

# État de mal épileptique où que tu sois, je te traiterai

5

*Martin Savard et Richard Desbiens*

**Un jeune homme de 20 ans, atteint de déficience intellectuelle et d'épilepsie traitée par la phénytoïne, demeure en établissement dans une région non desservie par un centre universitaire. Le matin, au déjeuner, il s'est écrasé au sol avec son plateau de nourriture, puis est entré en convulsion d'allure généralisée. Habituellement, ses malaises durent environ une minute, mais cette fois-ci, le patient convulsait toujours après cinq minutes.**

**L'**ÉTAT DE MAL ÉPILEPTIQUE (*status epilepticus*) est une urgence neurologique fréquente et au potentiel nuisible certain pour la santé. Plusieurs facteurs influent sur la mortalité, la durée des convulsions<sup>1</sup> étant un élément important. En effet, la mortalité passe de 2,7 % pour une crise de moins d'une heure à 32 % au-delà d'une heure. Pour la forme non convulsive, le délai diagnostique a aussi été établi comme principal facteur influant sur la mortalité<sup>2</sup>. Par conséquent, les décisions médicales prises dans la première heure ont des répercussions cruciales sur le devenir du patient. Malheureusement, la prescription des traitements médicamenteux est le plus souvent sous-optimale en première ligne<sup>3</sup>.

## Comment définir l'état de mal épileptique ?

Afin qu'il soit bien diagnostiqué, l'état de mal épileptique gagne à être bien défini. Longtemps, le clinicien a dû composer avec la définition de la Ligue internationale contre l'épilepsie qui établissait la durée de la crise convulsive à trente minutes consécutives pour permettre le diagnostic. Cette définition reposait prin-

cipalement sur des études menées sur des primates, et qui avaient révélé que trente minutes de crises électriques étaient nécessaires pour que des lésions irréversibles au cerveau soient décelées à l'autopsie<sup>4</sup>. Bien qu'utile, cette définition n'est plus appliquée dans la prise en charge clinique des patients ni dans l'élaboration des protocoles des principales études à répartition aléatoire portant sur le traitement de l'état de mal épileptique publiées à ce jour<sup>5-7</sup>. Les dernières lignes de conduite de la Neurocritical Care Society indiquent plutôt que le traitement de l'état de mal épileptique devrait commencer dès l'atteinte des critères de la nouvelle définition, soit après cinq minutes ou plus d'une activité ictale clinique ou électroencéphalographique ou lorsque le patient ne reprend pas connaissance entre les crises<sup>8</sup>. Il faut ici aussi comprendre que les convulsions plus courtes et isolées (une convulsion tonico-clonique standard ne dépasse généralement pas deux minutes<sup>9</sup>) ne demandent qu'un traitement de soutien, sans médicament spécifique administré en phase aiguë.

Dans les nouvelles lignes de conduite, l'état de mal épileptique réfractaire a aussi été mieux défini. Ainsi, l'absence de réponse à une benzodiazépine, prescrite à une dose adéquate, et à un second anticonvulsivant est considérée comme diagnostique<sup>8</sup>. L'intérêt de ce concept réside dans l'idée que l'état de mal épileptique, lorsqu'il est réfractaire, évolue naturellement vers sa forme non

*Les D<sup>r</sup> Martin Savard et Richard Desbiens, neurologues, exercent au Service de neurologie de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus du CHU de Québec. Ils sont respectivement professeur de clinique et professeur agrégé de clinique à l'Université Laval.*

**La mortalité passe de 2,7 % pour une crise de moins d'une heure à 32 % au-delà d'une heure.**

**Repère**

## Encadré 1

### Physiopathologie de l'état de mal épileptique réfractaire\*

Le GABA a principalement un effet inhibiteur (surtout par l'ouverture de canaux  $\text{Cl}^-$  qui hyperpolarisent les neurones, les rendant ainsi plus réfractaires à l'établissement d'un potentiel d'action) et le glutamate, un effet excitateur (surtout par l'ouverture de canaux  $\text{Na}^+$  et  $\text{Ca}^{2+}$  ayant un effet dépolarisant, et donc contraire). Les mécanismes permettant au GABA d'accomplir sa tâche d'inhibition en viennent à se fatiguer, d'où un effet de balancier en faveur du glutamate, et donc une tendance à l'établissement d'une excitation perpétuelle menant à un état réfractaire.

