

Suivi thérapeutique des patients sous antiépileptiques

Journal Club
9 mars 2012

Epilepsia, 49(7):1239–1276, 2008
doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x

SPECIAL REPORT

Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies

*Philip N. Patsalos, †David J. Berry, ‡Blaise F. D. Bourgeois, §James C. Cloyd, ¶Tracy A. Glauser, #Svein I. Johannessen, \$Ilo E. Leppik, **Torbjörn Tomson, and ††Emilio Perucca

*Institute of Neurology/The National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London and The Chalfont Centre for Epilepsy, Chalfont St Peter, United Kingdom; †Medical Toxicology Unit, Guys and St. Thomas' Hospital, London, United Kingdom; ‡Harvard Medical School, Children's Hospital Boston, Boston, Massachusetts, U.S.A.; §Center for Orphan Drug Research, College of Pharmacy, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, U.S.A.; ¶Children's Hospital Medical Center, Department of Neurology, Cincinnati, Ohio, U.S.A.; #The National Center for Epilepsy, Sandvika, Division of Clinical Neuroscience, Rikshospitalet University Hospital, Oslo, Norway; \$University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, U.S.A.; **Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; and ††Institute of Neurology, IRCCS C. Mondino Foundation and Clinical Pharmacology Unit, University of Pavia, Pavia, Italy

Plan

- 1. Introduction
 - Epilepsie
 - Antiépileptiques disponibles
 - Principe général du monitoring thérapeutique
- 2. Revue systématique des principaux AE
- 3. Dosage des formes libres
- 4. Conclusion

3

Plan

- **1. Introduction**
 - **Introduction**
 - Epilepsie
 - Antiépileptiques disponibles
 - Principe général du monitoring thérapeutique
- 2. Revue systématique des principaux AE
- 3. Dosage des formes libres
- 4. Conclusion

4

Revue Cochrane (2010)

- **But:** évaluer les effets du STP sur les conséquences du traitement AE
- **Critères de sélection:** essais contrôlés randomisés comparant les résultats d'une *monothérapie* AE, avec ou sans STP
- **Résultats:** 1 seule étude répond aux critères
 - 180 patients nouvellement diagnostiqués
 - Carbamazépine, phénytoïne, acide valproïque, phénobarbital, primidone

5

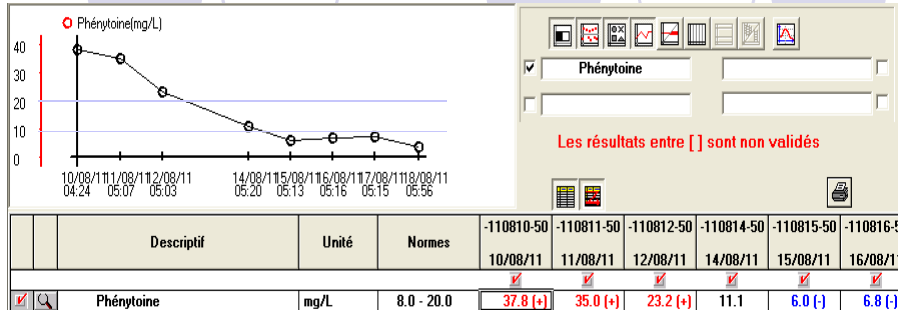
Résultats de la revue Cochrane

	Groupe contrôle	Groupe STP
Ajustement de la dose	Critères cliniques	Intervalle de référence
Absence de convulsions en 12 mois	61%	60%
Effets indésirables	47%	48%

- Peu de patients traités par phénytoïne
- N'exclut pas l'intérêt du STP lors de polythérapie ou dans certaines circonstances

6

Convulsions sur hyponatrémie et sevrage



- 08/08: EEG: « ... focalisation épileptogène très active...thérapeutique anti-comitiale est introduite: Diphantoïne »
- 10/08: « Mal épileptique sans convulsion cliniquement visibles hier => diphantoïne (surdosage ce jour), Alternance de phases de somnolence et d'agitation. Reste très confus, très dysarthrique malgré correction natrémique (134 ce jour <= 120 hier) »
- 11/8: « Patient à la commande aux ordres simples mais discours absent voir incompréhensible. Tjs surdosé en diphantoïne dc ea ce jour. »
- 15/8: « ...majoration de la dose de phénytoïne ce jour... »
- 17/8: « Arrêt Epanutin à envisager. Crises Epil dans le contexte de sevrage et d'hyponatrémie sévère. A priori, pas d'indication de poursuite d'un TT antiEpil sauf si EEG témoigne toujours d'activités irritatives. »

