
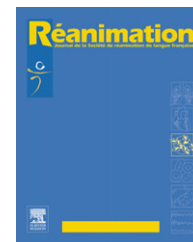




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



RAPPORTS D'EXPERTS

Champ 6 - pharmacologie des agents utilisés dans l'état de mal épileptique[☆]

Drugs for status epilepticus treatment

V. Navarro^a, J.-X. Mazoit^{b,*,c}

^a Unité d'épilepsie, département de neurophysiologie clinique, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France

^b Laboratoire d'anesthésie UPRES 3540, faculté de médecine, université Paris-Sud, 63, rue Gabriel-Peri, 94276 Le-Kremlin-Bicêtre, France

^c Département d'anesthésie, hôpital de Bicêtre, AP-HP, 94276 Le-Kremlin-Bicêtre, France

Disponible sur Internet le 9 octobre 2008

MOTS CLÉS

État de mal épileptique ;
Anticonvulsivants ;
Pharmacologie ;
Pharmacocinétique

KEYWORDS

Status epilepticus;
Anticonvulsants;
Pharmacology;
Pharmacokinetics

Résumé La pharmacocinétique et la pharmacodynamie des principaux agents antiépileptiques est passée en revue. Le délai d'action et le passage au travers de la barrière hématoencéphalique, le métabolisme et la possibilité d'interactions médicamenteuses sont exposés. Pour chaque classe pharmacologique, la posologie et les modalités pratiques d'administration sont développées, basées sur une revue de la littérature.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the major antiepileptic agents are presented. For each drug, the onset of action, the factors influencing the extraction across the blood brain barrier, the extent of metabolism as well as the main drug-drug interactions are detailed. For each pharmacological class, dosage and practical issues related to administration are described, based on the evidences when available in the literature.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Les agents anticonvulsivants agissent en modifiant la balance excitation-inhibition au niveau neuronal et synaptique [1,2]. La plupart d'entre eux ont plusieurs cibles intriquant modulation des canaux ioniques dépendants du voltage, renforcement de l'inhibition médiée par l'acide γ -aminobutyrique (GABA), inhibition des effets excitateurs

médiés principalement par l'acide glutamique (GLU). Les molécules qui agissent sur les canaux ioniques (à l'exception du lévétiracétam dont le mode d'action est peu connu) ont un effet de bloc phasique qui se surajoute au bloc tonique de base, c'est-à-dire que leur effet augmente lorsque la fréquence de décharge neuronale augmente. Un effet similaire a été observé avec les activateurs du récepteur GABA_A [3]. Cette revue a un but pratique et doit servir directement d'aide à la prescription. Nous n'aborderons donc que de façon très succincte le mécanisme d'action des agents, ce d'autant qu'on est encore loin d'une prescription

[☆] Conférence formalisée d'experts : état de mal épileptique.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean-xavier.mazoit@u-psud.fr (J.-X. Mazoit).

guidée directement par le choix d'un mécanisme d'action précis. Cette revue s'adressant entre autres à des réanimateurs pré- et intrahospitaliers, les habituelles précautions d'emploi concernant la conscience et la ventilation ne seront pas rappelées.

Les antiépileptiques de premières générations sont pour la plupart de « mauvais sujets » en ce qui concerne leurs propriétés pharmacocinétiques : cinétique d'ordre zéro, liaison aux protéines sériques majeure, interférence avec le cytochrome P450 (CYP). De nombreuses interférences d'ordre pharmacocinétique ont été décrites avec d'autres antiépileptiques ou d'autres médicaments. Les anticonvulsivants sont fortement liés à l'albumine et donc sujets aux déplacements de leurs sites de fixation, soit par un autre anticonvulsivant soit par d'autres molécules. En fait, cela n'est cliniquement important qu'en ce qui concerne surtout la phénytoïne et encore dans des circonstances particulières : association avec le valproate, patients très hypoalbuminémiques (enfants porteurs d'un paludisme grave), insuffisance rénale associée. La plupart des interactions d'ordre pharmacocinétique sont liées à des interactions au niveau du métabolisme (CYP). En effet, la plupart des anticonvulsivants sont lentement métabolisés par ce cytochrome et des interactions importantes peuvent être observées, conduisant le plus souvent à une baisse de concentration par induction enzymatique.

Benzodiazépines

Les benzodiazépines agissent par interaction sur un site spécifique du récepteur GABA_A en augmentant l'affinité de ce récepteur pour le GABA, principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central, et donc en augmentant la fréquence d'ouverture du canal chlore [1,2]. Dans des conditions normales, la concentration de chlore étant plus faible à l'intérieur qu'à l'extérieur de la cellule, l'ouverture du canal situé au sein du récepteur GABA_A entraîne une entrée de chlore intracellulaire et donc une hyperpolarisation membranaire.

Leur durée d'action est fonction de nombreux paramètres qui font intervenir la pharmacocinétique, la liaison aux protéines sériques, la liaison aux récepteurs [4]. Les benzodiazépines ont cependant des effets propres, variables selon la molécule. Si le diazépam et le lorazépam ont un effet similaire d'inhibition de l'activité motrice corticale par l'intermédiaire du récepteur GABA_A, le lorazépam diminue l'inhibition médiée par les afférences périphériques, alors que le diazépam renforce cette inhibition [5].

Propriétés physicochimiques

Ce sont des bases faibles et, comme telles, elles sont fortement liées aux protéines du sérum et en particulier à l'alpha-1 glycoprotéine acide [6–10]. Les principales propriétés physicochimiques sont résumées dans le **Tableau 1**. Seul le midazolam est hydrosoluble. Cela, associé à une demi-vie courte, le fait préférer le plus souvent en milieu de réanimation pour la sédation des patients les plus graves [11], bien que les avantages du midazolam sur les autres benzodiazépines n'aient pas été clairement démontrés.

Passage de la barrière hématoencéphalique (BHE) et liaison au récepteur

Les benzodiazépines passent rapidement la BHE. La cinétique de liaison des benzodiazépines au récepteur est variable et dépend de la disponibilité sanguine (liaison protéique), de la traversée de la BHE (« liposolubilité » et encombrement stérique), de la liaison au récepteur [7–10,12]. La constante d'affinité au récepteur est bien plus importante pour le midazolam, le clonazépam et le lorazépam que pour le diazépam avec un rapport d'environ 20 fois. Les trois molécules couramment utilisées en France (diazépam, midazolam, clonazépam) ont un délai d'action après injection intraveineuse très court, inférieur à trois minutes, le diazépam ayant le délai d'action le plus court. Le lorazépam (non disponible aisément en France) a le délai d'action de loin le plus long (15 à 30 minutes) [13,14]. La durée d'action dépend plus de l'affinité de la molécule au récepteur que de la pharmacocinétique générale : le diazépam a la durée d'action la plus brève (environ deux heures après injection intraveineuse), suivi par le midazolam (deux à quatre heures) et par le clonazépam et le lorazépam (environ 24 heures pour le clonazépam et de huit à 72 heures pour le lorazépam selon les études). La durée d'action est donc bien inversement proportionnelle au délai d'action.