\*Encadré des auteurs

convulsive. C'est un peu comme l'évolution d'un arrêt cardiaque qui vient à engendrer un état de « dissociation électromécanique », c'est-à-dire que malgré une activité électrique anormale (ECG ou EEG selon le cas), le patient ne présente aucun signe physique probant (respectivement absence de pouls et de mouvements convulsifs). À ce stade-ci, seul l'EEG pourra permettre un diagnostic, ce qui nécessite généralement le soutien technique d'un centre spécialisé en neurologie. Environ 30 % des états de mal épileptique évoluent vers la forme réfractaire<sup>3</sup>.

*Puisque le jeune homme est resté en convulsions plus de cinq minutes, le personnel de l'établissement a décidé de lui administrer une dose de diazépam de 10 mg par voie rectale. À l'arrivée des ambulanciers dix minutes plus tard, le patient est toujours en convulsions. Il est alors amené à l'urgence la plus proche.*

### Comment traiter l'état de mal épileptique en première ligne ?

La survenue, et surtout la persistance, d'un état de mal épileptique d'un point de vue physiopathologique s'explique principalement par un déséquilibre entre les deux principaux neurotransmetteurs du système nerveux central, c'est-à-dire le GABA (acide gamma-aminobutyrique) et le glutamate. L'encadré 1 définit la physiopathologie de l'état de mal épileptique réfractaire.

Les principaux médicaments utilisés en phase aiguë favorisent l'action inhibitrice du GABA. Ils nécessitent cependant la présence de GABA pour fonctionner en synergie, d'où la logique de traiter tôt, sans compter que la stimulation excessive prolongée du SNC engendrerait une perte neuronale<sup>10</sup>. Trois études prospectives, multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu existent sur ce sujet et sont à la base des algorithmes de prise en charge initiale, deux dans un contexte préhospitalier (ambulancier)<sup>6,7</sup> et une en milieu hospitalier<sup>5</sup>.

*Dans le cas de notre patient du début, un traitement a été entrepris dans l'établissement. Il est établi que le diazépam par voie rectale constitue un traitement efficace et sûr<sup>11</sup>. Quelques pharmaciens sont en mesure aussi de fournir du midazolam en version intrabuccale (maintenant aussi commercialisé en Europe), socialement plus acceptable et comportant quelques preuves d'efficacité<sup>12</sup>.*

Comme nous l'avons dit plus tôt, deux études en contexte préhospitalier ont été publiées à ce jour. Dans la première, appelée « San Francisco Emergency Medical Service Study »<sup>6</sup>, les adultes ayant fait une crise convulsive continue de cinq minutes et plus étaient admis à l'urgence où ils recevaient un agent par voie intraveineuse, soit du diazépam (5 mg), du lorazépam (2 mg) ou un placebo. Le recours à un placebo a été jugé éthique étant donné que les ambulanciers de San Francisco de l'époque (tout comme ceux du Québec encore aujourd'hui) n'administraient aucun médicament aux patients en état de mal épileptique avant cette étude et aussi par crainte que l'injection de benzodiazépines par voie intraveineuse dans un contexte extrahospitalier puisse engendrer une détresse respiratoire potentiellement nuisible aux patients. Le paramètre d'efficacité principal de cette étude était la présence ou non d'un état de mal épileptique persistant à l'arrivée à l'urgence. Un total de 205 patients ont été inclus dans l'étude, avec une différence statistiquement significative dans le groupe sous lorazépam (40,9 % des patients convulsaient toujours à leur arrivée) en comparaison au groupe placebo (78,9 %,  $P = 0,001$ ), avec une tendance non statistiquement significative en faveur du lorazépam par rapport au dia-

