

Philippe Temperli et Klaus Meyer
Epileptologie, Klinik Bethesda, Tschugg

Résumé

Nous présentons certains aspects liés au potentiel toxique des médicaments anti-épileptiques (AED) sur le système nerveux central (encéphalopathie) et périphérique (neuropathie). Une revue de littérature médicale nous démontre le peu d'études spécifiquement dédiées aux atteintes neurotoxiques des AED du point de vue biologico-chimique. Des études abordent, sur des modèles animaux, la problématique de la toxicité embryonnaire, ou encore de la modification comportementale des animaux exposés. La plupart des études se basent sur l'observation d'effets secondaires cliniquement reconnaissables, réversibles ou non, chez l'être humain.

Epileptologie 2008; 25: 136 – 142

Mots clés : Neurotoxicité, encéphalopathie avec atteinte structurale, effets secondaires, neuropathie médicamenteuse

Nebenwirkungen der antiepileptischen Medikamente: Enzephalopathien und Neuropathien

Wir stellen Aspekte betreffend toxischer Wirkungen der Antiepileptika (AED) auf das zentrale und periphere Nervensystem (Enzephalopathie/Neuropathie) vor. Ein Überblick über die medizinische Literatur zeigt wenige spezifische Studien, die über biologische und chemische neurotoxische Schädigungen der AED hinausgehen. Studien bei Tieren beschäftigen sich mit embryonaler Toxizität oder mit Verhaltensänderungen nach Gabe von AED. Die meisten Studien zeigen am Menschen klinisch erkennbare Nebenwirkungen, teils reversibel, teils nicht.

Schlüsselwörter: Neurotoxizität, Enzephalopathie mit struktureller Schädigung, Nebenwirkungen, medikamentöse Neuropathie

Secondary Effects of the Antiepileptics: Encephalopathies and Neuropathies

We present aspects of the toxic potency of AEDs over the central or the peripheral nervous system (encephalopathy, neuropathy). A review of the medical literature shows few specific studies on neurotoxic injuries, from a biological and chemical point of view. Some

studies deal with the toxicity on embryos in animals, other on behavior modifications after exposition to AEDs. Most of the studies deal with clinical recognizable side effects on human being, reversible or not.

Key words: Neurotoxicity, encephalopathy with structural lesions, side effects, toxic neuropathy

Abréviations

CSM	Compendium suisse des médicaments
SNC	Système nerveux central
SNP	Système nerveux périphérique
AED	anti-épileptiques
PB	phénobarbital
PRM	primidone
BZD	benzodiazépines
CBZ	carbamazépine
OXC	oxcarbazépine
ETM	éthosuximide
MSM	mésuximide
PHT	phénytoïne
LTG	lamotrigine
VPA	valproate
GBP	gabapentine
TGB	tiagabine
LEV	levetiracetam
PGB	prégabaline
SM	sultiamé
VGB	vigabatrine
FBM	felbamate
TPM	topiramate
ZON	zonisamide

Introduction

L'encéphalopathie médicamenteuse est une dysfonction cérébrale d'origine médicamenteuse secondaire à une atteinte structurale ou fonctionnelle, intra-cellulaire et/ou inter-cellulaire. Cette atteinte peut être totalement, partiellement ou non réversible, selon les mécanismes de réparation/compensation mis en jeu, et selon les critères choisis pour statuer de cette évolution. Les critères peuvent être morphologiques, dans le cadre d'études structurales et/ou biologico-chimiques « in vitro » ou sur des modèles animaux, d'études de toxicité

embryonnaire, et plus rarement d'études histopathologiques chez l'être humain.

La plupart du temps toutefois, sans en connaître les mécanismes intimes, la dysfonction cérébrale et son évolution (réversibilité) est appréciée au travers de l'observation clinique (être humain) ou du comportement animal. La neurotoxicité médicamenteuse peut se révéler sous certaines conditions de dosage, de cinétique d'administration, d'interaction médicamenteuse ou encore de troubles internistiques ou neurologiques concomitants.

Il est à relever dans la littérature médicale un usage générique, non spécifique, des termes d'encéphalopathie ou de neurotoxicité, les critères définissant ces termes n'étant souvent qu'insuffisamment spécifiés et les mécanismes sous-jacents à cette neurotoxicité non explicités.

