

ÉVALUATION D'UNE DEMANDE D'AJOUT À LA LISTE DES MÉDICAMENTS	
Par Maude Plourde, pharmacienne Révisé le 22-11-2023	
Noms générique et commercial	Levetiracetam (Keppra ^{MD})
Indications approuvées par Santé Canada	<p>#DIN : 02515326</p> <p>Monographie</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Traitement adjuvant</u> chez les patients épileptiques dont les crises ne sont pas contrôlées de manière satisfaisante par les traitements classiques. ▪ Une option thérapeutique de remplacement pour les patients lorsque l'administration orale est temporairement impossible. <p>Sommaire de décision Santé Canada (approuvé en 2021)</p> <p>Comme traitement adjuvant :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dans les cas de crises partielles chez les patients âgés de 1 mois ou plus qui sont atteints d'épilepsie; ▪ Dans les cas de crises myocloniques chez les patients de 12 ans ou plus qui sont atteints d'épilepsie myoclonique juvénile; ▪ Dans les cas de crises tonico-cloniques généralisées primaires chez les patients âgés de 6 ans ou plus qui sont atteints d'épilepsie idiopathique généralisée. <p><u>Adultes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ La solution orale pdp-Lévétiracétam et la solution pour injection pdp-Lévétiracétam sont indiquées comme traitement adjuvant chez les patients épileptiques dont les crises ne sont pas contrôlées de manière satisfaisante par les traitements classiques. ▪ La solution pour injection pdp-Lévétiracétam doit être <u>administrée uniquement par voie intraveineuse (IV) en tant qu'option thérapeutique de remplacement</u> chez les patients qui ne peuvent être temporairement traités par voie orale.

<p>Indications approuvées par Santé Canada (suite)</p>	<p><u>Pédiatrie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dans les cas de crises partielles avec ou sans généralisation secondaire, chez les adolescents, les enfants et les nourrissons, à partir de l'âge de 1 mois, qui sont atteints d'épilepsie. ▪ Dans les cas de crises myocloniques chez les adolescents de 12 ans et plus qui sont atteints d'épilepsie myoclonique juvénile. ▪ Dans les cas de crises tonico-cloniques généralisées primaires chez les adolescents de 12 ans et plus qui sont atteints d'épilepsie idiopathique généralisée. ▪ La solution pour injection pdp-Lévétiracétam doit être <u>administrée uniquement par voie IV en tant qu'option thérapeutique de remplacement</u> chez les patients qui ne peuvent être <u>temporairement</u> traités par voie orale. <p>Agence des médicaments et de la technologie de la santé du Canada Aucune position.</p> <p>Food and Drug Administration (FDA)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Approbation initiale de la formulation injectable en 1999. ▪ Traitement adjuvant chez les adultes âgés de 16 ans ou plus souffrant des types de crises suivants lorsque l'administration orale est temporairement impossible : <ul style="list-style-type: none"> - Crises partielles; - Crises myocloniques chez les patients atteints d'épilepsie myoclonique juvénile; - Crises tonico-cloniques généralisées primaires.
<p>Liste de médicaments – Établissements</p>	<p>Inscrit à la liste des établissements depuis novembre 2022. Solution injectable IV 100 mg/mL Lévétiracétam Sterimax 02527375 pdp-Lévétiracétam Pendopharm 02490439 (sans critères)</p>
<p>Indication(s) de remboursement RAMQ</p>	<p>Liste régulière : non inscrit</p>

Extrait avis transmis au ministre de l'INESSS (2020)

Principaux résultats de l'analyse coût-conséquences comparant le lévétiracétam à la phénytoïne, tous deux administrés par voie intraveineuse (INESSS)

	Lévétiracétam I.V.	Phénytoïne I.V.
DONNÉES CLINIQUES		
Efficacité	L'efficacité serait comparable ^a	
Innocuité	Le lévétiracétam serait avantage, alors que la phénytoïne peut être associée à de l'arythmie, de l'hypotension et des réactions allergiques ^a	
<i>Le lévétiracétam I.V. serait avantage cliniquement</i>		
PRISE EN CHARGE DU TRAITEMENT PAR LE PERSONNEL HOSPITALIER		
Avantages et inconvénients associés aux options	Absence de sevrage advenant la poursuite du traitement par voie orale	Nécessité de conversion de dose lors du transfert au traitement par voie orale avec le lévétiracétam
<i>Prise en charge du traitement facilitée avec le lévétiracétam I.V.</i>		
DONNÉES ÉCONOMIQUES		
Coût de traitement	213 \$ ^b	33 \$ ^b
	145 \$ ^c	
<i>Coût de traitement supérieur avec le lévétiracétam I.V.</i>		

I.V. : Intraveineux; s. o. : Sans objet.