Cinétique, métabolisme et interactions médicamenteuses

Dans le cadre de l'état de mal épileptique l'administration des benzodiazépines ne se conçoit que par la voie intraveineuse essentiellement, mais aussi rectale chez l'enfant. Après administration de la solution injectable par voie rectale la biodisponibilité est de 50 à 80 % pour le diazépam et de 20 à 50 % pour le midazolam. L'absorption est très rapide avec un T_{max} (temps correspondant à la concentration maximale observée [C_{max}]) de 10, 20 à 60 et 15 à 20 minutes chez l'enfant, respectivement pour le diazépam, le clonazépam et le midazolam [4,11–20]. La voie intramusculaire a été abandonnée car elle conduit à une absorption lente et erratique. La voie nasale est anecdotique et peut conduire à des lésions muqueuses. Bien que la voie rectale soit efficace en urgence, elle ne doit pas être continuée, en particulier en raison du phénomène de premier passage hépatique qui conduit à des concentrations actives mal contrôlées.

Le volume de distribution des benzodiazépines est important, environ 2 l/kg, et la demi-vie est longue, de trois à quatre heures pour le midazolam à près de 40 heures pour le diazépam. Ces molécules sont métabolisées par les CYP (principalement le CYP3A4) au niveau du foie. Le diazépam possède un métabolite actif, le N-desméthyl-diazépam. Le lorazépam subit une glycoconjugaison sans métabolisme par les CYP [16,17]. Le métabolisme des benzodiazépines est relativement lent (les clairances varient de 2 à 7 l/h chez l'adulte, **Tableau 1**). Ces molécules sont donc indépendantes du débit cardiaque et hépatique pour leur clairance, mais hautement dépendantes de la fonction hépatique, l'insuffisance hépatocellulaire allongeant considérablement la demi-vie.

Tableau 1 Propriétés physicochimiques et pharmacocinétique des principaux anticonvulsivants.

	pKa	Coefficient de partage ^a	Passage de la BHE et transport actif	T1/2ke0 (min)	Liaison protéique %	T1/2 (h)	CL (l/h) ^b	Métabolisme et élimination	Remarque
Midazolam	6,1	34	Passage 10 fois plus rapide que celui du diazépam	3,2	96	3–8 ^b	5,5	CYP3A4 (et inducteur)	
Clonazépam	1,5/10,5	99	E = 0,42 ^c		86	30–40	4–7	Hépatique à 95% CYP3A4	
Diazépam	3,3	309	E = 0,42	1,6	98	40	1,8–2,6	CYP2C9/CYP3A4 (inducteur)	Métabolite actif (modéré)
Lorazépam	1,3/11,5	73	Lent et incomplet	10–25	85	15–22	2–4,5	UGT (Glucuroconjugaison)	
Phénytoïne	8,3	174	E = 0,11 P-glycoprotéine+++	6,5	90	22 ^d		CYP2C9, 2C19	Cinétique non linéaire
Fosphénytoïne									Métabolisée en phénytoïne (T1/2 = 7–15 min)
Valproate	4,8	354	Moyen	5,4	10–20	9–16	0,58–0,65	UGT (Glucuroconjugaison)	
Phénobarbital	7,3	60	très lent E = 0,07 P-glycoprotéine+++		45	80–120	2	CYP2C9, 2C19	Induction enzymatique
Thiopental	7,4	209	Immédiat	1,2	80	12–15	8		Cinétique non-linéaire en perfusion prolongée. Induction enzymatique
Propofol	11	6900	Immédiat	1,2	99 ^e	6–8	60–80	CYP2B6	Toxicité du solvant après 24–48 h de perfusion
Topiramate	8,6	5,2	?		15	18–24	24 ^f		Élimination rénale mais possibilité d'induction d'un métabolisme hépatique
Lévétiracétam	3,35					6–8	5,5 ^f		66% élimination rénale, 33% métabolisme

pKa : pH auquel la moitié des molécules sont ionisées ; BHE : barrière hématoencéphalique ; T1/2ke0 : demi-vie de transfert entre le plasma et le récepteur à l'état d'équilibre ; T1/2 : demi-vie terminale ; CL : clairance totale ; P-glycoprotéine : la molécule est activement transportée en dehors du cerveau ; CYPXYX : isoforme XYX du cytochrome P450 ; UGT : uridine diphosphate glucuronosyltransferase (métabolisme hépatique de phase II). Le délai d'action est représenté par T1/2ke0. C'est une fonction de passage au travers de la BHE et de la fixation au récepteur. Ainsi, le midazolam qui passe la BHE dix fois plus vite que le diazépam, a-t-il une fixation au récepteur moins rapide que ce dernier. Il en résulte un délai d'action un peu plus long pour le midazolam que pour le diazépam. La durée d'action est fonction de T1/2ke0 et de T1/2, la demi-vie terminale (élimination du compartiment sanguin). Ainsi, le diazépam qui a une demi-vie d'élimination longue (≈40 h) a-t-il une durée d'action faible après injection unique car il se fixe au récepteur de façon transitoire (voir le texte).

^a Octanol/tampon.

^b Le débit sanguin hépatique est d'environ 1500 ml/min chez l'adulte et de 25 à 30 ml/min chez l'enfant. Ainsi un médicament dont la moitié des molécules sont extraites à chaque passage hépatique (coefficient d'extraction = 0,5) a-t-il une clairance hépatique de 750 ml/min ou 12–15 ml/min par kilogramme.

^c E = coefficient d'extraction cérébral.

^d La cinétique de la phénytoïne est hautement saturable et décrite par une cinétique de Michaelis-Menten, la demi-vie donnée en exemple n'est qu'indicative : $V_m \approx 400\text{--}600 \text{ mg/j}$, $K_m \approx 5,5\text{--}7 \text{ mg/l}$ (phénytoïne totale), $0,55\text{--}0,7 \text{ mg/l}$ (phénytoïne libre).

^e Le propofol est lié pour moitié aux hématies et pour moitié à l'albumine (liaison rapidement réversible).

^f La clairance baisse de 30 à 50% en cas de clairance de la créatinine inférieure à 70 ml/min.