Quant aux neuropathies d'origine médicamenteuse, il s'agit d'une atteinte des nerfs périphériques, quelle qu'en soit la localisation et la distribution, soit directement en relation avec la prise de l'anti-épileptique, de par un effet toxique, réversible ou non, soit par état carenciel secondaire, l'atteinte étant en général du type polyneuropathie axonale.

Neurotoxicologie

La littérature médicale (recherche « Pub Med ») se révèle pauvre en études mettant en lumière les mécanismes intra- et/ou inter-cellulaires de la toxicité médicamenteuse. Celle-ci est évaluée principalement par des études d'expositions au médicament « in vivo », surtout animales, avec tests comportementaux et analyses histo-pathologiques.

Un « index de protection » est déterminé (« protective index »), rapport entre de la « dose toxique médiane TD50 » (Test de Rotarod : activité et coordination motrice, résistance physique à la fatigue chez la souris ; test de Chimney : coordination motrice), et la « dose effective moyenne ED50 » (« median effective dose ») [1, 2]. Ces tests sont principalement utilisés dans les phases précliniques du développement de nouveaux médicaments, les données de toxicologie ne pouvant être transposées telles quelles chez l'être humain.

Certaines études ont tenté d'évaluer la dose neurotoxique sur exposition unique ou répétée aux médicaments, par l'étude des modifications dans la synthèse de protéines intracellulaires ou la concentration du calcium libre [3]. Le rôle du polymorphisme génétique, modulant la réponse cellulaire à la neurotoxicité médicamenteuse, reste à l'heure actuelle mal caractérisé [4].

Exposition chronique aux AED : Encéphalopathie avec atteinte morphologique, structurelle

Des études animales de neurotoxicité sur l'embryon et sur les jeunes animaux (rats/souris), certaines observations humaines sur le cerveau du fœtus puis de l'enfant, et quelques observations histo-pathologiques sur biopsie chez l'être humain ont permis de démontrer des modifications morphologiques, structurelles, sur exposition à certains AED.

De nombreux AED – PHT, PB, DZP, CZP, VGB, VPA – peuvent provoquer une apoptose dans le cerveau en développement du jeune rat, ceci à des posologies médicamenteuses habituelles pour le contrôle des crises épileptiques. Ce phénomène apoptotique est médié, entre autre, par un blocage des canaux sodique voltage-dépendant, par une accentuation de l'inhibition GABAergique, ou le blocage de l'activation glutamatergique. Les AED peuvent entraîner une suppression des systèmes neuroprotecteurs endogènes cérébraux, qui sont essentiels pour la survie neuronale durant le développement. Ceci entraîne un déséquilibre entre les mécanismes neuroprotecteurs et apoptotiques. Cette vulnérabilité paraît spécifique à la phase de développement du cerveau, correspondant chez le rat aux deux premières semaines de vie postnatale, et chez l'humain du 3e trimestre de la grossesse aux premières années de vie de l'enfant. Cette apoptose exagérée sur cette période, induite par la prise d'AED, peut être à l'origine, tout au moins en partie, de la diminution du périmètre crânien et du retard d'acquisition mentale associée aux polythérapies antiépileptiques. D'autres mécanismes (trouble migratoire des progéniteurs neuronaux, trouble de synaptogénèse, ...) sont également en jeu dans ce processus [5].

Il a été observé dans plusieurs études qu'une carence en acide folique chez la femme enceinte, suite à la prise d'AED inducteurs enzymatiques (PB, PHT, CBZ entre autre) est corrélée avec une augmentation de malformations fœtales, en particulier du système nerveux central, d'où les recommandations de supplémentation en folate en vue et durant une grossesse chez la femme épileptique traitée. Cette corrélation ne se retrouve toutefois pas dans toutes les études, soulignant la complexité des mécanismes impliqués [6, 7].

PB

Une neurotoxicité a été bien documentée sur modèle animal [8], avec un potentiel neurotoxique particulier sur les cellules de Purkinje du cervelet : une dysfonction mitochondriale avec vacuolisation et ballonnement cellulaire, la formation de corps lamellaires cytoplasmiques, une altération myélinique [9, 10] ou encore un appauvrissement des contacts synaptiques [11] sont mis en évidence.