- a En l'absence de données probantes dans la documentation scientifique, l'efficacité et l'innocuité comparatives reposent sur l'avis des experts consultés.
- b Coût de traitement estimé à partir de la posologie moyenne quotidienne des monographies des produits, sur une durée d'hospitalisation de 2,5 jours.
- c Coût de traitement intraveineux, sur une durée moyenne d'hospitalisation de 2,5 jours, obtenu à partir de la conversion 1:1 de la dose quotidienne moyenne observée pour le lévétiracétam *per os*, à partir des statistiques de facturation de la RAMQ.

Étude ESSETT (publiée après évaluation initiale de l'INESSS, voir les détails dans la section appréciation des données)

- Efficacité et sécurité du Lévétiracetam IV équivalente à fosphénytoïne IV et à acide valproïque IV en traitement du status épilepticus convulsif réfractaire aux benzodiazépines.

Autres anticonvulsivants sous forme de solution injectable inscrits à la Liste des médicaments – Établissements de la RAMQ

Phénytoïne : aucun critère

- Voir comparaison avec Lévétiracetam de l'INESSS en page 3.
- Plusieurs particularités sont nécessaires à l'administration de phénytoïne :
 - Pour toutes les doses diluées dans un sac, utiliser un filtre de 0,22 micron intégré à la tubulure afin d'éliminer les cristaux de phénytoïne qui se forment à la dilution;
 - Administrer dans une grosse veine périphérique au moyen d'une aiguille de gros calibre ou dans une voie centrale de gros calibre;
 - Rincer la tubulure avec du sérum physiologique avant et après administration pour minimiser le risque d'incompatibilité et d'irritation de la veine. Rincer la tubulure lentement après l'administration, car une quantité résiduelle de phénytoïne peut y être présente;
 - Vitesse d'administration maximale à 50 mg/min et 25 mg/min chez les personnes de plus de 50 ans pour limiter le risque d'hypotension et d'arythmies cardiaques;
 - Pendant la perfusion, l'électrocardiogramme et la pression artérielle doivent être surveillés en continu et le patient doit être observé pour déceler tout signe de dépression respiratoire;
 - Après la perfusion, en raison d'une cinétique non linéaire et d'un index thérapeutique étroit, les taux plasmatiques doivent être obtenus pour déterminer la dose d'entretien;
 - Risque de syndrome du gant violet qui a été défini comme une décoloration progressive de la peau, un œdème et une forme sévère de lésion des tissus mous causée par ce médicament. Dans les cas les plus graves, il peut conduire à l'amputation de l'extrémité touchée en raison de la thrombose microvasculaire et de l'ischémie qui s'ensuit.

Phénobarbital : aucun critère

Plus de risque d'interactions et d'effets indésirables importants (dépression respiratoire, hypotension).

Brivaracétam

Pour le traitement d'appoint des personnes atteintes d'épilepsie focale réfractaire déjà sous traitement avec le brivaracétam par voie orale lorsque la voie orale ne peut pas être utilisée.

Lacosamide

Pour le traitement d'appoint des personnes atteintes d'épilepsie focale réfractaire déjà sous traitement avec le lacosamide par voie orale lorsque la voie orale ne peut pas être utilisée.

Autres anticonvulsivants sous forme de solution injectable

- Acide valproïque : disponible seulement par le programme d'accès spécial;
- Fosphénytoïne : commercialisé. Utilisation limitée par le coût.