Il y a peu d'interférences médicamenteuses et d'effets secondaires en dehors bien sûr de l'effet sédatif. Les agents d'action rapide (diazépam, midazolam) sont plus souvent responsables de dépression respiratoire que les agents d'action lente (clonazépam et surtout lorazépam). Il faut par ailleurs se souvenir que les antirétroviraux utilisés dans le traitement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont pour la plupart de très puissants inhibiteurs du CYP3A4 et dans une moindre mesure du CYP2B6. Cela peut conduire rapidement chez ces patients à des concentrations très élevées de diazépam, midazolam, clonazépam, mais a priori pas de lorazépam.

Posologie, mode d'administration

Les posologies sont habituellement les suivantes : Pour la voie intraveineuse lente (3–5 min), diazépam 0,2 à 0,3 mg/kg (10 mg chez l'adulte, éventuellement renouvelable), clonazépam 0,02 à 0,03 mg/kg (1–3 mg chez l'adulte), lorazépam 0,1 mg/kg (2–4 mg chez l'adulte), midazolam 0,15 mg/kg (10–20 mg chez l'adulte). Pour la voie rectale chez l'enfant, diazépam 0,5 mg/kg, midazolam 0,3 mg/kg. Pour la voie intramusculaire (peu recommandée), midazolam 15 mg chez l'adulte.

Phénytoïne

La phénytoïne est un des anticonvulsivants de référence malgré de nombreuses propriétés défavorables : absence d'hydrosolubilité, cinétique non-linéaire, interférences médicamenteuses nombreuses et potentiellement graves, délai d'action important. La fosphénytoïne palie le premier défaut. C'est une forme hydrosoluble qui se transforme en phénytoïne avec une demi-vie de sept à 15 minutes, demi-vie qu'il faut additionner au délai d'action de la phénytoïne ainsi formée. La phénytoïne agit principalement en inhibant l'ouverture des canaux sodiques neuronaux dépendant du voltage [21,22].

Propriétés psychochimiques

La phénytoïne est un acide faible, majoritairement ionisé au pH de l'organisme. Elle est fortement liée aux protéines sériques (albumine et dans une moindre mesure alpha-1 glycoprotéine acide) avec une liaison dépendante de la concentration [23]. La liaison à l'albumine fait intervenir les sites spécifiques suivants : site de la warfarine, des benzodiazépines, du tamoxifène et de la digoxine [24]. Lorsque la concentration augmente, il y a saturation des sites de fixation ce qui conduit rapidement à une concentration libre (concentration active) potentiellement toxique. Il en va de même en cas d'hypoalbuminémie. La formule de Sheiner-Tozer, dont il existe plusieurs versions, est utilisée par certains pour prédire la concentration libre en fonction de l'albuminémie. Une version conservatrice est la suivante : $C_{\text{Corrigée}} = C_{\text{Mesurée}} / (0,02 \text{ albumine} + 1)$ où albumine est l'albuminémie en g/l. Par ailleurs, l'insuffisance rénale est également un facteur conduisant à une concentration libre plus élevée.

Passage de la BHE

La phénytoïne passe assez rapidement la BHE avec un temps moyen de passage jusqu'au récepteur de moins de dix à 15 minutes [10,25–27]. La fosphénytoïne qui a l'avantage d'être hydrosoluble doit d'abord être métabolisée en phénytoïne avec une demi-vie de huit à 15 minutes pour être active. Il faut donc ajouter ce temps à celui du passage de la BHE, ce qui fait qu'une dose non toxique de fosphénytoïne, injectée par voie intraveineuse, mettra au moins dix minutes avant d'être active. Par ailleurs, la fosphénytoïne est elle-même liée à plus de 97 % aux protéines sériques et en particulier à l'albumine avec une fois encore une liaison non-linéaire et donc une augmentation très importante de la concentration libre en cas d'hypoalbuminémie [28,29]. Le rapport de concentration entre liquide céphalorachidien (LCR) et sang à l'équilibre est d'environ 0,2. La phénytoïne est par ailleurs transportée hors du système nerveux par la P-glycoprotéine au niveau de la BHE chez les patients porteurs du gène *MDR1*.

Cinétique, métabolisme et interactions médicamenteuses

L'absorption est lente par voie orale, plus rapide par voie intramusculaire [29–32,19]. Par cette dernière voie, le pic d'absorption chez l'enfant est d'environ une demi-heure. La distribution se fait dans un volume de taille moyenne (0,8 l/kg). La demi-vie est longue (plus de 20 heures) ce qui conduit à un état d'équilibre au bout d'une semaine environ, ce d'autant que la cinétique est non-linéaire. Les concentrations plasmatiques totales efficaces sont comprises entre 5 et 12 mg/l chez l'adulte et entre 8 et 20 mg/l chez l'enfant. Les concentrations libres sont environ égales à 10 % de la concentration totale.

Le métabolisme de la phénytoïne est hépatique et passe par les CYP2C19 et CYP2C9. Ce métabolisme est saturable, ce qui explique la cinétique non-linéaire de type Michaelis-Menten. Par ailleurs, la phénytoïne est inducteur du CYP2B6 et des CYP3A4, CYP3A5 et CYP3A7.

Effets secondaires

Locaux

La solution anciennement utilisée pour la phénytoïne injectable avait un pH ajusté à 12 et contenait du propylène glycol, responsable d'une toxicité veineuse, et de nécrose grave en cas d'extravasation vasculaire. L'utilisation de fosphénytoïne, soluble dans l'eau, permet de s'affranchir de ces risques.

Systémiques

Le principal risque est cardiaque (il ne faut pas oublier que la phénytoïne est un antiarythmique de classe 1 [22]). Des troubles du rythme et de conduction ont été rapportés, pouvant conduire à des arrêts cardiaques. Ces effets secondaires graves ont surtout été rapportés avec la phénytoïne intraveineuse. La toxicité du propylène glycol a également été imputée dans ces effets. Une hypotension artérielle peut survenir lorsque le débit est trop élevé (> 50 mg/min de phénytoïne), ou chez les patients âgés. Une diminution du débit

de perfusion permet le plus souvent de dépasser cet effet indésirable.

La phénytoïne peut induire des crises porphyriques aiguës, elle est également contre-indiquée en cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PD). Enfin, la grossesse est une contre-indication classique à une prise prolongée (surtout pendant le premier trimestre). Comme tous les inducteurs enzymatiques, la phénytoïne peut annuler l'effet des estroprogestatifs.

Posologie, mode d'administration

La phénytoïne est présentée en solution fortement basique (pH : 12) pour en assurer la solubilité. Elle se présente en ampoules de 5 ml contenant 250 mg. Elle doit être diluée de préférence dans du sérum physiologique. La posologie est de 15 à 20 mg/kg en dose de charge. Ne jamais dépasser 1 à 2 mg/kg par minute chez l'enfant (50 mg/min chez l'adulte) en raison du risque cardiaque.