Une ataxie cérébelleuse peut en résulter, rapportée

chez l'animal, rarement décrite chez les patients dans la littérature médicale.

PHT

Pendant la période prénatale, particulièrement durant le 3^e trimestre de grossesse, une altération du développement des cellules granulaires de l'hippocampe et des cellules de Purkinje du cervelet est observé sur exposition à la PHT, causant un trouble de l'apprentissage spatial et de la coordination motrice avec ataxie chez le jeune animal [12-14].

Les effets neurotoxiques peuvent déjà apparaître à des posologies de PHT peu élevées, suggérant un potentiel neurotoxique important de la PHT sur le jeune animal en développement [15]. Une atrophie cérébelleuse irréversible peut se développer lors d'une thérapie au long cours, chez l'être humain, même lorsque la posologie standard recommandée a été respectée [16].

A relever quelques rares publications évoquant une toxicité irréversible sur exposition aiguë (et non chronique) à la PHT, chez l'être humain, avec ataxie cérébelleuse irréversible [17-18].

VPA

Un syndrome foetal sur valproate (SFV) résultant d'une exposition prénatale, a été décrit. Il se caractérise par une facies particulier (nez large et plat, petites oreilles, fitrum nasal évasé, longue lèvre supérieure et micro/retrognathie), des malformations orthopédiques et corporelles plus ou moins importantes, des troubles du SNC et des troubles de la croissance. Nous relèverons, dans une revue de littérature, que les anomalies cérébrales sont rares, les malformations du tube neural visible chez 3 %, et que chez 29 % des enfants survivants (12 % de décès précoce) un retard mental était présent [19].

Une étude animale d'exposition prénatale à la CBZ, à la VGB et au VPA démontre, pour les animaux exposés à la VGB et au VPA (médicaments agissant sur la transmission GABA, avec augmentation de la concentration extracellulaire de GABA) le développement de dysplasies corticales et hippocampiques, probablement sur trouble de la migration et mort neuronale. Ces dysplasies ne sont pas retrouvées chez les animaux exposés à la CBZ [20].

LTG

Une autre étude animale concernant l'exposition prénatale à la LTG démontre la présence de malformations hippocampiques et corticales, dosage dépendant, non observées après exposition au PB, au TPM et à la LEV [21]. Cette neurotoxicité ne semble pas être signifi-

cative chez l'être humain, bien que la comparaison de diverses études apporte des résultats contradictoires [22].

TPM – GBP – TGB – LEV – ESM – FBM

Nous retiendrons qu'il n'existe pas d'évidence de toxicité sur le cerveau en développement pour le TPM [23], la GBP, la TGB, le LEV, l'ESM et le FBM (recherche « Pub Med » négative).

VGB

Sur exposition à la VGB des études sur modèles animaux ont démontré la présence de la formation d'un oedème intramyélinique et d'une microvacuolisation de la substance blanche. L'absence d'effets indésirables neurologiques significatifs chez l'être humain a pu toutefois être confirmée par différentes méthodes: potentiels évoqués, tomodynamométrie, imagerie par résonance magnétique, études du liquide céphalorachidien, et chez un petit nombre de patients par des études neuropathologiques ; par exemple par analyse histopathologique après amygdalohippocampectomie sélective chez une femme avec épilepsie temporale réfractaire et ayant pris sur les douze mois précédant de la VGB [24].

Exposition chronique aux AED : Neuropathie médicamenteuse

Des cas isolés de neuropathie périphérique secondaire à la prise de PHT sont reportés dans la littérature. La polyneuropathie, préférentiellement sensitive, est fréquemment légère à modérée, restant souvent asymptomatique (découverte ENMG), avec une incidence mal connue, et dont l'apparition semble dépendante de la durée de la prise de la PHT, d'un éventuel surdosage (régressive) et possiblement d'une carence en folate.

Dans un petit groupe de patients sous PB, 50 % des patients présentaient des modifications ENMG seules, alors qu'une minorité (30 %) présentait une clinique de polyneuropathie, dont les mécanismes restent indéterminés [25-31].

Concernant le rôle possible d'une carence vitamini- que dans le développement d'une polyneuropathie sur prise d'AED (PB et PHT) deux constatations sont à faire : premièrement une relation directe entre carence en folate et polyneuropathie n'est pas établie dans la littérature médicale ; deuxièmement, la prise d'AED n'est pas clairement corrélée à une carence en vitamine B12 [32-34].