Posologie	<p>1. Lorsque per os <u>impossible</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le passage de la solution IV à la solution orale ou inversement peut se faire directement sans ajustement posologique. La dose quotidienne totale et la fréquence d'administration doivent être maintenues. ▪ La dose recommandée doit être diluée dans 100 mL d'un diluant compatible et administrée par perfusion intraveineuse durant 15 minutes. <ul style="list-style-type: none"> • Diluants compatibles : <ul style="list-style-type: none"> - Chlorure de sodium à 0,9 % pour injection; - Soluté lactate de Ringer pour injection; - Dextrose à 5 % pour injection. <p>Si un volume moindre est requis (ex. : pour un enfant), la quantité de diluant doit être calculée de manière à ne pas excéder une concentration maximale de lévétiracétam de 15 mg/mL de solution diluée.</p> <p>* Pas de données cliniques concernant l'administration de doses de lévétiracétam par voie intraveineuse durant plus de 4 jours.</p> <p>2. Traitement de 2^e ligne du status épilepticus (hors monographie)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dose de charge : 60 mg/kg (20 - 70 mg/kg) IV pour 1 dose (maximum: 4500 mg) <ul style="list-style-type: none"> • Guide IUCPQ : <ul style="list-style-type: none"> - Dose 1500 mg et moins : Injecter dans 100 mL de NaCl 0,9 % ou Dextrose 5%; - Dose 1501 à 4500 mg : Injecter dans 250 mL de NaCl 0,9 % ou Dextrose 5%. Ne pas soutirer préalablement du soluté le volume ajouté. Concentration finale maximale de 15 mg/mL. Administrer en 15 minutes. • Guide Ottawa : <ul style="list-style-type: none"> - Perfusion IV intermittente: Diluer la dose dans 100 mL de Dextrose 5%, Sérum physiologique ou Lactate Ringer. Si un plus petit volume de diluant est requis (ex. : pour un enfant), <u>ne pas dépasser</u> une concentration de 15 mg/mL. Perfuser en 15 minutes. • CHU de Québec : <ul style="list-style-type: none"> - Dose de 0 à 750 mg : Diluer dans 40 mL de SP - Dose 751-1500 mg : Diluer dans 100 mL de SP - Dose 1501-4500mg : Diluer dans 250 mL de SP <p>Administrer en 15 minutes.</p>
-----------	---

<p>Appréciation des données d'efficacité (Résultats principaux)</p>	<p>1. Lorsque per os <u>impossible</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les études confirment la bioéquivalence per os: IV selon un ratio 1:1 ainsi que l'efficacité et la tolérance du lévétiracetam IV. <p>2. Traitement de 2^e ligne du status epilepticus (hors monographie)</p> <p><i>American Epilepsy Society Guideline Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults (2016)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Phase 2 (après benzodiazépines) : Lévétiracetam IV ou fosphénytoïne IV ou acide valproïque IV (choix équivalents) ▪ Dose lévétiracetam : 60 mg/kg pour 1 dose, maximum 4500 mg/dose ▪ Niveau d'évidence : U – données insuffisantes (mention que l'étude ESETT était en cours) <p>Étude ESETT (2019)</p> <p><i>Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. N Engl J Med. 2019</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Essai clinique multicentrique randomisé en double aveugle portant sur 60 mg/kg de lévétiracetam (maximum 4500 mg), 20 mg/kg de fosphénytoïne (maximum 1500 mg d'équivalent phénytoïne) et 40 mg/kg de valproate (maximum 3000 mg) ▪ Pas de différence significative dans le taux d'arrêt des crises ou dans l'innocuité ▪ L'arrêt des crises cliniquement évidentes après une heure d'administration était de 47% (68 sur 145) pour le lévétiracetam, 45% (53 sur 118) pour la fosphénytoïne et 46% (56 sur 121) pour le valproate. La durée médiane des crises était de 10,5 minutes. <p><i>Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. Lancet. 2020</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ L'efficacité de lévétiracetam, de fosphénytoïne et de valproate était similaire chez les enfants, les adultes et les personnes âgées. <p><i>Lévétiracetam for Status Epilepticus in Adults: A Systematic Review (2022)</i></p> <p>Cinq études ont comparé le lévétiracetam IV avec l'acide valproïque, la phénytoïne (ou son promédicament la fosphénytoïne) ou les deux. Les 5 études n'ont trouvé aucune différence statistiquement significative en termes d'efficacité ou d'innocuité.</p>
<p>Données d'innocuité - effets indésirables</p>	<p>Les effets indésirables signalés après l'administration IV de lévétiracetam (plus petit ou égal à 4000 mg en perfusion sur 15 min et plus petit ou égal à 2500 mg en perfusion sur 5 min) étaient principalement liés au système nerveux central (vertiges 52,8 %, somnolence 33,3 %, fatigue 11,1 %, céphalées 8,3 %) et correspondaient au profil de sécurité établi pour la formulation orale.</p> <p>Méta-analyse comparant lévétiracetam à la phénytoïne en status réfractaire aux benzodiazépines : L'incidence de l'instabilité cardiaque, principalement de l'hypotension, était plus élevée chez les patients recevant la phénytoïne (lévétiracetam 0,5 % contre phénytoïne 1,9 %) avec un nombre de sujets à traiter de 72 (IC à 95 % : 42-255).</p>