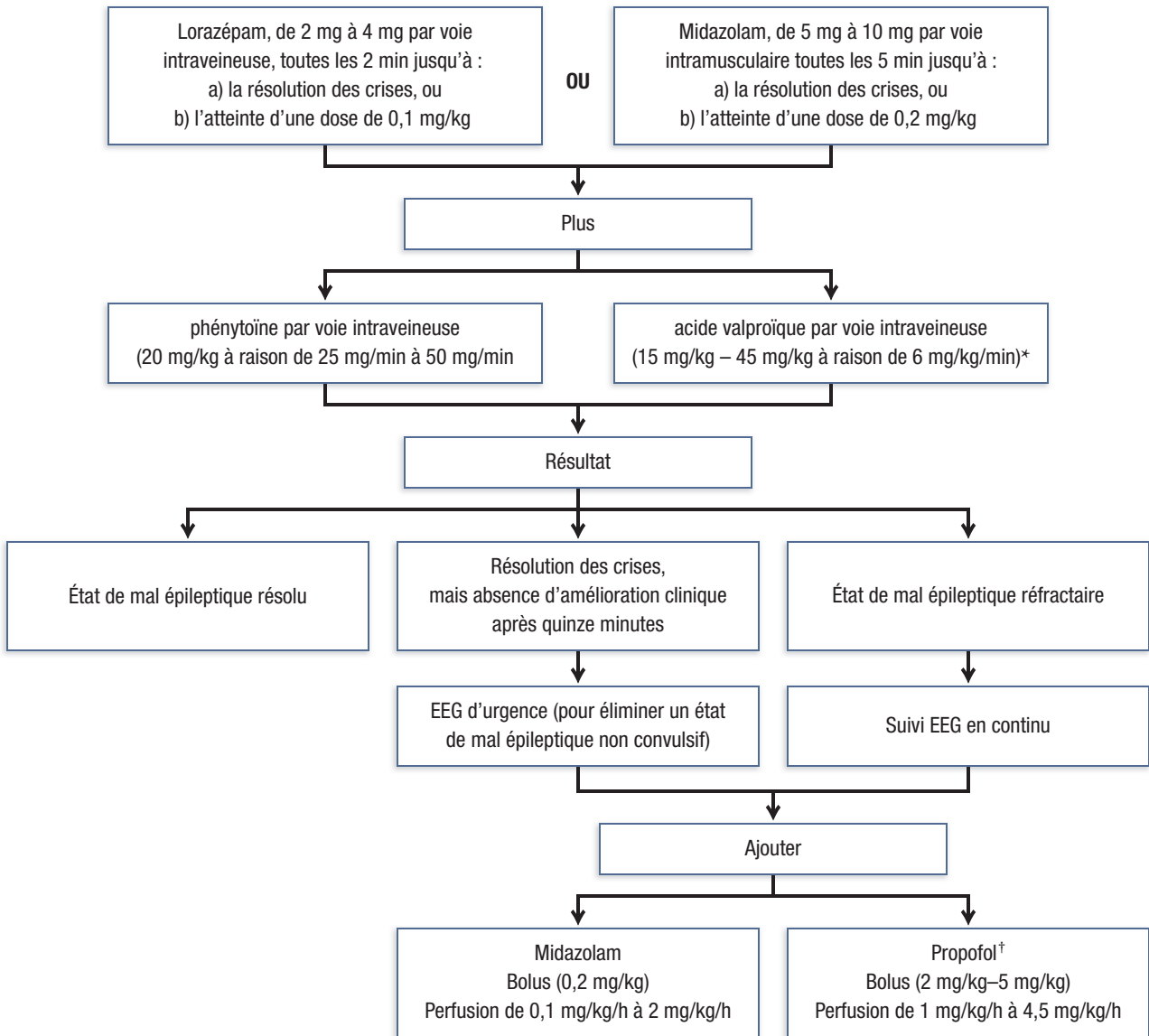
**Le traitement de l'état de mal épileptique devrait commencer dès l'atteinte des critères de la nouvelle définition, soit après cinq minutes ou plus d'activité ictale clinique ou électroencéphalographique ou lorsque le patient ne reprend pas connaissance entre les crises.**

**Repère**

**Figure**

**Traitement de l'état de mal épileptique<sup>8,13</sup>**

Pour les centres où l'EEG n'est pas une modalité offerte, une intubation préventive avec tentative de traitement anesthésiant est adéquate à la place de l'EEG, avec un transfert en centre spécialisé si ce traitement s'avère inefficace (voir texte).