Hormis pour la PHT et le PB, il n'existe aucune évidence de toxicité des AED sur le SNP.

Exposition aiguë aux AED : Encéphalopathie médicamenteuse transitoire – observations cliniques

Il est fréquent d'observer des symptômes ou signes neurologiques, cognitifs, et/ou neuropsychiatriques, comme expression d'une encéphalopathie, suite à l'introduction d'un nouvel AED, lors de l'augmentation de la posologie de ce dernier, ou encore suite à l'introduction d'un médicament supplémentaire, par le jeu des interactions, et ceci particulièrement chez la personne âgée ou chez les patients avec troubles cognitifs et/ou retard mental [35]. La majorité de ces effets secondaires se révèlent non spécifiques aux médicaments, en terme qualitatif. Une encéphalopathie par exposition « aiguë » est dans la grande majorité des cas régressive après diminution de la posologie ou retrait du médicament incriminé. La cinétique de distribution du médicament peut, tel dans le cas de la PHT, être un facteur favorisant la survenue d'une encéphalopathie, en raison de l'augmentation exponentielle des taux sanguins, difficile à prédire, de par les nombreux facteurs y participant [36-38]. Des études de toxicité comparée, et d'interaction médicamenteuse ont permis de stratifier les effets secondaires en terme de risque et de fréquence, tenant compte de divers paramètres cliniques, et d'évaluer les synergies défavorables entre AED.

En parallèle aux grandes études observationnelles et de phase III, des études animales (souris/rat) ont tenté d'établir par des protocoles particuliers le niveau

de toxicité de certains AED. Un effet additif de la neurotoxicité du VPA et de la CBZ, ou de la CBZ et du PB [39-40] a par exemple été démontré, ou encore l'augmentation du potentiel neurotoxique de la CBZ et du TPM par le LEV [41].

Une encéphalopathie médicamenteuse transitoire peut théoriquement se développer suite à l'exposition à n'importe quel AED. Elle sera toutefois plus souvent rencontrée sur prise de PB, de PHT, de CBZ, de FBM ou encore de TPM [42], alors que rarement sur prise de LTG.

Une fatigue, une somnolence, une sensation vertigineuse, une ataxie, un nystagmus ou encore une diplopie peuvent se produire suite à la prise de la plupart des AED. Certains médicaments sont plus à risque d'être à l'origine de tels troubles, déjà à faible dosage, chez certains patients « à risque » ; il s'agit du PB, de la PHT (en partie en raison de sa cinétique non linéaire), de la CBZ, et du VPA, chez ce dernier en particulier par induction d'une hyperammoniémie d'origine hépatique (voir ci-dessous).

En plus de ces signes et symptômes rencontrés très couramment et de manière non spécifique, nous pouvons évoquer, pour mémoire et sans volonté d'exhaustivité, la survenue : pour le PB, d'une asthénie, d'un ralentissement psychomoteur, d'une dépression, de troubles du comportement ; pour le VPA, d'un tremblement fin d'attitude ; pour la CBZ, de troubles attentionnels et mnésiques ; pour la LTG, de céphalées, d'une agitation, d'une insomnie ; pour le FBM, d'une anorexie, d'une agi-

Tableau 1 : signes et symptômes principaux pouvant survenir en cas d'intoxication

	Vertiges	Nystagmus	Ataxie	Vision trouble	Hallucinations visuelles	Apathie et/ou somnolence	Agitation	Confusion, obnubilation voir coma	Autres
PB	x	x	x		x			x	Hypothermie
PHT						x		x	Inappétance, vomissements
SM	x		x					x	Céphalées, catatonie
VPA								x ^	surtout si interaction avec BZD, PHT ou PB
CBZ	x		x	x	x	x	x	x	Dysarthrie
FBM		x	x	x			x	x	
TGB							x	x	Mutisme
GBP	x					x			Trouble de l'élocution
LEV							x	x	
ZON						x		x	Myoclonies

tation, d'une insomnie; pour le TPM, d'une anorexie, de troubles langagiers ; pour la LEV, d'une labilité émotionnelle et de troubles du comportement, surtout chez l'enfant et les patients à risque ; pour le ZON, d'une dépression ou d'une psychose. Le **tableau 1** rapporte par ailleurs les troubles neurologiques pouvant survenir plus spécifiquement en cas d'intoxication.