<p>Estimation du nombre de patients</p>	<p>Environ 20 patients par année pour usage dans le CIUSSS (estimation)</p> <p>Rapport des transactions GesphaRx de la phénytoïne et du lévétiracetam depuis 2021 (estimation):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Phénytoïne IV <ul style="list-style-type: none"> • Baie St-Paul <ul style="list-style-type: none"> - Urgence : 3 fois en 2021, 8 fois en 2022, 4 fois en 2023 - Unité de psychiatrie : 1 fois en 2021, 2 fois en 2023 - CHSLD : 2 fois en 2023 • La Malbaie <ul style="list-style-type: none"> - Urgence : 6 fois en 2021, 1 fois en 2022, 5 fois en 2023 - Réanimation : 5 fois en 2022, 8 fois en 2022, 5 fois en 2023 - 3e étage : 3 fois en 2021, 3 fois en 2023 - CHSLD : 2 fois en 2022 • Portneuf <ul style="list-style-type: none"> - St-Raymond : 5 fois en 2021, 8 fois en 2022, 4 fois en 2023 - CLSC St-Marc : 6 fois en 2021, 11 fois en 2022, 7 fois en 2023 ▪ Lévétiracetam IV <ul style="list-style-type: none"> • Baie St-Paul : <ul style="list-style-type: none"> - Cabinet urgence : 1 fois en 2022 et 6 fois en 2023 (total 54 fioles) - Étage : 1 fois en 2023 • La Malbaie : <ul style="list-style-type: none"> - Cabinet urgence : 1 fois en 2022 et 5 fois en 2023 (total 39 fioles) - Étage : 1 fois en 2023 																		
<p>Estimation des coûts</p>	<p>Au moment du rapport de l'INESSS (2020), le prix soumis d'une fiole de 5 ml de pdp-lévétiracetamMC (100 mg/ml) est de 21,26 \$. Le coût de traitement journalier, à raison de 500 à 1 500 mg deux fois par jour, varie ainsi de 43 à 128 \$. Il est plus élevé que celui des autres antiépileptiques injectables tels que le brivaracétam, le lacosamide, le lorazépam et la phénytoïne, lequel varie de 2 à 90 \$ par jour.</p> <p>Prix actuels :</p> <table border="1" data-bbox="516 1182 1948 1393"> <tr> <td>Lévétiracetam 100 mg/mL solution injectable 5 mL</td> <td>15.69\$</td> <td>Max 4500 mg/dose en status, donc 9 fioles = 141\$</td> </tr> <tr> <td>Phénytoïne sodique 50 mg/mL solution injectable 5 mL</td> <td>3.68\$</td> <td>Max 1500 mg/dose en status, donc 6 fioles = 22\$</td> </tr> <tr> <td>Fosphénytoïne 75 mg/mL solution injectable 10 mL</td> <td>73,01\$</td> <td>Max 1500 mg/dose en status, donc 2 fioles = 146\$</td> </tr> <tr> <td>Phénobarbital 120 mg/mL solution injectable 1 mL</td> <td>18.94\$</td> <td>15 mg/kg suggéré, estimation pour 50 kg donc 7 fioles = 132\$</td> </tr> <tr> <td>Lacosamide 10 mg/mL solution injectable 20 mL</td> <td>46.59\$</td> <td>400 mg x 1 en status, donc 2 fioles = 93\$</td> </tr> <tr> <td>Brivaracétam 10 mg/mL solution injectable 5 mL</td> <td>23,30\$</td> <td></td> </tr> </table> <p>Considérant une estimation de 20 patients par année, si le lévétiracetam injectable est administré en contexte de status epilepticus à la dose maximale, ceci correspondrait à un coût de 3000\$.</p>	Lévétiracetam 100 mg/mL solution injectable 5 mL	15.69\$	Max 4500 mg/dose en status, donc 9 fioles = 141\$	Phénytoïne sodique 50 mg/mL solution injectable 5 mL	3.68\$	Max 1500 mg/dose en status, donc 6 fioles = 22\$	Fosphénytoïne 75 mg/mL solution injectable 10 mL	73,01\$	Max 1500 mg/dose en status, donc 2 fioles = 146\$	Phénobarbital 120 mg/mL solution injectable 1 mL	18.94\$	15 mg/kg suggéré, estimation pour 50 kg donc 7 fioles = 132\$	Lacosamide 10 mg/mL solution injectable 20 mL	46.59\$	400 mg x 1 en status, donc 2 fioles = 93\$	Brivaracétam 10 mg/mL solution injectable 5 mL	23,30\$	
Lévétiracetam 100 mg/mL solution injectable 5 mL	15.69\$	Max 4500 mg/dose en status, donc 9 fioles = 141\$																	
Phénytoïne sodique 50 mg/mL solution injectable 5 mL	3.68\$	Max 1500 mg/dose en status, donc 6 fioles = 22\$																	
Fosphénytoïne 75 mg/mL solution injectable 10 mL	73,01\$	Max 1500 mg/dose en status, donc 2 fioles = 146\$																	
Phénobarbital 120 mg/mL solution injectable 1 mL	18.94\$	15 mg/kg suggéré, estimation pour 50 kg donc 7 fioles = 132\$																	
Lacosamide 10 mg/mL solution injectable 20 mL	46.59\$	400 mg x 1 en status, donc 2 fioles = 93\$																	
Brivaracétam 10 mg/mL solution injectable 5 mL	23,30\$																		

