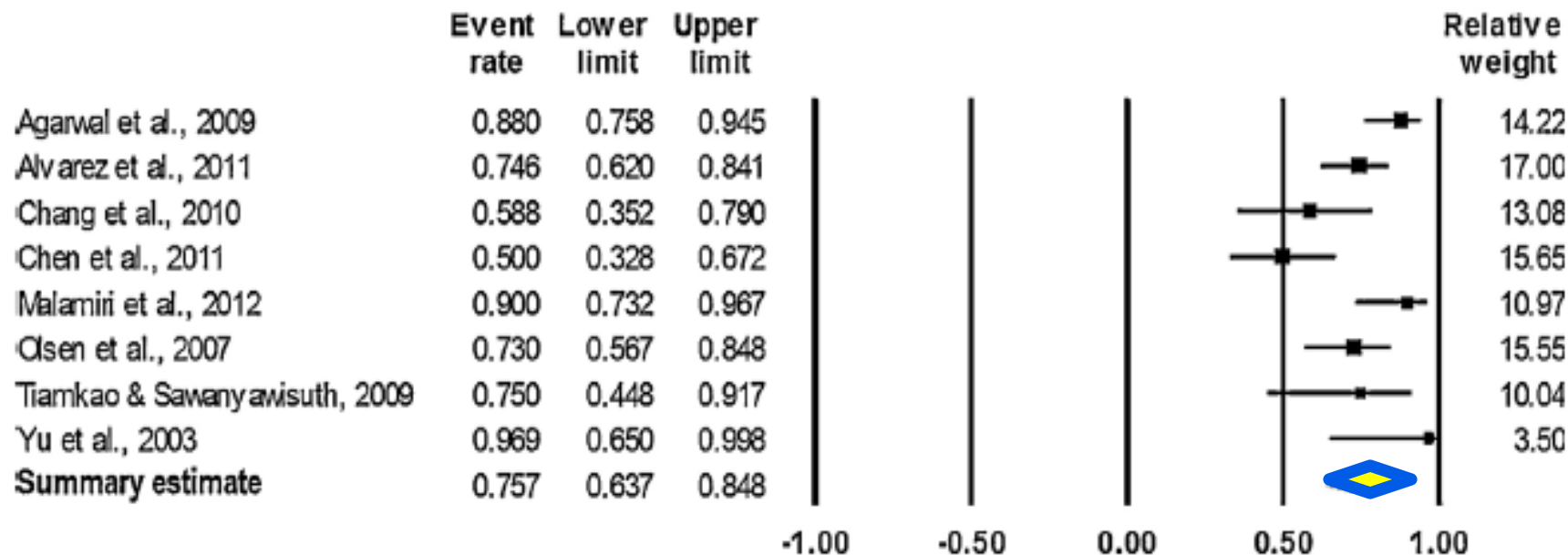


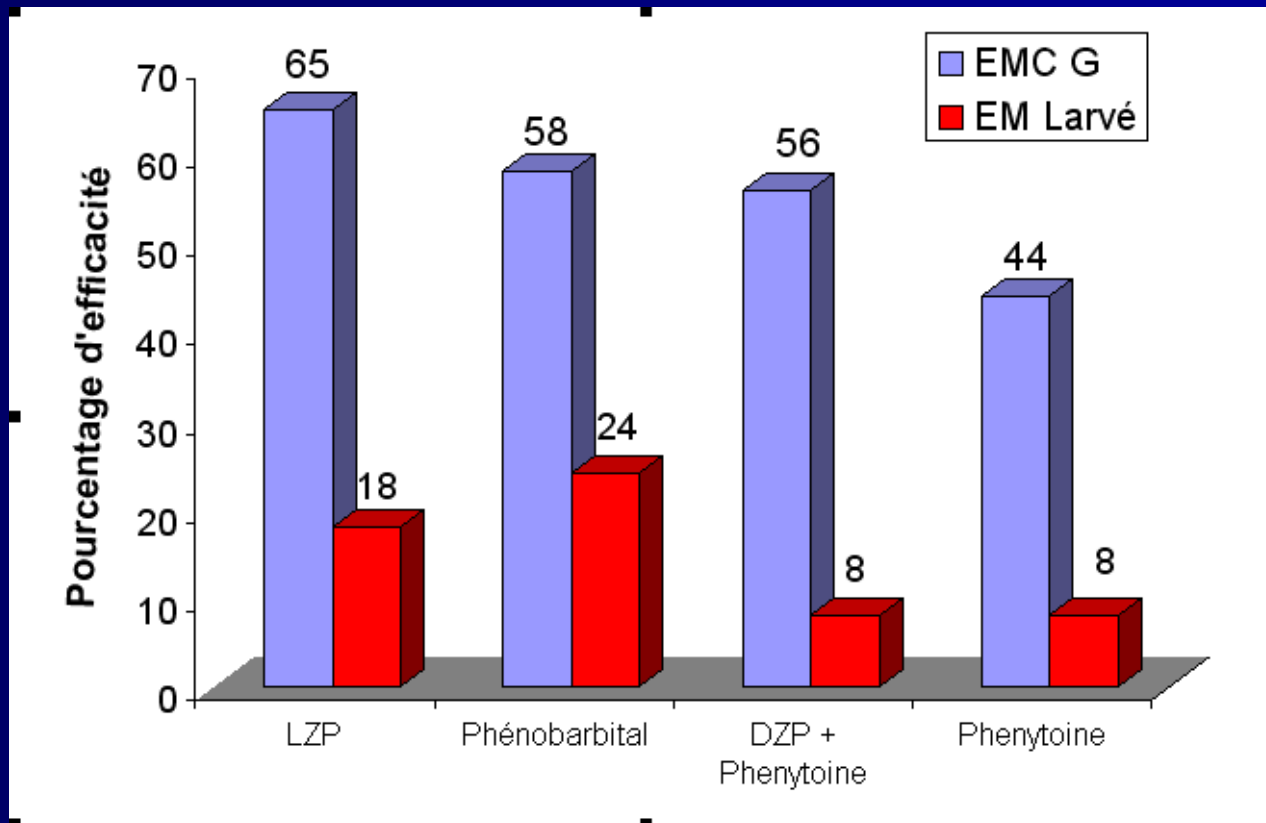
Fig. 4. Forest plot for efficacy of valproate; **Valproate de Na: 76%**

COMPARISON OF FOUR TREATMENTS FOR GENERALIZED CONVULSIVE STATUS EPILEPTICUS

* **384 patients EMCG franc: 55 % de succès**

Lorazepam > Phénytoïne $p=0,002$

* **134 patients avec EMC larvé: 15 % de succès** ($p > 0.05$)



Prehospital treatment with levetiracetam plus clonazepam or placebo plus clonazepam in status epilepticus (SAMUKeppra): a randomised, double-blind, phase 3 trial



Vincent Navarro, Christelle Dagon, Caroline Elie, Lionel Lamhaut, Sophie Demeret, Saïk Urien, Kim An, Francis Bolgert, Jean-Marc Tréluyer, Michel Baulac, Pierre Carli, for the SAMUKeppra investigators*

	Clonazepam plus levetiracetam (n=68)	Clonazepam plus placebo (n=68)	RR (95% CI)	p value
Primary outcome				
Seizure cessation within 15 min of the onset of treatment				
Modified intention-to-treat analysis	50/68 (74%)	57/68 (84%)	0.88 (0.74-1.05)	0.14