Le cas particulier de l'encéphalopathie sur hyperammoniémie, suite à l'administration de VPA, constitue de fait un sujet complexe. Cette encéphalopathie se caractérise par des nausées et vomissements, des troubles de la conscience débutant par un ralentissement cognitif, des déficits neurologiques focaux (ataxie en particulier), et une activation du syndrome épileptique. La pathogénèse de cette encéphalopathie n'est pas entièrement comprise, l'augmentation des taux sériques d'ammonium n'étant pas systématiquement corrélée avec l'encéphalopathie. Elle semble réversible dans tous les cas, suite à l'arrêt ou la réduction de la prise du VPA. L'encéphalopathie est favorisée par la prise de plusieurs AED, en association avec le VPA, tel qu'avec le PB et le TPM. Il n'est pas nécessaire qu'une insuffisance hépatique soit présente. Plusieurs hypothèses sont évoquées concernant l'activation de récepteurs neuronaux par l'ammonium, de même que la participation d'autres métabolites neurotoxiques. L'inhibition de la carbamyolphosphate synthetase-I, enzyme impliquée en début du cycle de l'urée, semble jouer un rôle, entraînant une augmentation des taux de glutamate cérébraux, provoquant un ballonnement des astrocytes avec œdème cérébral [47-49].

Des paresthésies d'origine centrale, dont l'étiopathogénie reste ouverte, surviennent sur prise de TPM [50]. Il est intéressant de noter que l'apparition de ces paresthésies est corrélée avec l'efficacité de l'effet prophylactique du TPM sur la migraine [51]. Des paresthésies surviennent également sur prise de SM ou de ZON. L'inhibition de l'anhydrase carbonique peut être l'un des mécanismes impliqué dans la survenue de ces paresthésies, tel que pour l'acétazolamide.

Remarque finale

Les effets secondaires des antiépileptiques sur le système nerveux central et périphérique nous sont bien connu du point de vue clinique, tout au moins pour les plus fréquents d'entre eux. Certains médicaments, tel le PB, la PHT ou parfois le VPA, se révèlent plus délicat dans leur utilisation, car provoquant fréquemment des effets secondaires, même à faible dosage en certaines circonstances. Certains groupes de patients, tels les personnes âgées, ou les patients cérébro-lésés, se révèlent plus susceptibles de développer une encéphalopathie médicamenteuse. Ces mêmes médicaments, principalement le PB et la PHT, peuvent, lors d'une administration prolongée, entraîner une atteinte morphologique, structurelle, avec encéphalopathie irréversible.

Les mécanismes à l'origine de l'encéphalopathie restent souvent mal compris, complexes, par exemple par activation ou blocage de certains neurotransmetteurs, ou inductions enzymatiques. Ces mécanismes sont possiblement les mêmes, paradoxalement, que ceux étant à l'origine des effets souhaités (anti-épileptiques, antalgiques, stabilisateurs de l'humeur, ...).