Impact CIUSSS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ajouter le lévétiracetam 100 mg/mL solution injectable 5 mL au formulaire du CIUSSS. ▪ Le comité sur l'usage optimal des médicaments recommande au comité de pharmacologie de mettre à jour la liste de médicaments au formulaire du CIUSSS pour les autres antiépileptiques suivant leur ajout au formulaire RAMQ (régulier ou établissement) afin d'éviter des délais et des écarts entre le formulaire CIUSSS et le formulaire RAMQ. <ul style="list-style-type: none"> - Ajouter le brivaracétam en comprimés au formulaire avec le critère FC-EX : Médicament au formulaire avec critères RAMQ (pour le traitement d'appoint des personnes atteintes d'épilepsie focale réfractaire, c'est-à-dire à la suite de l'échec de deux médicaments anticrises appropriés et tolérés (utilisés soit en monothérapie ou en combinaison. Il est à noter que le brivaracétam n'est pas autorisé s'il est administré en concomitance avec le lévétiracétam). - Ajouter le lacosamide en solution injectable et brivaracétam en solution injectable au formulaire avec le critère FC-EX : Médicament au formulaire avec critères RAMQ (<i>Pour le traitement d'appoint des personnes atteintes d'épilepsie focale réfractaire déjà sous traitement avec la voie orale, lorsque la voie orale ne peut pas être utilisée</i>). <p>Pour le lacosamide injectable, ajouter un critère FC-CU : Médicament au formulaire avec critères CIUSSS (pour le traitement de troisième intention ou plus du status épilepticus réfractaire chez la clientèle adulte et pédiatrique, après échec ou contre-indication aux benzodiazépines et autres traitements standards).</p> ▪ Mise à jour éventuelle de l'ordonnance individuelle standardisée (OIS) convulsions ou status épilepticus et du protocole médical (CIUSSSCN-PRO-2019-02).
<p>Conclusion</p> <p>Il est recommandé d'inscrire Lévétiracetam injectable sur la Liste des médicaments du CIUSSS, sans critère, tel qu'au formulaire d'établissement de la RAMQ. Nous suggérons de rendre disponible minimalement 9 fioles de 100 mg/mL solution injectable, 5 mL dans les cabinets de l'urgence de l'hôpital de Baie-Saint-Paul, de l'hôpital de La Malbaie, de l'hôpital Chauveau, de l'hôpital de Sainte-Anne-de-Baupré, de l'hôpital régional de Portneuf et du CLSC de Saint-Marc-des-Carières. Ceci afin de permettre l'administration rapide de ce médicament en contexte de status épilepticus réfractaire aux benzodiazépines ou pour un patient ne pouvant recevoir cet antiépileptique par voie per os. Nous recommandons aussi de considérer cet ajout dans d'autres secteurs ou établissements en fonction des besoins, par exemple à l'IRDPQ.</p> <p>Nous recommandons aussi la mise à jour du formulaire de médicaments du CIUSSS pour y ajouter les autres antiépileptiques disponibles à la liste des médicaments de la RAMQ. Nous recommandons également une mise à jour de l'OIS convulsions ou status épilepticus et du protocole médical associé (CIUSSSCN-PRO-2019-02).</p> <p>Cet avis repose sur les éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le Lévétiracetam injectable présente un profil d'innocuité favorable et peu de risques d'interaction médicamenteuse. ▪ Chez les patients qui reçoivent le lévétiracétam sous forme de comprimés, mais pour qui la voie orale est impossible, l'administration de lévétiracetam injectable est sécuritaire et permet de changer de voie d'administration sans ajustement de dose. ▪ En traitement du status épilepticus réfractaire aux benzodiazépines, le lévétiracétam IV possède une efficacité comparable à la phénytoïne, mais un profil de sécurité plus avantageux. 	