Per-protocol analysis	46/61 (75%)	50/58 (86%)	0.87 (0.73-1.04)	0.14
Secondary outcomes*				
Time between the first injection and cessation of convulsions, min†	3 (0-50)	5 (0-41)	..	0.97
Need for a second injection of clonazepam after 5 min	28/67 (42%)	28/65 (43%)	0.97 (0.65-1.44)	0.88
Need for injection of an antiepileptic drug after 15 min	19/67 (28%)	15/65 (23%)	1.23 (0.68-2.21)	0.49
Patients with waking signs at 35 min‡	22/56 (39%)	21/51 (41%)	0.95 (0.60-1.51)	0.84
Endotracheal intubation for general anaesthesia at 35 min	9/68 (14%)	12/67 (18%)	0.95 (0.82-1.09)	0.45
Seizures at hospital arrival	1/68 (1%)	2/66 (3%)	0.49 (0.05-5.23)	0.62
Patients awake at hospital arrival‡	29/39 (74%)	31/44 (70%)	0.87 (0.43-1.75)	0.69
Seizure recurrence during stay in hospital	7/67 (10%)	13/68 (19%)	0.55 (0.23-1.28)	0.16
Length of hospital stay, days				
Overall	10 (1-15)	10 (1-15)	..	0.95
In intensive care unit	3 (0-15)	3 (1-15)	..	0.74