Références

1. Löscher W, Nolting B. The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. IV. Protective indices. *Epilepsy Res* 1991; 9: 1-10
2. Luszczyk JJ, Andres MM, Czuczwar P et al. Levetiracetam selectively potentiates the acute neurotoxic effects of topiramate and carbamazepine in the rotarod test in mice. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 609-616
3. Forsby A, Blaauw B. Integration of in vitro neurotoxicity data with biokinetic modelling for the estimation of in vivo neurotoxicity. *Hum Exp Toxicol* 2007; 26: 333-338
4. Mann MW, Pons G. Various pharmacogenetic aspects of antiepileptic drug therapy: a review. *CNS Drugs* 2007; 21: 143-164
5. Bittigau P, Siffringer M, Genz K et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 15089-15094
6. Lewis DP, Van Dyke DC, Stumbo PJ, Berg MJ. Drug and environmental factors associated with adverse pregnancy outcomes. Part I: Antiepileptic drugs, contraceptives, smoking, and folate. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 802-817
7. Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A et al. The Australian registry of anti-epileptic drugs in pregnancy: experience after 30 months. *J Clin Neurosci* 2003; 10: 543-549
8. Barcia JA, Rubio P, Alós M et al. Anticonvulsant and neurotoxic effects of intracerebroventricular injection of phenytoin, phenobarbital and carbamazepine in an amygdala-kindling model of epilepsy in the rat. *Epilepsy Res* 1999; 33: 159-167
9. Hannah RS, Roth SH, Spira AW. Effect of phenobarbital on Purkinje cell growth patterns in the rat cerebellum. *Exp Neurol* 1988; 100: 354-364
10. Bergman A, Feigenbaum JJ, Yanai J. Neuronal losses in mice following both prenatal and neonatal exposure to phenobarbital. *Acta Anat (Basel)* 1982; 114: 185-192
11. Fishman RH, Ornoy A, Yanai J. Correlated ultrastructural damage between cerebellum cells after early anticonvulsant treatment in mice. *Int J Dev Neurosci* 1989; 7: 15-26
12. Ogura H, Yasuda M, Nakamura S et al. Neurotoxic damage of granule cells in the dentate gyrus and the cerebellum and cognitive deficit following neonatal administration of phenytoin in mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61: 956-967
13. Tauer U, Knoth R, Volk B. Phenytoin alters Purkinje cell axon morphology and targeting in vitro. *Acta Neuropathol* 1998; 95: 583-591
14. Ohmori H, Ogura H, Yasuda M et al. Developmental neurotoxicity of phenytoin on granule cells and Purkinje cells in mouse cerebellum. *J Neurochem* 1999; 72: 1497-1506
15. Botez MI, Attig E, Vézina JL. Cerebellar atrophy in epileptic patients. *Can J Neurol Sci* 1988; 15: 299-303
16. Awada A, Amene P, al Jumah M, al Beladi K. Residual cerebellar ataxia following acute phenytoin intoxication. *Rev Neurol (Paris)* 1999; 155: 306-308