La fosphénytoïne est présentée en solution plus faiblement basique (pH : 8,5 à 9). Elle se présente sous forme de flacon de 10 ml contenant 75 mg/ml (soit 50 mg/ml en équivalent phénytoïne). La posologie est de 20 à 30 mg/kg soit 15 à 20 mg/kg d'équivalent phénytoïne en dose de charge. Ne jamais dépasser 1,5 à 2 mg/kg par minute (150 mg/min chez l'adulte) en raison du risque cardiaque.

Une surveillance cardiovasculaire continue doit être assurée pendant la perfusion et les 20 minutes qui suivent avec les deux agents.

Acide valproïque/valproate de sodium

Le mécanisme d'action du valproate est probablement multiple. Une potentialisation de la transmission GABAergique pourrait être due à une inhibition de la GABA-transaminase, et une augmentation de la glutamic acide décarboxylase (GAD). De plus, le valproate pourrait bloquer les décharges répétitives de potentiels d'action en inhibant les canaux sodiques dépendants du voltage.

Propriétés physicochimiques

C'est un acide gras à chaîne courte. En tant qu'acide faible, il est fortement ionisé (>99%) au pH de l'organisme. Par ailleurs, comme les phospholipides il est amphiphile, c'est à dire qu'il se distribue aussi bien dans l'eau que dans les graisses. Il est également fortement lié aux protéines sériques (80–90%) et en particulier à l'albumine [23]. Cette liaison est non linéaire, la fraction libre augmentant aux fortes concentrations en raison d'une saturation rapide des sites. Cette augmentation de la fraction libre compense la saturation de la cinétique (cinétique non-linéaire) et la clairance reste à peu près constante dans une gamme de concentration étendue.

Passage de la BHE et liaison au récepteur

Le valproate a un très bon passage de la BHE dû à une translocation rapide au travers de la membrane phospholipidique [33–35]. La demi-vie entre plasma et récepteur à

l'équilibre est cependant plus près de celle de la phénytoïne que de celle du thiopental ou du propofol (Tableau 1). Le valproate subit un transport bidirectionnel au travers de la BHE, l'efflux étant plus important que l'influx. Il en résulte que, si le passage au travers de la BHE est rapide, la concentration intracérébrale reste bien plus faible que la concentration libre sérique. Cet efflux ne passe pas par un transporteur connu comme la P-glycoprotéine [35].

Cinétique, métabolisme et interactions médicamenteuses

Le volume de distribution est faible (0,13–0,23 l/kg), la demi-vie est comprise entre huit et 16 heures, l'état d'équilibre est atteint au bout d'environ trois à quatre jours (cinétique non-linéaire) [36–38]. Le métabolisme du valproate est hépatique. Il existe une glycuconjugaison directe à 80%, ainsi qu'une omega-oxydation au niveau mitochondrial et cytosolique. De nombreux métabolites actifs sont produits, mais cela est de peu d'intérêt car soit ils sont peu puissants, soit leur concentration cérébrale est très faible. La clairance est faible à la naissance, augmente ensuite rapidement pour atteindre un maximum à l'âge de un à deux mois et diminue ensuite [39].

De nombreuses interactions existent avec d'autres molécules (Tableau 2). En particulier, il semble préférable d'éviter l'association valproate–phénytoïne.

Effets secondaires

Comme pour les agents précédents, les antécédents de porphyrie représentent une contre-indication à l'emploi du valproate. La plupart des autres complications décrites avec le valproate (encéphalopathie, hépatite toxique) ne sont pas décrites lors d'administrations aiguës. En revanche, il convient de surveiller la formule sanguine car le valproate peut provoquer des purpuras thrombopéniques. Si le risque d'interférence avec les molécules utilisées pour la contraception orale est absent, le risque de malformations pendant la grossesse est important en cas de prise prolongée et doit être pris en compte [40].

Posologie, mode d'administration

Le valproate est administré par voie intraveineuse dans l'état de mal à la posologie initiale de 15 à 30 mg/kg en intraveineuse lente (5 min). Un entretien à la dose de 1 à 3 mg/kg par heure est possible.

Barbituriques

Ils agissent principalement en potentialisant le fonctionnement des récepteurs GABA_A, en maintenant ouvert le canal chlore associé à ce récepteur, sans modifier l'affinité du récepteur pour le GABA. À forte dose, ils peuvent aussi agir au niveau présynaptique, en bloquant les canaux calciques dépendants du voltage, et donc en diminuant la libération de neurotransmetteurs. Un effet antagoniste sur les récepteurs glutamatergiques de type NMDA a également été montré.

Tableau 2 Interactions cliniquement significatives entre les différents anticonvulsivants.

Substance ajoutée	Substance préexistante				
	Phénytoïne	Phénobarbital	Valproate	Topiramate	Levetiracetam
Benzodiazépines	0	0	0	0	0
Phénytoïne	0	0	↓ valproate	↓ topiramate	0
Phénobarbital	0	0	↓ valproate	↓ topiramate	0
Valproate	↑ phénytoïne	↑ phénobarbital	0	0	0
Topiramate	0	0	0	0	0
Lamotrigine	0	↓ lamotrigine	0	0	0
Lévétiracétam	0	0	0	0	0

↓ (respectivement ↑) signifie que les concentrations plasmatiques de l'agent concerné sont diminuées (respectivement augmentées) par l'adjonction de l'autre agent. D'après Patsalos et Perucca [18].

Propriétés physicochimiques

Les barbituriques sont des acides faibles éliminés en partie par le rein pour certains. À ce titre, le pH des urines est un facteur important de variation de la clairance, en particulier pour le phénobarbital. Lorsque le pH des urines augmente, la forme ionisée augmente et la réabsorption tubulaire est diminuée. Leur liaison aux protéines sériques est moyenne pour le phénobarbital (45%) et plus élevée pour le thiopental (80%) [23,41]. Cependant, cette liaison influe peu sur la cinétique des agents comme sur leurs possibles interactions avec d'autres molécules.

Passage de la BHE

Le passage de la BHE est très rapide pour le thiopental (c'est un agent hypnotique de l'anesthésie générale conduisant à la perte de connaissance en 15 à 40 secondes selon les conditions circulatoires) [42]. En revanche, le phénobarbital passe très lentement la BHE [10]. Ce dernier agent présente de plus une élimination par la P-glycoprotéine qui conduit à une baisse rapide des concentrations efficaces chez 30% des patients porteurs du gène de la *MDR1* [26,43].

Cinétique, métabolisme et interactions médicamenteuses

Dans le cadre du traitement de l'état de mal, leur administration ne se conçoit que par la voie intraveineuse (le phénobarbital a une absorption très lente par voie orale (supérieure à huit heures)).