\* L'acide valproïque est peu disponible au Canada et nécessite une demande d'accès spécial à Santé Canada. † Le propofol n'est généralement pas utilisé en pédiatrie ni pendant plus de 48 heures en raison d'un risque accru de syndrome de perfusion du propofol.

zépam (57,4 %,  $P = 0,001$ )<sup>6</sup>. Fait intéressant à noter, le plus grand nombre de complications respiratoires a été observé dans le groupe placebo (22,5 % contre 10,6 % pour le lorazépam et 10,3 % pour le diazépam,  $P = 0,08$ ), ce qui semble indiquer que les convulsions elles-mêmes ont un effet nuisible sur la respiration<sup>6</sup>.

La seconde étude en contexte préhospitalier est l'étude RAMPART, beaucoup plus récente<sup>7</sup>, qui avait comme objectif de prouver la non-infériorité du midazolam en injection intramusculaire (de 5 mg à 10 mg) en comparaison au lorazépam administré par voie intraveineuse (de 2 mg à 4 mg)<sup>7</sup>. Cette étude était rendue nécessaire

## Encadré 2

### Conclusion des trois études pertinentes sur le traitement de l'état de mal épileptique\*

#### 1<sup>re</sup> étude : San Francisco Emergency Medical Service Study (2001)

- Traitement de l'état de mal épileptique en contexte extrahospitalier
- Lorazépam par voie intraveineuse supérieur au placebo (différence statistiquement significative)
- Lorazépam par voie intraveineuse supérieur au diazépam par voie intraveineuse (différence statistiquement non significative)

#### 2<sup>e</sup> étude : RAMPART (2012)

- Traitement de l'état de mal épileptique en contexte extrahospitalier
- Midazolam par voie intramusculaire supérieur au lorazépam par voie intraveineuse (différence statistiquement significative)

#### 3<sup>e</sup> étude : Étude des vétérans (1998)

- Traitement de l'état de mal épileptique à l'urgence
- Lorazépam par voie intraveineuse supérieur à la phénytoïne par voie intraveineuse (différence statistiquement significative)
- Lorazépam par voie intraveineuse supérieur à l'association phénytoïne-diazépam par voie intraveineuse et au phénobarbital par voie intraveineuse (différences statistiquement non significatives)

\* Encadré des auteurs.

puisque la mise en place d'une voie d'accès intraveineuse est souvent problématique chez un patient en convulsions et retarde le recours au traitement d'urgence. De plus, le lorazépam ne peut être gardé à la température ambiante pendant plus de deux mois et la réfrigération n'est pas nécessaire pour le midazolam. Le critère d'inclusion de crise de cinq minutes a été conservé. Les ambulanciers procédaient donc à l'administration intramusculaire sur-le-champ, puis à la mise en place de la voie intraveineuse, chaque patient recevant à la fois un traitement actif et un placebo (ex. : midazolam en injection intramusculaire associé au placebo par voie intraveineuse). L'étude a finalement révélé la supériorité du midazolam intramusculaire, avec une résolution des crises à l'arrivée à l'urgence chez 73,4 % des patients du groupe sous midazolam contre 63,4 % dans le groupe sous lorazépam ( $P < 0,001$ ), les deux s'avérant également sûrs. Il a été évoqué que le temps plus court nécessaire pour l'instauration du traitement intramusculaire par rapport au traitement intraveineux (1,2 minute contre 4,8 minutes) expliquait potentiellement la plus grande

efficacité du traitement le plus facile à instaurer. Le système d'auto-injection du midazolam employé ici ayant été produit par l'armée américaine, aucune forme commerciale par voie intramusculaire équivalente n'est offerte pour le moment.