7

● Carbamazépine associée à lamotrigine

Analyse	Unité	Borne	20-120214-0102 20-120214-010201 Héparine gel	20-120127-0074 20-120127-007401 Héparine gel	20-120113-0097 Héparine gel	20-120104-0071
CAB	mg/L	4.0-12.0	14/02/12 06:00	27/01/12 06:00	13/01/12 06:00	04/01/12 06:00
LTI	mg/L	4.00-10.00	3.01	2.16	1.00	1.60

8

1.1. Généralités sur l'épilepsie



● Définitions:

- Épilepsie: survenue d'au moins une crise associée à une perturbation cérébrale persistante pouvant entraîner la survenue d'autres crises.
 - Idiopathique (6/10) VS symptomatique (4/10)
- Crise: manifestation clinique paroxystique motrice, sensitive, sensorielle ou psychique, accompagnée ou non d'une perte de connaissance, et liée à une décharge électrique anormale, excessive et hyper synchrone d'une population plus ou moins étendue de neurones du cortex cérébral.
 - Généralisée (1/3) VS partielle ou focale (2/3)
 - Intensité et fréquence variable

9

● Quelques chiffres (OMS)

- 50 millions de personnes dans le monde
- 90% en pays en développement
- 70.000 belges
- Surtout < 4 ans et > 65 ans
- Augmente de 2 à 3 fois le risque de décès
- Monothérapie efficace dans 70% des cas
- Polythérapie: 30% des cas
- ➡ Réfractaire: 30% des cas
- Traitement neurochirurgical

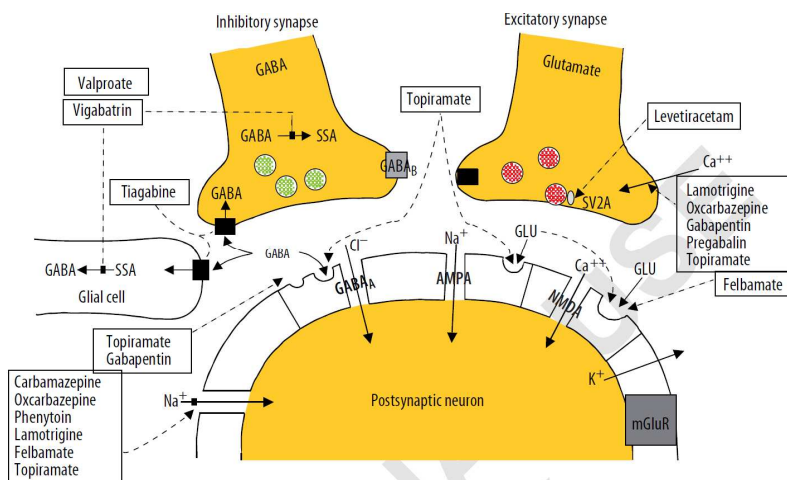
10

1.2. Médicaments disponibles: Classification du CBIP VS chronologique

- **Antiépileptiques à spectre large:**
 - Acide valproïque
 - Lamotrigine
 - Lévétiracétam
 - Topiramate
 - **Antiépileptiques à spectre plus étroit:**
 - Carbamazépine et oxcarbazépine
 - Gabapentine et prégabaline
 - (Phénéturide)
 - Phénobarbital et primidone
 - Phénytoïne
 - Tiagabine
 - Lacosamide
 - **Autres antiépileptiques:**
 - Éthosuximide
 - (Felbamate)
 - (Vigabatrine)
 - (Stiripentol)
 - Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique
 - Certaines benzodiazépines
- **Première génération**
 - **Deuxième génération**
 - **Troisième génération**