La cinétique du thiopental est non-linéaire [44–47]. Après injection unique, la clairance est de 250 ml/min et le volume de distribution de 1,5 l/kg, la demi-vie terminale de dix heures. Après plusieurs jours d'administration, la demi-vie passe à plus 15 heures, la clairance à 100 ml/min et le volume de distribution augmente à 4 l/kg en raison de la contribution des sites profonds, sites qui relargueront la molécule à l'arrêt de la perfusion, retardant d'autant le réveil du patient.

La cinétique du phénobarbital est linéaire en première approximation (il n'y a pas saturation du métabolisme, ou du moins, le rein compense en partie le foie) [48–50]. Le volume de distribution du phénobarbital est de 0,7 l/kg, la

demi-vie très longue est comprise entre 80 et 120 heures. L'état d'équilibre n'est donc atteint qu'après plus de deux à trois semaines, ce qui en fait un agent difficile à manier en urgence. Les concentrations plasmatiques efficaces sont comprises entre 65 et 130 $\mu\text{mol/l}$ pour le phénobarbital.

Les barbituriques sont principalement métabolisés par le foie. Le phénobarbital est de plus partiellement (environ 30%) éliminé par sécrétion tubulaire au niveau rénal. Le phénobarbital est également substrat du CYP2C9 et du CYP2C19, inducteur du CYP2B6 et des CYP3A4, CYP3A5 et CYP3A7 [49,50]. Le polymorphisme associé peut conduire à des variations de clairance de plus de 100%. Le thiopental est essentiellement métabolisé par le foie. Un des métabolites formés est le pentobarbital, barbiturique d'action rapide à intermédiaire. Le thiopental ne semble ni inducteur ni inhibiteur d'une quelconque isoforme de CYP.

Effets secondaires

Attention les barbituriques sont susceptibles de déclencher une crise de porphyrie aiguë. Comme tous les inducteurs enzymatiques, le phénobarbital peut annuler, en cas de prise prolongée, l'effet des estroprogestatifs [51,52].

Posologie, mode d'administration

Le phénobarbital se présente en flacons de 40 mg et de 200 mg de poudre à diluer. Il est administré en perfusion lente (5–10 min) à la dose de 10 à 15 mg/kg.

Le thiopental est présenté en flacons contenant 500 ou 1000 mg de poudre à diluer dans l'eau. En raison du pH basique de la solution et du risque de nécrose au point d'injection, une dilution à 2,5 mg/ml au maximum est recommandée. La posologie varie de 5 mg/kg en intraveineux (anesthésie générale) à 1 mg/kg en injection lente pour une dose de charge initiale au cours de l'état de mal réfractaire, chez des patients déjà intubés et ventilés. Étant donné la faible durée d'action, un relais par perfusion continue à la dose de 1 à 5 mg/kg par heure doit être entrepris.

Propofol

Le propofol a des cibles multiples [53,54]. Il agit principalement en potentialisant le fonctionnement des récepteurs

GABA_A, sur un site différent de celui des benzodiazépines. Il pourrait aussi moduler les canaux sodiques et calciques. Son action inhibitrice sur les récepteurs NMDA est possible.

Propriétés physicochimiques.

Le propofol (2,6-diisopropylphenol) est non ionisé aux conditions habituelles de son administration. Son coefficient de partage octanol/tampon est d'environ 7000. C'est pourquoi, il est solubilisé dans une émulsion lipidique (Intralipide®) pour le Diprivan®, mais aussi d'autres émulsions pour les génériques. Le propofol est fortement (à plus de 98,5%) lié dans le sérum, pour moitié aux érythrocytes et pour moitié à l'albumine [55].

Passage de la BHE et liaison au récepteur

Le passage au travers de la BHE est très rapide en raison de la forte liposolubilité de la molécule (la demi-vie de transfert plasma-récepteur à l'équilibre est de 1,2 min comme pour le thiopental) [42,56]. Plusieurs études ayant comparé la concentration libre du LCR et celle du sérum ont pu conclure à l'absence de transport actif significatif dans un sens comme dans l'autre [57].

Cinétique, métabolisme et interactions médicamenteuses

Le propofol se distribue largement dans l'organisme avec un volume de distribution de 3 à 4 l/kg après une injection unique et de 8 l/kg lors d'administration prolongée [58–61]. La demi-vie terminale est de six à huit heures. La clairance totale est de 1000 à 1500 l/min, soit presque égale au débit sanguin hépatique (≈ 1500 ml/min). La clairance diminue fortement chez le sujet âgé. Elle passe à 600–700 ml/min à 80 ans.

Métabolisme

Le propofol est quasiment exclusivement métabolisé par le système des CYP au niveau du foie. C'est le substrat du CYP2B6 principalement, mais aussi un inhibiteur du CYP2E1.

Effets secondaires

Il n'y a pas d'interaction connue en dehors des effets propres du propofol sur le CYP. En revanche au cours d'administration dépassant 36 à 48 heures, un syndrome toxique lié au solvant a été observé. Ce syndrome, décrit initialement chez l'enfant et chez des patients sédatisés au long cours en milieu neurochirurgical, est dû à l'accumulation du vecteur de la molécule qui est toujours une émulsion lipidique [62,63]. L'apparition d'urines de couleur verte [64] peut être annonciatrice de cette complication souvent mortelle dans un tableau d'insuffisance cardiaque. Le tableau associe également rhabdomyolyse et acidose lactique majeure. Des pancréatites aiguës graves ont également été décrites.

Posologie, mode d'administration

Le propofol se présente en ampoules de 20 ml à 1 et 2 % et en seringues de 50 ml aux mêmes concentrations pour perfusion continue. La posologie varie de 2,5 à 3,5 mg/kg (induction de l'anesthésie générale) à une posologie d'entretien initiale de 5 à 15 mg/kg par heure. En raison du très grand volume de distribution, la posologie doit être progressivement adaptée à la baisse au cours des premières heures de perfusion (1 à 3 mg/kg par heure). En raison du risque de toxicité du solvant, la perfusion ne doit pas être poursuivie plus de 48 heures, éventuellement 72 heures. C'est pour cette raison que la solution à 2 % doit être préférée. Des solutions plus concentrées sont d'ailleurs à l'étude [61].

Topiramate

Le topiramate est un «nouvel» antiépileptique. Cette molécule a, comme le valproate de sodium et le lévétiracétam, un large spectre d'efficacité sur les différents types d'épilepsie. Son efficacité dans l'état de mal épileptique n'a été rapportée que de façon anecdotique. Le topiramate a plusieurs cibles: il inhibe les récepteurs glutamatergiques post-synaptiques de type AMPA et kainate, potentialise l'activation des récepteurs GABA_A, inhibe les canaux sodiques dépendants du voltage, et inhibe l'anhydrase carbonique. Il n'existe que sous forme à administration orale et n'est utilisé dans l'état de mal qu'en association.