17. Imamura T, Ejima A, Sahara M et al. Cerebellar atrophy and persistent cerebellar ataxia after acute intoxication of phenytoin. *No To Shinkei* 1992; 44: 149-153
18. Vorhees CV, Acuff-Smith KD, Schilling MA, Moran MS. Prenatal exposure to sodium phenytoin in rats induces complex maze learning deficits comparable to those induced by exposure to phenytoin acid at half the dose. *Neurotoxicol Teratol* 1995; 17: 627-632
19. Kozma C. Valproic acid embryopathy: report of two siblings with further expansion of the phenotypic abnormalities and a review of the literature. *Am J Med Genet* 2001; 98: 168-175
20. Manent JB, Jorquera I, Mazzucchelli I et al. Fetal exposure to GABA-acting antiepileptic drugs generates hippocampal and cortical dysplasias. *Epilepsia* 2007; 48: 684-693
21. Manent JB, Jorquera I, Franco V et al. Antiepileptic drugs and brain maturation: fetal exposure to lamotrigine generates cortical malformations in rats. *Epilepsy Res* 2008; 78: 131-139
22. Prakash, Prabhu LV, Nasar MA et al. Lamotrigine in pregnancy: safety profile and the risk of malformations. *Singapore Med J* 2007; 48: 880-883
23. Glier C, Dzierko M, Bittigau P et al. Therapeutic doses of topiramate are not toxic to the developing rat brain. *Exp Neurol* 2004; 187: 403-409
24. Agosti R, Yasargil G, Egli M et al. Neuropathology of a human hippocampus following long-term treatment with vigabatrin: lack of microvacuoles. *Epilepsy Res* 1990; 6:166-170
25. Meienberg O, Bajc O. Akute Polyneuropathie durch Diphenylhydantoin-Intoxikation. *Dtsch Med Wochenschr* 1975; 100: 1532-1539
26. Dobkin BH. Reversible subacute peripheral neuropathy induced by phenytoin. *Arch Neurol* 1977; 34: 189-190
27. Shorvon SD, Reynolds EH. Anticonvulsant peripheral neuropathy: a clinical and electrophysiological study of patients on single drug treatment with phenytoin, carbamazepine or barbiturates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45: 620-626
28. Ramirez JA, Mendell JR, Warmolts JR, Griggs RC. Phenytoin neuropathy: structural changes in the sural nerve. *Ann Neurol* 1986; 19: 162
29. So EL, Penry JK. Adverse effects of phenytoin on peripheral nerves and neuromuscular junction: a review. *Epilepsia* 1981; 22: 467-473
30. Taylor JW, Murphy MJ, Rivey MP. Clinical and electrophysiologic evaluation of peripheral nerve function in chronic phenytoin therapy. *Epilepsia* 1985; 26: 416-420
31. Shorvon SD, Reynolds EH. Anticonvulsant peripheral neuropathy: a clinical and electrophysiological study of patients on single drug treatment with phenytoin, carbamazepine or barbiturates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45: 620-626
32. Sener U, Zorlu Y, Karaguzel O et al. Effects of common anti-epileptic drug monotherapy on serum levels of homocysteine, vitamin B12, folic acid and vitamin B6. *Seizure* 2006; 15: 79-85
33. Tamura T, Aiso K, Johnston KE et al. Homocysteine, folate, vitamin B-12 and vitamin B-6 in patients receiving antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsy Res* 2000; 40: 7-15
34. Fernández-Miranda C, de la Peña P, Penas M et al. Hyperhomocysteinemia and treatment with antiepileptic drugs. Effects of different doses of folic acid. *Med Clin (Barc)* 2005; 124: 521-524
35. Alvarez N, Besag F, Iivanainen M. Use of antiepileptic drugs in the treatment of epilepsy in people with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 1998; 42(Suppl 1): 1-15
36. Ludden TM. Nonlinear pharmacokinetics: clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1991; 20: 429-446
37. Valodia P, Seymour MA, Miller R et al. Factors influencing the population pharmacokinetic parameters of phenytoin in adult epileptic patients in South Africa. *Ther Drug Monit* 1999; 21: 57-62
38. Bachmann KA, Belloto RJ Jr. Differential kinetics of phenytoin in elderly patients. *Drugs Aging* 1999; 15: 235-250
39. Bourgeois BF. Anticonvulsant potency and neurotoxicity of valproate alone and in combination with carbamazepine or phenobarbital. *Clin Neuropharmacol* 1988; 11: 348-359
40. Bourgeois BF, Wad N. Combined administration of carbamazepine and phenobarbital: effect on anticonvulsant activity and neurotoxicity. *Epilepsia* 1988; 29: 482-487
41. Luszczki JJ, Andres MM, Czuczwar P et al. Levetiracetam selectively potentiates the acute neurotoxic effects of topiramate and carbamazepine in the rotarod test in mice. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 609-616
42. Stephen LJ, Sills GJ, Brodie MJ. Topiramate in refractory epilepsy: a prospective observational study. *Epilepsia* 2000; 41: 977-980
43. Guberman A, Bruni J. The Canadian Vigabatrin Study Group. Long-term open multicentre, add-on trial of vigabatrin in adult resistant partial epilepsy. *Seizure* 2000; 9: 112-118
44. Kälviäinen R. Tiagabine: a new therapeutic option for people with intellectual disability and partial epilepsy. *J Intellect Disabil Res* 1998; 42(Suppl 1): 63-67
45. von Stuelpnagel C, Holthausen H, Kluger G. Long-term use of Levetiracetam in patients with severe childhood-onset epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2007; 11: 341-345
46. Grosso S, Cordelli DM, Franzoni E et al. Efficacy and safety of levetiracetam in infants and young children with refractory epilepsy. *Seizure* 2007; 16: 345-350
47. Mousseau DD, Butterworth RF. Current theories on the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994; 206: 329-344
48. Albrecht J. Roles of neuroactive amino acids in ammonia neurotoxicity. *J Neurosci Res* 1998; 51: 133-138
49. Segura-Bruna N, Rodriguez-Campello A, Puente V, Roquer J. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 1-7
50. Fröscher W, Schier KR, Hoffmann M et al. Topiramate: a prospective study on the relationship between concentration, dosage and adverse events in epileptic patients on combination therapy. *Epileptic Disord* 2005; 7: 237-248
51. Lee ST, Chu K, Park JE et al. Paresthesia as a favorable predictor of migraine prophylaxis using topiramate. *Eur J Neurol* 2007; 14: 654-658

Adresse de correspondance:
Dr. med. Ph. Temperli
Klinik Bethesda
3233 Tschugg (BE)
Tél 0041 32 338 41 11
Fax 0041 32 338 40 10
temperli.p@klinik-bethesda.ch