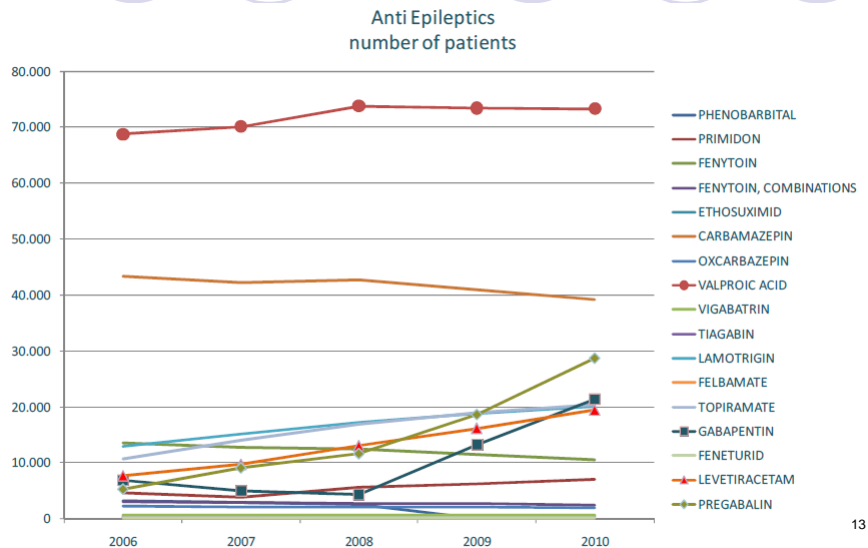
11

● 3 mécanismes d'action:



12

Évolution du nombre de patients traités par AE dans les officines publiques (INAMI)



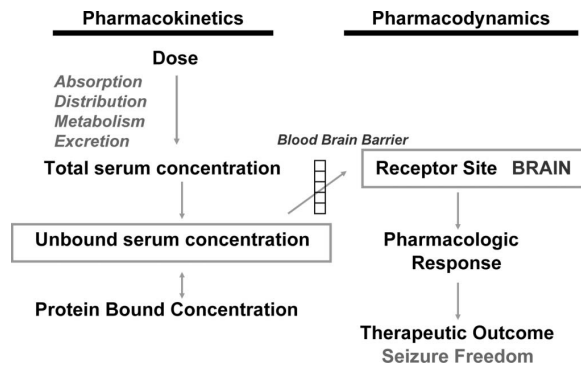
Au CHU: nombre de demandes en 2011

- Carbamazépine: 349
- Acide valproïque: 2828 vs 8558 tacrolimus
- Phénytoïne: 624
- Phénobarbital: 379
- Lamotrigine: 363
- Total: 8.76% du nombre total d'analyses...
- Envois extérieurs:
 - Lévétiracétam: 55
 - Oxcarbazépine: 17

14

1.3. Suivi thérapeutique pharmacologique

- But: ↑ efficacité, ↓ manifestations indésirables
- Postulat: relation taux sanguin/effet > dose/effet



- Action réversible? Métabolites?

15

● Justificatifs du STP des antiépileptiques

- Variabilité intra- et interindividuelle importante de la pharmacocinétique
 - Caractère discontinu et différé du symptôme cible
 - ➡ Réponse pharmacologique difficile à quantifier
 - Compliance
 - Toxicité difficile à évaluer cliniquement (signes neuro)
 - Index thérapeutique étroit
 - Pharmacocinétique non linéaire
- **Intervalle de référence ≠ thérapeutique**
- ➡ Concentration thérapeutique individuelle

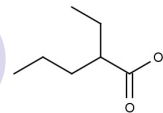
16

Plan

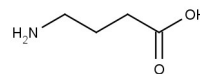
- 1. Introduction
 - Epilepsie
 - Antiépileptiques disponibles
 - Principe général du monitoring thérapeutique
- **2. Revue systématique des principaux AE (14)**
- 3. Dosage des formes libres
- 4. Conclusion

17

2.1. L'acide valproïque



- Mécanisme d'action: blocage de canaux sodiques, inhibition GABA transaminase
- Pharmacocinétique:

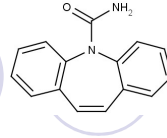


Absorption	T _{1/2}	Liaison aux protéines	Métabolisme hépatique	Excrétion urinaire
90-100%	11-20h	90%	Oxydation, glucuronidation	7% inchangé

- Intérêt du STP: fréquence déterminée par l'état clinique
 - Liaison aux protéines: variabilité individuelle, dose-dépendante
 - Interactions médicamenteuses influençant le métabolisme
 - = Inhibiteur enzymatique
- Dosage: Architect°
- Intervalle de référence: 50-100 mg/L (125mg/L: absences atypiques...)