La troisième étude de classe 1, dite « des vétérans », aussi la plus ancienne, s'est déroulée en milieu hospitalier<sup>5</sup>. Elle comportait quatre traitements différents à double insu administrés à des adultes ayant eu des crises d'au moins dix minutes, soit l'association diazépam et phénytoïne, la phénytoïne seule, le lorazépam et le phénobarbital seuls. Le but était de faire cesser les crises en moins de vingt minutes sans retour à une activité ictale dans les quarante minutes. La seule différence statistiquement significative fut ici entre le lorazépam (64,9 % d'efficacité) et la phénytoïne (43,6 % d'efficacité), les autres molécules ayant produit des résultats intermédiaires. Les complications ont été semblables dans chacun des cas<sup>5</sup>. La dose de lorazépam était de 0,1 mg/kg. Comme on peut le comprendre, les preuves favorisant les benzodiazépines comme traitement de première ligne sont bien établies, ce qui se reflète dans l'algorithme de traitement chez l'adulte (figure)<sup>8,13</sup>. Fait intéressant à noter, bien que ce ne fût pas le but de l'étude, des traitements de deuxième et de troisième ligne étaient prévus pour chaque patient afin de préserver l'insu, avec 7,3 % d'efficacité pour la deuxième ligne et 2 % pour la troisième<sup>5</sup>. Ces données sont à la base du diagnostic de l'état de mal épileptique réfractaire. L'encadré 2 résume les conclusions principales de ces trois études.

### Pourquoi le patient ne reprend-il pas connaissance ?

*Le patient a reçu, dès son arrivée à l'urgence, deux injections de 2 mg de lorazépam à deux minutes d'intervalle. Deux minutes plus tard, le patient ne convulse plus, mais ne s'éveille pas. Il est intubé, puisqu'il ne protège plus ses voies respiratoires. Son état clinique demeure le même après trente minutes.*

### Outre les médicaments, comment prendre en charge l'état de mal épileptique ?

Concernant le bilan diagnostique, les lignes de conduite de la Neurocritical Care Society fournissent quelques éclaircissements, à mettre en œuvre de façon parallèle au traitement<sup>8</sup>. Chez tous les patients, les éléments pré-



**Tableau I****Recommandations pour la prise en charge de l'état de mal épileptique à l'urgence\***

- Suivi des signes vitaux
- Mesure de la glycémie au doigt
- Tomodensitométrie axiale cérébrale (pas nécessaire chez la plupart des patients atteints d'épilepsie cependant)
- Bilan sanguin de base comprenant le dosage de tous les ions, y compris celui du calcium et du magnésium ainsi que des anticonvulsivants s'il y a lieu
- Un suivi EEG en continu

\* Tableau des auteurs.

sentés dans le *tableau I* sont ainsi recommandés. Selon le tableau clinique, et donc si c'est jugé pertinent, une résonance magnétique, une ponction lombaire ainsi qu'un bilan toxicologique de substances proconvulsivantes (ex. : antidépresseurs tricycliques) peuvent être ajoutés.

La recommandation la plus difficilement applicable demeure celle du suivi EEG en continu, qui n'est offert que dans quelques centres spécialisés de neurologie. À cette fin, une façon de faire plus raisonnable est d'appliquer la « règle des quinze minutes », c'est-à-dire que le patient devrait manifester des signes d'amélioration clinique (bien qu'il puisse être toujours dans un état semicomateux) quinze minutes après la fin des convulsions. En l'absence de tout signe d'éveil, le danger est que le patient puisse présenter la forme non convulsive (la « dissociation électromécanique » discutée plus tôt). Chez une série de patients traités et maîtrisés, l'électroencéphalogramme a révélé la persistance de crises non convulsives chez 48 % d'entre eux et même d'un état de mal épileptique non convulsif chez 14 %, forme qui ne peut être diagnostiquée que par l'électroencéphalogramme et qui est associée à une augmentation de la mortalité<sup>14</sup>.

Par conséquent, un électroencéphalogramme de base devrait être fait d'urgence dans les situations énumé-

**Tableau II****Indications d'un EEG de base en urgence\***

- Le diagnostic est nébuleux (des intubations pour des pseudocrises ne sont pas un phénomène rare).
- Très peu ou pas du tout de réaction aux stimulus quinze minutes après la fin des convulsions.
- Le patient a dû être curarisé pour l'intubation.
- Prise en charge de l'état de mal épileptique réfractaire.

\* Tableau des auteurs.

rées dans le *tableau II*. Lorsque ce n'est pas possible, il peut être adéquat d'intuber le patient et de le mettre sous perfusion anesthésiante pendant quelques heures. Le propofol est alors l'agent privilégié, puisqu'il permet une réévaluation rapide à l'arrêt. En absence d'amélioration clinique significative dans les quinze à trente minutes suivant l'arrêt, un transfert dans un centre spécialisé de neurologie est recommandé.