Propriétés physicochimiques

C'est un sucre dérivé du d-fructose qui est très peu lié aux protéines sériques (< 15%). Il est en revanche lié de façon saturable aux érythrocytes (liaison aux anhydrases carboniques) ce qui rend la cinétique non-linéaire quand on s'adresse au sang total à la différence du plasma. Le rapport de concentration sang total/plasma baisse ainsi de 8 à 2 quand la concentration augmente [65].

Passage de la BHE et liaison au récepteur

La vitesse de traversée au travers de la BHE après administration aiguë est inconnue, seule la corrélation entre les concentrations plasmatiques et celles du LCR a été étudiée. La concentration dans le LCR n'est pas supérieure à la concentration libre sérique, ce qui corrobore le fait que le topiramate a un transport dans le sens de la captation et non de l'efflux [66].

Cinétique, métabolisme et interactions médicamenteuses

Le topiramate est absorbé rapidement par voie orale en une à quatre heures et sa biodisponibilité est supérieure à 80% [65–69]. Son élimination est principalement rénale et sa clairance est fortement allongée en cas d'insuffisance rénale. La clairance du topiramate est diminuée de 40% pour une clairance de la créatinine de 30 à 70 ml/min et de 60%

lorsque la clairance de la créatinine est comprise entre 10 et 30 ml/min.

Le métabolisme hépatique est faible (< 30%) et ce métabolisme n'influe pas sur la cinétique des autres agents. La cinétique est linéaire avec un volume de distribution compris entre 0,6 et 0,8 l/mg, la demi-vie est comprise entre 20 et 30 heures, dépendante de la fonction rénale.

Effets secondaires

Il existe très peu d'interactions entre le topiramate et les autres agents anticonvulsivants. La plupart des effets secondaires décrits (perte de poids, légère sédation, paresthésies des extrémités, colique néphrétique, glaucome aigu, et décompensation psychiatrique) n'apparaissent que lors d'administration au long cours.

Posologie, mode d'administration

L'absence de formulation intraveineuse en limite son emploi [70]. Seule la voie orale, par sonde nasogastrique est possible. Les doses utilisées sont très variables allant de 200 à 1600 mg/j.

Lévétiracétam

Le lévétiracétam, autre molécule de nouvelle génération, bénéficie d'un large spectre d'efficacité dans les épilepsies partielles et généralisées. Son efficacité dans l'état de mal n'a, à ce jour, pas été évaluée dans des études contrôlées. Le lévétiracétam a un mécanisme d'action encore mal connu. Il semble agir préférentiellement au niveau présynaptique, en se fixant sur une protéine située sur les vésicules présynaptiques (la protéine SV2A), et donc probablement en modulant la libération de neurotransmetteurs. Il semble ne pas avoir de renforcement de son activité avec l'augmentation de la fréquence de décharge neuronale.

Propriétés physicochimiques

C'est un acide faible parfaitement hydrosoluble au pH de l'organisme. Il n'est pratiquement pas lié aux protéines sériques.

Passage de la BHE et liaison au récepteur

Le passage du lévétiracétam au travers de la BHE est moyennement rapide avec un pic d'apparition décalé d'environ une heure par rapport au pic sanguin [25]. Il existe un faible transport actif en dehors de système nerveux par le système MDR1a.

Cinétique, métabolisme et interactions médicamenteuses

Sa pharmacocinétique est favorable [71–73]. Après administration orale, son absorption est rapide en une heure. La biodisponibilité est complète. Le volume de distribution est moyen (0,5–0,7 l/kg), la demi-vie varie de

six heures chez l'enfant de plus de quatre ans (clairance = 90 ml/kg par heure), à six à huit heures chez l'adulte jeune (clairance = 5,5 l/h) et à dix à 11 heures après 70 ans (clairance = 3 l/h). L'élimination se fait pour deux tiers directement dans les urines sous forme inchangée et pour un tiers après métabolisme. Le levetiracéam n'a aucune influence sur le cytochrome P450. L'insuffisance rénale impose une diminution des doses car la clairance est diminuée de 30% pour une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 70 ml/min et de 60% en dessous de 30 ml/kg. La clairance du levetiracéam est augmentée pendant la grossesse [74].

Effets secondaires

Les effets secondaires sont peu graves, et uniquement décrits lors d'une prise orale chronique. Il s'agit d'une légère sédation à forte dose, d'une irritabilité. Ces effets secondaires n'ont aucune importance dans le cadre de l'état de mal.

Posologie, mode d'administration

L'administration intraveineuse est très bien tolérée. Cette molécule présente l'avantage d'une bonne tolérance, même lorsqu'elle est perfusée à forte dose (2500 mg/24 h) [75].

Autres agents

Tout a été décrit. En particulier tous les agents de l'anesthésie ont été utilisés de façon anecdotique. En effet, ces molécules présentent des effets souvent proches des anticonvulsivants [75]. Les anesthésiques volatils en particulier l'isoflurane ont été parfois utilisés avec semble-t-il un certain succès. Cet agent a l'avantage de ne subir aucun métabolisme ce qui le rend sûr pour une administration au long cours. Ses effets cardiovasculaires importants en font cependant un agent difficile à manier. En revanche les nouveaux agents qui sont plus sûrs sur le plan cardiovasculaire peuvent s'avérer proconvulsivants aux concentrations expirées habituelles [76].

Les stratégies non médicamenteuses

Traitement neurochirurgical

La place du traitement neurochirurgical est bien établie dans la prise en charge des épilepsies partielles pharmacorésistantes. En revanche, elle ne l'est pas dans la prise en charge d'un état de mal réfractaire. Vingt-trois patients, ayant bénéficié d'une chirurgie compte tenu d'un état de mal réfractaire, ont été rapportés¹. Il s'agissait de patients présentant une épilepsie partielle, le plus souvent ancienne, associée à une lésion cérébrale souvent de type malformatif (dysplasie corticale focale). Une exploration peropératoire par électrocorticographie a souvent été réalisée avant l'acte

¹ Revue par Lhatoo et al., 2007, First London Colloquium on Status Epilepticus.

chirurgical, qui consistait le plus souvent en une léSIONECTOMIE.

Stimulation du nerf vague

La stimulation du nerf vague est potentiellement indiquée dans les épilepsies pharmacorésistantes et inopérables. De telles stimulations ont été réalisées dans de rares cas pour traiter des états de mal réfractaires [77].