18

2.2. La carbamazépine



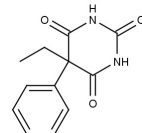
- Mécanisme d'action: blocage de canaux sodiques
- Pharmacocinétique:

Absorption	T _{1/2}	Liaison aux protéines	Métabolisme hépatique	Excrétion urinaire
Lente et irrégulière (75-85%)	15h	80%	Intense (epoxyde)	<2% inchangé

- Intérêt du STP:
 - = Inducteur enzymatique: autoinduction
 - Variabilité intra et interindividuelle + interactions médicamenteuses influençant le métabolisme
 - Métabolite à effet thérapeutique/toxique
- Dosage: Architect°
- Intervalle de référence: 4-12 mg/L

19

2.3. Le phénobarbital



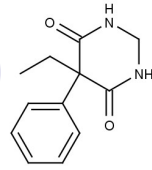
- Mécanisme d'action: prolongation de l'ouverture de canaux chlorure
- Pharmacocinétique:

Absorption	T _{1/2}	Liaison aux protéines	Métabolisme hépatique	Excrétion urinaire
70-90%	50-150h	50%	Oxydation et glycosilation	25% inchangés

- Intérêt du STP:
 - Demi-vie fortement influencée par l'âge
 - Tolérance aux effets sédatifs ⇒ avec le temps, les limites peuvent augmenter
 - Prélèvement à n'importe quel moment
 - = Inducteur enzymatique
- Dosage: Architect°
- Intervalle de référence: 15-40 mg/L

20

(2.4. La primidone)



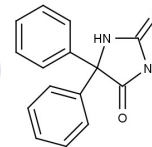
- Mécanisme d'action: cf phénobarbital
- Pharmacocinétique:

Absorption	T _{1/2}	Liaison aux protéines	Métabolisme hépatique	Excrétion urinaire
100%	5-16h	<20%	2 métabolites actifs	< 15-65 % inchangés

- Intérêt du STP:
 - = Inducteur enzymatique
 - Grande variabilité individuelle
- Dosage: phénobarbital
- Intervalle de référence: 8-12 mg/L

21

2.5. La phénytoïne



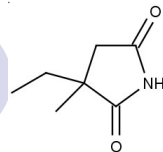
- Mécanisme d'action: blocage de canaux sodiques
- Pharmacocinétique:

Absorption	T _{1/2}	Liaison aux protéines	Métabolisme hépatique	Excrétion urinaire
90-100%	12-36h	90%	Intense mais saturable!	<5% inchangés

- Intérêt du STP:
 - Cinétique non linéaire: la fraction métabolisée diminue quand la dose augmente (génétiquement déterminé)
 - = Inducteur enzymatique
- Dosage: Architect°
- Intervalle de référence: 10-20 mg/L

22

(2.6. L'éthosuximide)



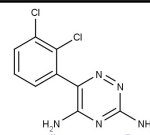
- Mécanisme d'action: blocage de canaux calciques
- Pharmacocinétique:

Absorption	T _{1/2}	Liaison aux protéines	Métabolisme hépatique	Excrétion urinaire
90-95%	30-60h	0%	3 métabolites inactifs	20% inchangés

- Intérêt du STP: faible
 - Influence faible des inducteurs et inhibiteurs enzymatiques
- Dosage: possible en immuno, HPLC-UV
- Intervalle de référence: 40-100 mg/L

23

2.7. La lamotrigine



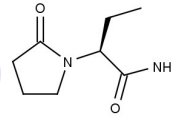
- Mécanisme d'action: blocage de canaux sodiques, inhibition libération de glutamate
- Pharmacocinétique:

Absorption	T _{1/2}	Liaison aux protéines	Métabolisme hépatique	Excrétion urinaire
98%	15-35h	55%	Glucuronidation Autoinduction	< 2% inchangés

- Intérêt du STP: grand
 - Interactions médicamenteuses influençant le métabolisme (éthinyloestradiol ↓ la Cp 40-65%, déinduction rapide ⇒ double pendant la semaine sans pilule)
 - Variabilité individuelle de la pharmacocinétique ⇒ individualisation (âge)
 - Grossesse: clairance peut ↑ de 300%, normalisation à l'accouchement
- Dosage: HPLC-DAD
- Intervalle de référence: 2,5-15 mg/L

24

2.8. Le lévétiracétam



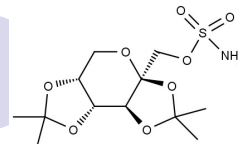
- Mécanisme d'action: liaison à une protéine impliquée dans l'exocytose du glutamate (SV2A)
- Pharmacocinétique:

Absorption	T _{1/2}	Liaison aux protéines	Métabolisme	Excrétion urinaire
100%	6-8h	< 10%	Hydrolyse sanguine	66% inchangés

- Intérêt du STP:
 - Grossesse: [] ↓ de 60%
 - Pas d'interactions (pas de métabolisme oxydatif, pas de liaison)
 - Préanalytique: T_{1/2} court + séparer le sang du sérum rapidement
- Dosage: en cours par HPLC-DAD
- Intervalle de référence: 10-37 mg/L ?