Un traitement de soutien parallèle doit évidemment se poursuivre aussi, ce qui peut inclure l'intubation, les vasopresseurs et le remplacement liquidien. Si la phénytoïne est utilisée, il ne faut pas oublier qu'elle est incompatible avec les solutés dextrosés. Le clinicien doit être particulièrement vigilant en ce qui a trait au risque de nécrose tubulaire aiguë attribuable à la rhabdomyolyse. Le traitement de l'acidose métabolique causée par les convulsions (le tiers des patients finissent par avoir un pH < 7) est rarement nécessaire, puisque le tout rentre généralement rapidement dans l'ordre à l'arrêt des convulsions. L'hyperthermie favoriserait aussi la création d'un état de mal épileptique réfractaire et devrait être traitée.

**Vous avez dit état résolu ?**

*Après une nuit de traitement sous propofol, le patient ne se réveille toujours pas dans les trente minutes suivant l'arrêt du médicament et est donc transféré sous propofol*

**Chez une série de patients en état de mal épileptique traité et maîtrisé, l'électroencéphalogramme a révélé la persistance de crises non convulsives chez 48 % et même d'un état de mal épileptique non convulsif chez 14 % d'entre eux.**

**Repère**

dans un centre tertiaire de neurologie. Le médicament anesthésiant y est de nouveau cessé et un EEG est pratiqué. On y trouve une activité épileptiforme rythmique continue, indiquant un état de mal épileptique non convulsif. Le patient est transféré aux soins intensifs, en suivi électroencéphalographique continu où une perfusion de propofol est remise en place à raison de 250 mg/h puisque celle-ci a mené à une résolution de l'état de mal épileptique sur l'EEG.

### Quelles sont les options médicamenteuses de deuxième ligne et au-delà ?

Malgré les résultats de l'étude des vétérans, la phénytoïne (de 20 mg/kg, débit de 25 mg/min–50 mg/min, plus lent chez le patient cardiaque) est souvent employée, ne serait-ce que parce qu'il s'agit d'un médicament que l'on peut rapidement commencer à administrer dans les jours suivants alors que les benzodiazépines ne constituent pas un traitement d'entretien. Comme nous l'avons mentionné précédemment, la phénytoïne n'est que rarement efficace lorsqu'elle est ajoutée à une dose adéquate de lorazépam. Quelques preuves ont aussi appuyé le recours à l'acide valproïque par voie intraveineuse, mais cette modalité est malheureusement cliniquement peu accessible<sup>15</sup>.

Par la suite, le midazolam (bolus de 0,2 mg/kg, perfusion de 0,1 mg/kg/h à 2 mg/kg/h) et le propofol (bolus de 2 mg/kg à 5 mg/kg, perfusion de 1 mg/kg/h à 4,5 mg/kg/h, déconseillé pendant plus de 48 heures ainsi que chez les enfants en raison des risques de « syndrome de perfusion du propofol »), sont les médicaments anesthésiants les plus fréquents<sup>16</sup>. Le coma barbiturique, l'isoflurane et la kétamine (rare médicament à action antiglutamatergique – voir l'explication précédente sur la physiopathologie) sont aussi utilisés chez les patients réfractaires à ces deux premiers médicaments<sup>17</sup>. À ce stade-ci, la logique du traitement est d'ajuster principalement les médicaments par voie orale de façon parallèle à des arrêts du médicament anesthésiant toutes les 24 à 72 heures afin de trouver une association efficace. Le niveau de preuves est faible quant au rôle respectif du topiramate (qui a un effet antiglutamatergique), du lévétiracétam, du lacosamide, du magnésium, du traitement électroconvulsivant et de la chirurgie. Comme de nombreux patients ont un pronostic favorable malgré quelques semaines, voire des mois de traitement, les arrêts de traitement hâtifs sont rares, à moins de

maladies concomitantes importantes (ex. : état de mal épileptique attribuable à une tumeur cérébrale maligne). À cet égard, le patient en état de mal épileptique après un arrêt cardiaque fait figure d'exception, en raison du pronostic généralement mauvais de ce problème particulier.