Références consultées

1. INESSS, PDP-levetiracetam, avis transmis au ministre en août 2020. Disponible : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2020/pdp-levetiracetam_2020_08.pdf
2. Pharmascience. Pharma-levetiracetamMC. Monographie de produit. Montréal, Québec : Pharmascience; 2021. [En ligne. Page consultée le 27 octobre 2023]: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00065162.PDF
3. Sommaire de décision Santé Canada <https://pmps.hpfb-dgpsa.ca/documents-d-examen/ressource/RDS00611>
4. Baulac M, Brodie M, Elger C, et coll. Lévetiracétam intravenous infusion as an alternative to oral dosing in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007;48(3):589–92.
5. Ramael S, De Smedt F, Toublanc N, et coll. Single-dose bioavailability of levetiracetam intravenous infusion relative to oral tablets and multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of levetiracetam intravenous infusion compared with placebo in healthy subjects. *Clin Ther.* 2006;28(5):734-44.
6. Ramael, S., Daoust, A., Otoul, C., Toublanc, N., Troenaru, M., Lu, Z. & Stockis, A. Levetiracetam intravenous infusion: a randomized placebo-controlled safety and pharmacokinetic study *Epilepsia* 47(7) : 1128-1135, 2006
7. Reinert JP, Maktabi L, Branam D, Snyder M. Clinical considerations for rapid administration of undiluted or minimally diluted levetiracetam bolus doses. *Expert Rev Neurother.* 2022 Mar;22(3):231-236
8. Glauser T, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr.* 2016 Jan-Feb;16(1):48-61.
9. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, et al. Randomized trial of three anticonvulsant medications for status epilepticus. *N Engl J Med* 2019;381:2103–2113.
10. Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, et al. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. *Lancet* 2020;395:1217–1224.
11. Dell'Aquila J, Soti V. Treating Status Epilepticus: Phenytoin Versus Levetiracetam. *Cureus.* 2021 Oct 5;13(10):e18515. doi: 10.7759/cureus.18515. PMID: 34659919; PMCID: PMC8492029.
12. DeMott JM, Slocum GW, Gottlieb M, Peksa GD. Levetiracetam vs. phenytoin as 2nd-line treatment for status epilepticus: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 2020 Oct;111:107286. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107286. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32707535.
13. Webb CA, Wanbon R, Otto ED. Levetiracetam for Status Epilepticus in Adults: A Systematic Review. *Can J Hosp Pharm.* 2022 Winter;75(1):46-53. doi: 10.4212/cjhp.v75i1.3254. PMID: 34987263; PMCID: PMC8677000.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.