Convulsions \geq 5 minutes ou \geq 2 crises sans reprise de conscience (réponse aux ordres simples)

clonazépam 0,015 mg/kg IVD ou midazolam 0,15 mg/kg IM (en l'absence de voie d'abord)

Persistance des convulsions > 5 min

clonazépam 0,015 mg/kg IVD

Persistance des convulsions > 5 min

Antiépileptique de 2^{ème} ligne
fosphénytoïne 20 mg/kg (EP) en 15 à 20 min ou
valproate 40 mg/kg en 15 min ou
phénobarbital 15 mg/kg en 15 min ou
lévétiracétam 40 mg/kg en 10 min

Persistance des convulsions 30 min après le début de la perfusion de l'AE de 2^{ème} ligne

Coma thérapeutique 24 heures
midazolam ou propofol
EEG dès que possible, au mieux continu
Maintien ou introduction d'AE de fond

2^{ème} antiépileptique

INTUBATION SI DÉTRESSE RESPIRATOIRE SOUTENUE

D'emblée et pendant toute la prise en charge

Lutter contre tout facteur d'agression cérébrale

S'assurer du diagnostic d'EMETCG

Traiter l'étiologie et les facteurs épileptogènes

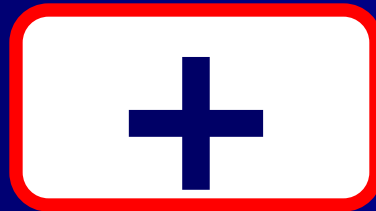
Voie veineuse (Salé 9 p1000)

Dextro ECG Prélèvements

EME réfractaire

Définition / diagnostic

- **La persistance de l'EME clinique ou électrique**



- **Malgré deux lignes thérapeutiques différentes et bien conduites de médicaments antiépileptiques recommandés**

EME Réfractaire

	Barbituriques (Thiopental)	Propofol	Midazolam
Dose de charge	2-5mg/kg	1-2 mg/kg	5 mg en bolus
Dose d'entretien	3—5 mg/kg h	3-4 mg/kg h	0,2-0,4mg/kg h
Avantage	AG de référence	demi-vie courte	tolérance H/D
Effets indésirables	Tolérance H/D; immunosup	Sd de perf du propofol	tachyphylaxie

EME Super-réfractaires: EME au-delà de 24 heures après l'instauration d'une première anesthésie générale

- **Surveillance:**

- **Clinique**

- **EEG**

- Hypothermie modérée

Take Home Message

- **EME: Urgence diagnostique et thérapeutique**
- **Les causes sont multiples**
- **Confirmation diagnostique: EEG**
- **Prise en charge: mesures générales+ traitement spécifique**
- **Prévenir et de lutter contre les facteurs d'agression cérébrale**

Take Home Message

- l'usage des benzodiazépines en première ligne (clonazépam en intraveineux direct ou midazolam en intramusculaire) est recommandé (à répéter après 5 min si persistance de la crise)
- En cas de persistance cinq minutes après cette seconde injection, il est proposé d'administrer la seconde ligne thérapeutique
- La persistance avérée de convulsions 30 minutes après le début de l'administration du traitement de deuxième ligne signe l'EMETCG réfractaire: AG