*Le patient reçoit, parallèlement au propofol, une dose supplémentaire de phénytoïne. À l'arrêt du propofol le lendemain matin, il s'éveille et revient rapidement à son niveau de base, permettant l'extubation. Une dose de phénytoïne largement sous-thérapeutique a été décelée. Le patient demeure à l'hôpital pendant 48 heures de plus, puis retourne dans son établissement après avoir admis qu'il a jeté à la poubelle les six dernières doses de phénytoïne avant l'émergence de son état de mal épileptique.*

**L'**ÉTAT DE MAL ÉPILEPTIQUE est une urgence neurologique. Il est primordial de le distinguer des crises épileptiques isolées et d'intervenir rapidement et vigoureusement. L'approche clinique doit être centrée tout autant sur la découverte de la cause que sur la cessation des manifestations cliniques et électroencéphalographiques. Chaque médecin, qu'il travaille en première, en deuxième ou en troisième ligne, devrait connaître l'approche thérapeutique à privilégier selon le lieu d'intervention. Il faut particulièrement se méfier de l'évolution vers un état de mal épileptique non convulsif chez un patient qui ne se rétablit pas rapidement. 🌀

**Date de réception :** le 2 janvier 2013

**Date d'acceptation :** le 27 janvier 2013

Le D<sup>r</sup> Martin Savard a été conférencier pour UCB Pharma en 2012 et en 2013 et le D<sup>r</sup> Richard Desbiens, de 2009 à 2012.

### Bibliographie

1. Towne AR, Pellock JM, Bo D et coll. Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia* 1994; 35 (1) : 27-34.
2. Young GB, Jordan KG, Doig GS. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology* 1996; 47 (1) : 83-9.
3. Mayer SA, Claassen J, Lokin J et coll. Refractory status epilepticus. Frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol* 2002; 59 (2) : 205-10.
4. Meldrum BS, Brierley JB. Prolonged epileptic seizures in primates. Ischemic cell change and its relation to ictal physiological events. *Arch Neurol* 1973; 28 (1) : 10-7.

## Summary

**Status epilepticus is a neurological emergency.** Early identification and treatment of the etiology and associated clinical and EEG manifestations are of primary importance for a positive outcome. The general physician should be familiar with the diagnostic criteria and the therapeutic algorithm to apply in both outpatient and hospital settings. Clinically overt status epilepticus may evolve to subtle, non-convulsive status epilepticus. The clinician should suspect and recognize patients with the condition and treat it aggressively.

5. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY et coll. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Eng J Med* 1998 ; 339 (12) : 792-8.
6. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM et coll. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001 ; 345 (9) : 631-7.
7. Silbergleit R, Durkalski V, Loweinstein D et coll. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2012 ; 366 (7) : 591-600.
8. Brophy GM, Bell R, Claassen J et coll. Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. *Neurocritical Care* 2012 ; 17 (1) : 3-23.
9. Theodore WH, Porter RJ, Albert P et coll. The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis. *Neurology* 1994 ; 44 (8) : 1403-7.
10. Sloviter RS. Decreased hippocampal inhibition and a selective loss of interneurons in experimental epilepsy. *Science* 1987 ; 235 (4784) : 73-6.
11. Dreifuss FE, Rosman NP, Cloyd JC et coll. A comparison of rectal diazepam gel and placebo for acute repetitive seizures. *N Engl J Med* 1998 ; 338 (26) : 1869-75.
12. Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet* 1999 ; 353 (9153) : 623-6.
13. Singh RK, Gaillard WD. Status epilepticus in children. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009 ; 9 (2) : 137-44.
14. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR et coll. Persistent non-convulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1998 ; 39 (8) : 833-40.
15. Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: A pilot study. *Neurology* 2006 ; 67 (2) : 340-2.
16. Fodale V, La Monaca E. Propofol Infusion Syndrome: an overview of a perplexing disease. *Drug Saf* 2008 ; 31 (4) : 293-303.
17. Hunter G, Young GB. Status epilepticus: a review, with emphasis on refractory cases. *Can J Neurol Sci* 2012 ; 39 (2) : 157-69.