Conflits d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Rogawski MA, Loscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:553–64.
- [2] Kwan P, Sills GJ, Brodie MJ. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacol Ther* 2001;90:21–34.
- [3] Farrant M, Nusser Z. Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABA_A receptors. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:215–29.
- [4] Rey E, Treluyer JM, Pons G. Pharmacokinetic optimization of benzodiazepine therapy for acute seizures. Focus on delivery routes. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:409–24.
- [5] Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Tonali PA, Ziemann U. Dissociated effects of diazepam and lorazepam on short-latency afferent inhibition. *J Physiol* 2005;15(569):315–23.
- [6] Moschitto LJ, Greenblatt DJ. Concentration-independent plasma protein binding of benzodiazepines. *J Pharm Pharmacol* 1983;35:179–80.
- [7] Jones DR, Hall SD, Jackson EK, Branch RA, Wilkinson GR. Brain uptake of benzodiazepines: effects of lipophilicity and plasma protein binding. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;245:816–22.
- [8] Arendt RM, Greenblatt DJ, deJong RH, Bonin JD, Abernethy DR, Ehrenberg BL, et al. In vitro correlates of benzodiazepine cerebrospinal fluid uptake, pharmacodynamic action and peripheral distribution. *J Pharmacol Exp Ther* 1983;227:98–106.
- [9] Greenblatt DJ, Arendt RM, Abernethy DR, Giles HG, Sellers EM, Shader RI. In vitro quantitation of benzodiazepine lipophilicity: relation to in vivo distribution. *Br J Anaesth* 1983;55:985–9.
- [10] Paulson OB, Györy A, Hertz MM. Blood-brain barrier transfer and cerebral uptake of antiepileptic drugs. *Clin Pharmacol Ther* 1982;32:466–77.
- [11] Fragen RJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam given via continuous intravenous infusion in intensive care units. *Clin Ther* 1997;19:405–19.
- [12] Laurijssens BE, Greenblatt DJ. Pharmacokinetic–pharmacodynamic relationships for benzodiazepines. *Clin Pharmacokinet* 1996;30:52–76.
- [13] Greenblatt DJ, von Moltke LL, Ehrenberg BL, Harmatz JS, Corbett KE, Wallace DW, et al. Kinetics and dynamics of lorazepam during and after continuous intravenous infusion. *Crit Care Med* 2000;28:2750–7.
- [14] Blin O, Simon N, Jouve E, Habib M, Gayraud D, Durand A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of sedative and amnesic effects of lorazepam in healthy volunteers. *Clin Neuropharmacol* 2001;24:71–81.
- [15] Swart EL, Zuideveld KP, de Jongh J, Danhof M, Thijs LG, Strack van Schijndel RM. Comparative population pharmacokinetics of lorazepam and midazolam during long-term continuous infusion in critically ill patients. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:135–45.
- [16] Elliott HW. Metabolism of lorazepam. *Br J Anaesth* 1976;48:1017–23.
- [17] Chung JY, Cho JY, Yu KS, Kim JR, Jung HR, Lim KS, et al. Effect of the UGT2B15 genotype on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions of intravenous lorazepam in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77:486–94.
- [18] Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003;2:473–81.
- [19] Mann MW, Pons G. Various pharmacogenetic aspects of antiepileptic drug therapy: a review. *CNS Drugs* 2007;21:143–64.
- [20] Perrucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2005;61:246–55.
- [21] De Weer P. Phenytoin: blockage of resting sodium channels. *Adv Neurol* 1980;27:353–61.
- [22] Ragsdale DS, McPhee JC, Scheuer T, Catterall WA. Common molecular determinants of local anesthetic, antiarrhythmic, and anticonvulsant block of voltage-gated Na⁺ channels. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:9270–5.
- [23] Bailey DN, Briggs JR. The binding of selected therapeutic drugs to human serum alpha-1 acid glycoprotein and to human serum albumin in vitro. *Ther Drug Monit* 2004;26:40–3.
- [24] Chen J, Ohnmacht C, Hage DS. Studies of phenytoin binding to human serum albumin by high-performance affinity chromatography. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2004;809:137–45.
- [25] Baltés S, Gastens AM, Fedrowitz M, Potschka H, Kaever V, Loscher W. Differences in the transport of the antiepileptic drugs phenytoin, levetiracetam and carbamazepine by human and mouse P-glycoprotein. *Neuropharmacology* 2007;52:333–46.
- [26] Loscher W, Potschka H. Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;301:7–14.
- [27] Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN, Squier MV, Thom M. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. *Brain* 2002;125:22–31.
- [28] Lai CM, Moore P, Quon CY. Binding of fosphenytoin, phosphate ester prodrug of phenytoin, to human serum proteins and competitive binding with carbamazepine, diazepam, phenobarbital, phenylbutazone, phenytoin, valproic acid or warfarin. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1995;88:51–62.
- [29] Fischer JH, Patel TV, Fischer PA. Fosphenytoin: clinical pharmacokinetics and comparative advantages in the acute treatment of seizures. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:33–58.
- [30] Aarons L, Ahmed IA, Deleu D. Estimation of population pharmacokinetic parameters of free-phenytoin in adult epileptic patients. *Arch Med Res* 2005;36:49–53. Erratum in: *Arch Med Res* 2005;36:186.
- [31] Ogutu BR, Newton CR, Muchohi SN, Otieno GO, Edwards G, Watkins WM, et al. Pharmacokinetics and clinical effects of phenytoin and fosphenytoin in children with severe malaria and status epilepticus. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:112–9.
- [32] Klotz U. The role of pharmacogenetics in the metabolism of antiepileptic drugs: pharmacokinetic and therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:271–9.
- [33] Kessel A, Musafia B, Ben-Tal N. Continuum solvent model studies of the interactions of an anticonvulsant drug with a lipid bilayer. *Biophys J* 2001;80:2536–45.
- [34] Cornford EM, Diep CP, Partridge WM. Blood-brain barrier transport of valproic acid. *J Neurochem* 1985;44:1541–50.
- [35] Baltés S, Fedrowitz M, Tortós CL, Potschka H, Löscher W. Valproic acid is not a substrate for P-glycoprotein or multidrug resistance proteins 1 and 2 in a number of in vitro and in vivo transport assays. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;320:331–43.
- [36] Zaccara G, Messori A, Moroni F. Clinical pharmacokinetics of valproic acid. *Clin Pharmacokinet* 1988;15:367–89.

