

# 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

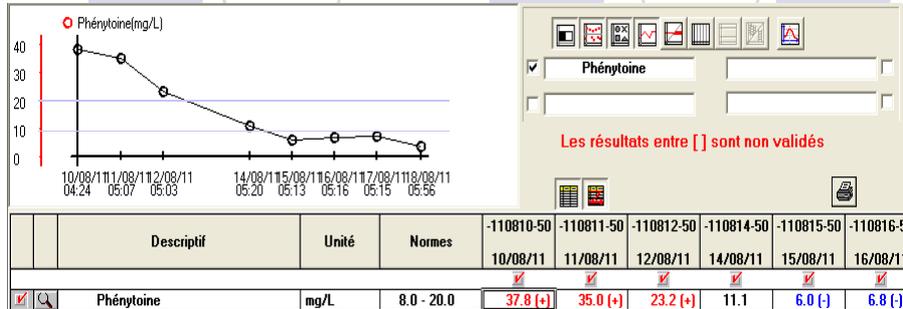
## Résultats de la revue Cochrane

	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			6.7	4.5
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

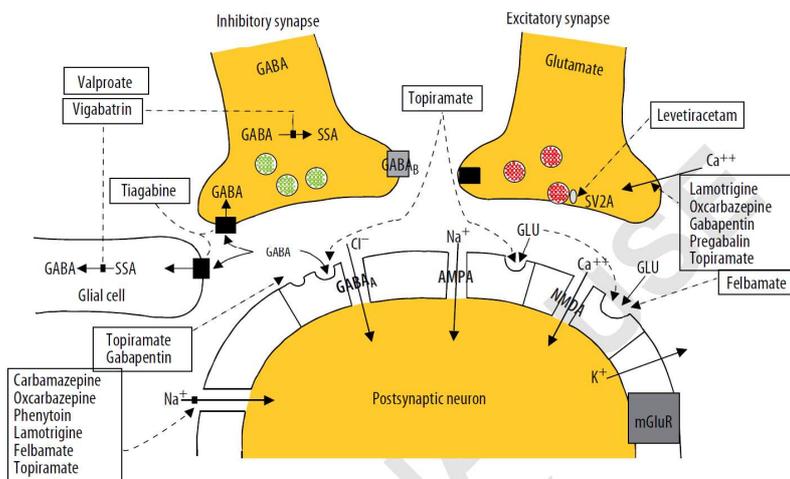
10

## 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**

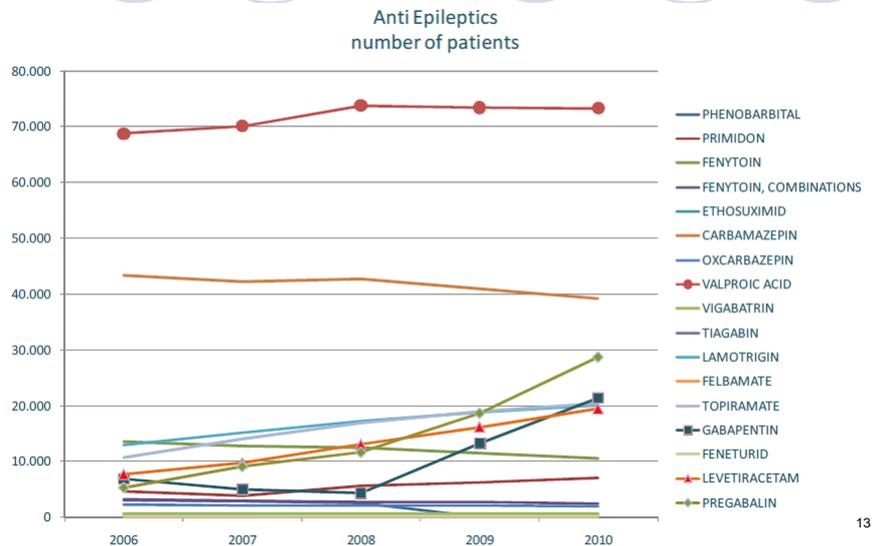
11

### ● 3 mécanismes d'action:



12

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



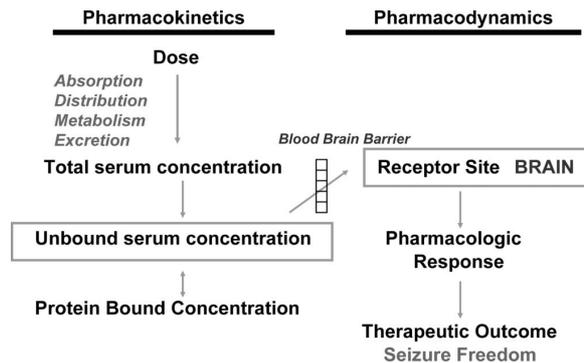
## Au CHU: nombre de demandes en 2011

- 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

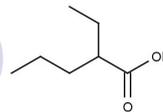
16

## Plan

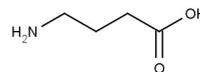
- 1. Introduction
  - Epilepsie
  - Antiépileptiques disponibles
  - Principe général du monitoring thérapeutique
- **2. Revue systématique des principaux AE (14)**
- 3. Dosage des formes libres
- 4. Conclusion