25

2.9. Le topiramate



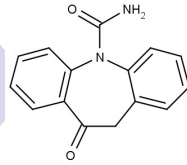
- Mécanisme d'action: potentialisation du GABA, inhibition du glutamate, blocage de canaux Ca
- Pharmacocinétique:

Absorption	T _{1/2}	Liaison aux protéines	Métabolisme hépatique	Excrétion urinaire
81-95%	20-30h	15% (liaison aux g.r.)	20-50%	50-80% inchangé

- Intérêt du STP: limité
 - Relation linéaire entre la dose et Cp
 - Large intervalle de C associé à réponse clinique
 - Inducteur faible
- Dosage: possible en GC ou LC-MS, immuno
- Intervalle de référence: 5-20 mg/l

26

2.10. L'oxcarbazépine



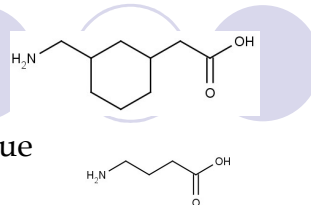
- Mécanisme d'action: blocage de canaux ioniques
- Pharmacocinétique:

Absorption	T _{1/2} (DMH)	Liaison aux protéines (DMH)	Métabolisme	Excrétion urinaire
Presque totale	8-10h	40%	Réduction présystémique, métabolite actif	30% inchangés

- Intérêt du STP: DMH
 - = Inducteur/inhibiteur enzymatique (!contraceptifs)
 - Moins d'interactions médicamenteuses influençant le métabolisme
 - Grossesse: ↓ 50%
- Dosage: en cours par HPLC-DAD
- Intervalle de référence: DMH: 3-35 mg/L

27

2.11. La gabapentine



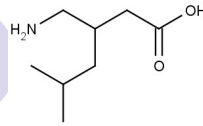
- Mécanisme d'action: ↓ influx calcique
- Pharmacocinétique:

Absorption	T _{1/2}	Liaison aux protéines	Métabolisme hépatique	Excrétion urinaire
60% Saturable	5-7h	0%	/	Totale

- Intérêt du STP: très limité
 - Absorption limitée → !changement de dosage
 - Dysfonction rénale (personnes âgées)
 - Temps de prélèvement!
- Dosage: possible par LC ou GC-MS
- Intervalle de référence: 12-20 mg/l

28

2.12. La prégabaline



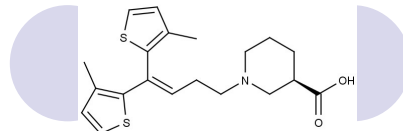
- Mécanisme d'action: ↓ influx calcique (plus puissant)
- Pharmacocinétique:

Absorption	T _{1/2}	Liaison aux protéines	Métabolisme Hépatique	Excrétion urinaire
>90% (non saturable)	5-7h	0%	/	Totale

- Intérêt du STP: très limité
 - Dysfonction rénale (personnes âgées)
 - Temps de prélèvement!
- Dosage: possible par LC ou GC-MS
- Intervalle de référence: 3-8 mg/l

29

2.13. La tiagabine



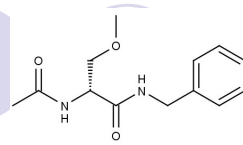
- Mécanisme d'action: inhibition de la recapture du GABA
- Pharmacocinétique:

Absorption	T _{1/2}	Liaison aux protéines	Métabolisme hépatique	Excrétion
90-95%	4-13 h	<u>96%</u>	Intense	63% dans les fèces

- Intérêt du STP:
 - Grande variabilité
 - Interactions médicamenteuses influençant le métabolisme
- Dosage: possible par GC-MS, LC-UV, LC-MS
- Intervalle de référence: 10-100 **µg/l**

30

2.14. Le lacosamide



- Mécanisme d'action: inactivation lente de canaux sodiques
- Pharmacocinétique:

Absorption	T _{1/2}	Liaison aux protéines	Métabolisme hépatique	Excrétion urinaire
100%	13h	< 15%	O-desmethyl	40% inchangés

- Intérêt du STP: limité
 - Pharmacocinétique prévisible
 - Pas d'interaction pharmacocinétique significative avec autres AE
- Dosage: possible par LC-UV ou LC-MS
- Intervalle de référence: ?