- [37] Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002;16:695–714.
- [38] Blanco-Serrano B, Otero MJ, Santos-Buelga D, Garcia-Sanchez MJ, Serrano J, Dominguez-Gil A. Population estimation of valproic acid clearance in adult patients using routine clinical pharmacokinetic data. *Biopharm Drug Dispos* 1999;20:233–40.
- [39] Battino D, Estienne M, Avanzini G. Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in paediatric patients. Part I: phenobarbital, primidone, valproic acid, ethosuximide and mesuximide. *Clin Pharmacokinet* 1995;29:257–86.
- [40] Genton P, Semah F, Trinka E. Valproic acid in epilepsy: pregnancy-related issues. *Drug Saf* 2006;29:1–21.
- [41] Burch PG, Stanski DR. The role of metabolism and protein binding in thiopental anesthesia. *Anesthesiology* 1983;58:146–52.
- [42] Minto CF, Schnider TW, Gregg KM, Henthorn TK, Shafer SL. Using the time of maximum effect site concentration to combine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anesthesiology* 2003;99:324–33.
- [43] Potschka H, Fedrowitz M, Loscher W. P-Glycoprotein-mediated efflux of phenobarbital, lamotrigine, and felbamate at the blood-brain barrier: evidence from microdialysis experiments in rats. *Neurosci Lett* 2002;327:173–6.
- [44] Stanski DR, Mihm FG, Rosenthal MH, Kalman SM. Pharmacokinetics of high-dose thiopental used in cerebral resuscitation. *Anesthesiology* 1980;53:169–71.
- [45] Cordato DJ, Mather LE, Gross AS, Herkes GK. Pharmacokinetics of thiopental enantiomers during and following prolonged high-dose therapy. *Anesthesiology* 1999;91:1693–702.
- [46] Russo H, Bressolle F. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of thiopental. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:95–134.
- [47] Stanski DR, Maitre PO. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of thiopental: the effect of age revisited. *Anesthesiology* 1990;72:412–22.
- [48] Yukawa E, Higuchi S, Aoyama T. Phenobarbitone population pharmacokinetics from routine clinical data: role of patient characteristics for estimating dosing regimens. *J Pharm Pharmacol* 1992;44:755–60.
- [49] Anderson GD. Pharmacogenetics and enzyme induction/inhibition properties of antiepileptic drugs. *Neurology* 2004;63(10 Suppl 4):S3–8.
- [50] Goto S, Seo T, Murata T, Nakada N, Ueda N, Ishitsu T, et al. Population estimation of the effects of cytochrome P450 2C9 and 2C19 polymorphisms on phenobarbital clearance in Japanese. *Ther Drug Monit* 2007;29:118–21.
- [51] Eadie MJ. Therapeutic drug monitoring: antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52(Suppl 1):115–205.
- [52] Harden CL, Leppik I. Optimizing therapy of seizures in women who use oral contraceptives. *Neurology* 2006;67(12 Suppl 4):S56–8.
- [53] Trapani G, Altomare C, Liso G, Sanna E, Biggio G. Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships, and drug delivery. *Curr Med Chem* 2000;7:249–71.
- [54] Fiset P, Paus T, Daloz T, Plourde G, Meuret P, Bonhomme V, et al. Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans: a positron emission tomographic study. *J Neurosci* 1999;19:5506–13.
- [55] Mazoit JX, Samii K. Binding of propofol to blood components: implications for pharmacokinetics and for pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47: 35–42.
- [56] Munoz HR, Cortinez LI, Ibacache ME, Altermatt FR. Estimation of the plasma effect site equilibration rate constant (k_{e0}) of propofol in children using the time to peak effect: comparison with adults. *Anesthesiology* 2004;101:1269–74.
- [57] Dawidowicz AL, Kalitynski R, Fijalkowska A. Free and bound propofol concentrations in human cerebrospinal fluid. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:545–50.
- [58] Schuttler J, Ihmsen H. Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study. *Anesthesiology* 2000;92:727–38.
- [59] Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 1998;88:1170–82.
- [60] McKeage K, Perry CM. Propofol: a review of its use in intensive care sedation of adults. *CNS Drugs* 2003;17:235–72.
- [61] Knibbe CA, Zuideveld KP, DeJongh J, Kuks PF, Aarts LP, Danhof M. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of propofol for long-term sedation in critically ill patients: a comparison between propofol 6% and propofol 1%. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:670–84.
- [62] Hatch DJ. Propofol-infusion syndrome in children. *Lancet* 1999;353:1117–8.
- [63] Cremer OL, Moons KG, Bouman EA, Kruijswijk JE, de Smet AM, Kalkman CJ. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet* 2001;357:117–8.
- [64] Bodenham A, Culank LS, Park GR. Propofol infusion and green urine. *Lancet* 1987;2:740.
- [65] Shank RP, Dose DR, Streeter AJ, Bialer M. Plasma and whole blood pharmacokinetics of topiramate: the role of carbonic anhydrase. *Epilepsy Res* 2005;63:103–12.
- [66] Christensen J, Hojskov CS, Dam M, Poulsen JH. Plasma concentration of topiramate correlates with cerebrospinal fluid concentration. *Ther Drug Monit* 2001;23:529–35.
- [67] Battino D, Croci D, Rossini A, Messina S, Mamoli D, Perucca E. Topiramate pharmacokinetics in children and adults with epilepsy: a case-matched comparison based on therapeutic drug monitoring data. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:407–16.
- [68] Britzi M, Perucca E, Soback S, Levy RH, Fattore C, Crema F, et al. Pharmacokinetic and metabolic investigation of topiramate disposition in healthy subjects in the absence and in the presence of enzyme induction by carbamazepine. *Epilepsia* 2005;46:378–84.
- [69] Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:246–55.
- [70] Towne AR, Garnett LK, Waterhouse EJ, Morton LD, DeLorenzo RJ. The use of topiramate in refractory status epilepticus. *Neurology* 2003;60:332–4.
- [71] Ramael S, Daoust A, Otoul C, Toubianc N, Troenaru M, Lu ZS, et al. Levetiracetam intravenous infusion: a randomized, placebo-controlled safety and pharmacokinetic study. *Epilepsia* 2006;47:1128–35.
- [72] Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther* 2000;85:77–85.
- [73] Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:707–24.
- [74] Tomson T, Battino D. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs during pregnancy and the puerperium. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:209–19.
- [75] Lingamaneni R, Hemmings Jr HC. Differential interaction of anaesthetics and antiepileptic drugs with neuronal Na^+ channels, Ca^{2+} channels, and GABA_A receptors. *Br J Anaesth* 2003;90:199–211.
- [76] Jaaskelainen SK, Kaisti K, Suni L, Hinkka S, Scheinin H. Sevoflurane is epileptogenic in healthy subjects at surgical levels of anesthesia. *Neurology* 2003;61:1073–8.
- [77] Winston KR, Levisohn P, Miller BR, Freeman J. Vagal nerve stimulation for status epilepticus. *Pediatr Neurosurg* 2001;34:190–2.