17

## 2.1. L'acide valproïque



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

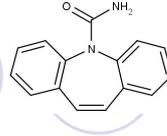


Absorption	T <sub>1/2</sub>	Liaison aux protéines	Métabolisme hépatique	Excrétion urinaire
90-100%	11-20h	90%	Oxydation, glucuronidation	7% inchangé

- 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



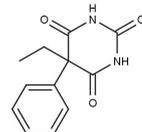
- Mécanisme d'action: blocage de canaux sodiques
- Pharmacocinétique:

Absorption	T <sub>1/2</sub>	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



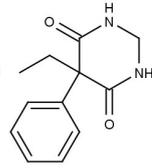
- Mécanisme d'action: prolongation de l'ouverture de canaux chlorure
- Pharmacocinétique:

Absorption	T <sub>1/2</sub>	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)



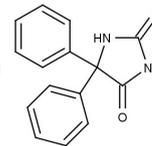
- Mécanisme d'action: cf phénobarbital
- Pharmacocinétique:

Absorption	T <sub>1/2</sub>	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



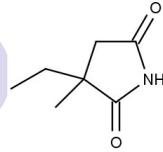
- Mécanisme d'action: blocage de canaux sodiques
- Pharmacocinétique:

Absorption	T <sub>1/2</sub>	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)



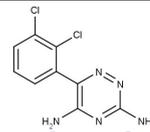
- Mécanisme d'action: blocage de canaux calciques
- Pharmacocinétique:

Absorption	T <sub>1/2</sub>	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



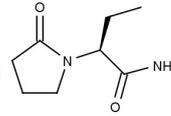
- Mécanisme d'action: blocage de canaux sodiques, inhibition libération de glutamate
- Pharmacocinétique:

Absorption	T <sub>1/2</sub>	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



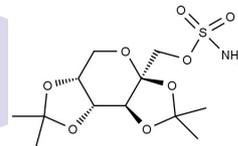
- Mécanisme d'action: liaison à une protéine impliquée dans l'exocytose du glutamate (SV2A)
- Pharmacocinétique:

Absorption	T <sub>1/2</sub>	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<sub>1/2</sub> 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



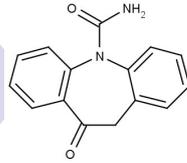
- Mécanisme d'action: potentialisation du GABA, inhibition du glutamate, blocage de canaux Ca
- Pharmacocinétique:

Absorption	T <sub>1/2</sub>	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



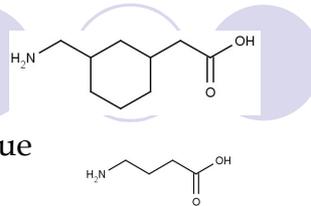
- Mécanisme d'action: blocage de canaux ioniques
- Pharmacocinétique:

Absorption	T <sub>1/2</sub> (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



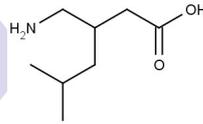
- Mécanisme d'action: ↓ influx calcique
- Pharmacocinétique:

Absorption	T <sub>1/2</sub>	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



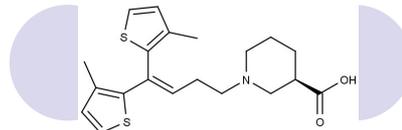
- Mécanisme d'action: ↓ influx calcique (plus puissant)
- Pharmacocinétique:

Absorption	T <sub>1/2</sub>	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



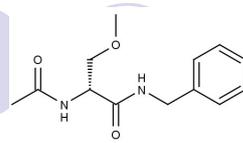
- Mécanisme d'action: inhibition de la recapture du GABA
- Pharmacocinétique:

Absorption	T <sub>1/2</sub>	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 <sub>1/2</sub>	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](http://www.sciencedirect.com)



Clinica Chimica Acta 377 (2007) 1–13



[www.elsevier.com/locate/clinchim](http://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 →  $\alpha_1$ -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