31

Plan

- 1. Introduction
 - Epilepsie
 - Antiépileptiques disponibles
 - Principe général du monitoring thérapeutique
- 2. Revue systématique des principaux AE
- **3. Dosage des formes libres**
- 4. Conclusion

32



Available online at www.sciencedirect.com



Clinica Chimica Acta 377 (2007) 1–13



www.elsevier.com/locate/clinchim

Invited critical review

Usefulness of monitoring free (unbound) concentrations of therapeutic drugs in patient management

Amitava Dasgupta *

Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Texas–Houston Medical School, 6431 Fannin, MSB 2.292, Houston, TX 77030, United States

Received 8 March 2006; received in revised form 11 August 2006; accepted 24 August 2006

Available online 5 October 2006

33

Médicaments fortement liés

- Médicaments acides → Albumine
- Médicaments basiques → α_1 -glycoprotéine
- Liaison >80% → variation de la quantité de protéine modifie la concentration de forme libre
- AE candidats:

Antiépileptique	Liaison	Technique de dosage
Acide valproïque	90-95	Immuno
Phénytoïne	90	Immuno
Carbamazépine	80	Immuno
Tiagabine	96	/

34

Quand doser les formes libres

- Insuffisance rénale:
 - Hypoalbuminémie
 - Composés urémiques \Rightarrow déplacement
 - Triplement des formes libres
- Pathologies hépatiques:
 - Hypoalbuminémie
 - \downarrow Clairance hépatique
- Hypoalbuminémie:
 - Brûlés, âgés, grossesse (libre \downarrow moins que totale), SIDA (10 médicaments/j \Rightarrow interactions!)
- Interaction médicamenteuse suspectée:
 - Autres AE, AINS

35

Comment doser les formes libres

- Techniques
 - Ultrafiltration
 - Immunoessais
 - LC-MS
 - Equations (phénytoïne): éviter
- Matrices alternatives
 - Salive: médicaments non ionisés au pH salivaire: phénytoïne, carbamazépine, lamotrigine, éthosuximide
 - Larmes?: acide valproïque



36



Plan

- 1. Introduction
 - Epilepsie
 - Antiépileptiques disponibles
 - Principe général du monitoring thérapeutique
- 2. Revue systématique des principaux AE
- 3. Dosage des formes libres
- 4. Conclusion

37



Quand contrôler les concentrations

- Initiation du traitement:
 - Nombreux antiépileptiques nécessitent une augmentation progressive de la dose pour ↓ la toxicité
 - Pour établir la [] individuelle de référence
- Crise incontrôlée/toxicité suspectée:
 - <CIR: non compliance, modification de cinétique
 - Confirmer l'origine des symptômes (! Valeurs basses)
 - Phénytoïne
 - Polythérapie

38



- **Enfants:**

- Doses nécessaires sont moins prévisibles
- Particulièrement complexe en période néonatale (pharmacocinétique change avant d'avoir atteint le steady-state)
- Valeurs de référence?
- Interactions d'étendue différente?
- Types d'épilepsie
- Effets indésirables à long terme sur le cerveau immature: seuil?

39



- **Grossesse** ⇒ concentration la plus basse efficace

- [] ↓ et retourne aux valeurs initiales 1 ou 2 mois après le terme
 - ↓ de liaison et ↑ métabolisme et élimination
 - Variation en fonction des individus

- **Personnes âgées:**

- Compliance suboptimale
- Altérations pharmacocinétiques et dynamiques
 - Variations intra- et interindividuelles
- Polythérapie

40



- Modification de formulation – génériques
 - Posologie
 - Libération prolongée
- Pathologie concomitantes:
 - Insuffisance rénale, hépatique, infections...
 - ➡ liaison, métabolisme, élimination, comédications
- Ajout ou suppression d'un médicament associé
 - Interaction les plus importantes: induction ou inhibition enzymatique (AE et thérapeutiques associées)

41



*« The ultimate clinical guide is not
to treat the patient just as a
number »*

42