

Giovanni Battista Foletti¹ et Nicolas Schaad²

¹Institution de Lavigny

²Pharmacie Interhospitalière de la Côte, Morges

Résumé

Cette revue s'adresse aux cliniciens qui utilisent en pratique quotidienne les médicaments antiépileptiques les plus fréquemment prescrits en Suisse en 2008.

Elle traite de l'usage du laboratoire de chimie clinique et d'hématologie lors de la prescription et du suivi des traitements.

« Primum non nocere » sera la devise. Dans cette optique, le suivi clinique peut avoir une confirmation par des données de laboratoire. Ces paramètres sont importants pour certaines populations à risque : les patients avec déficit cognitif ou handicap mental, les patients présentant une fonction rénale ou hépatique altérée, les personnes âgées, ceux traités par polythérapie, les femmes enceintes, ainsi que les personnes dont l'histoire familiale et personnelle comporte des réactions d'hypersensibilité.

La pharmacothérapie des épilepsies suit une approche prédictive basée sur les données électrocliniques : le dosage plasmatique des médicaments a été et reste un outil précieux s'il est utilisé en suivant quelques recommandations rappelées ici.

Epileptologie 2008; 25: 110 – 117

Mots clés : médicaments antiépileptiques, laboratoire, effets indésirables

Antiepileptische Pharmakotherapie und Labormonitoring

Dieser Überblick richtet sich an Kliniker, die in ihrem Alltag die am häufigsten benutzten Antiepileptika einsetzen. Es wird auch auf die Bedeutung von Laboruntersuchungen (klinische Chemie und Hämatologie) inkl. der Bestimmung der Serumkonzentration (Blutspiegel) zu Beginn und im Verlauf einer Behandlung mit Antiepileptika eingegangen. „Primum non nocere“ ist unser Leitspruch. Dies bedeutet, dass die klinische Betreuung des Patienten durch einige Labordaten unterstützt werden kann. Diese Labordaten sind insbesondere zur Einschätzung von Risikopopulationen wichtig: Patienten mit neuropsychologischen Problemen oder einer Lernstörung, Patienten mit hepatischer oder renaler Störung, ältere Patienten unter Kombinationstherapien, schwangere Frauen und Patienten mit einer persönlichen oder Familienanamnese hinsichtlich Hypersensibilitätsreaktionen auf Medikamente. Die Pharmakothe-

rapie von Epilepsien ist ein komplexer prädiktiver Prozess, der sich auf elektroklinischen Daten gründet: Die Serumspiegel von Antiepileptika sind nach wie vor ein wertvolles Instrument, wenn einige spezielle Empfehlungen berücksichtigt werden.

Schlüsselwörter: Antiepileptika, Labormonitoring, Nebenwirkungen

Laboratory Monitoring and Antiepileptic Drugs (AED)

This review is intended for clinicians who use, during their daily practice, the most frequently prescribed antiepileptic medicines in Switzerland during the year 2008.

The review also treats of the use of blood chemistry, haematology and blood levels of AED at the time of prescription and follow up treatments.

"Primum non nocere" will be the motto. Thus, the clinical follow up can be confirmed by some laboratory data. These parameters are important concerning risk populations: patients with neuropsychological problems or a mental handicap, patients presenting a hepatic or renal impairment, elderly persons under polytherapy, pregnant women as well as patients having a family or personal history of hypersensitivity reactions.

The pharmacological treatment of epilepsies is a complex predictive process based on electro clinical data: serum monitoring of AED was and still continues to be a precious tool if used according to specific recommendations.

Key words Antiepileptic drugs, side effects, therapeutic drug monitoring

1. Introduction

“Primum non nocere” a été et reste la maxime fondamentale pour tout thérapeute. Elle est d'autant plus importante que les épilepsies sont des affections fréquentes et qu'un traitement antiépileptique est habituellement prescrit à très long terme.

Les médicaments antiépileptiques (MAE) actuellement utilisés sont en général bien tolérés, les effets indésirables sont rares. Chez un adulte en bonne santé, dont l'épilepsie est bien contrôlée, il n'y a généralement pas lieu de prévoir des examens systématiques de labo-

ratoire. Quelques médicaments font exception à cette règle et seront mentionnés plus bas.

Lors de la mise en route et du suivi et la conduite d'un traitement antiépileptique, « science inexacte » par excellence [1], le clinicien se doit de diminuer les incertitudes liées au pronostic et à l'utilisation des MAE en se basant avant tout sur l'approche clinique et neurophysiologique. Dans ce but, il est aussi aidé par des données de laboratoire destinées à diminuer les risques inhérents au traitement lui-même et à prévoir l'efficacité de la substance [2].

En épileptologie, traiter signifie prévoir, prévenir : c'est à ce niveau aussi qu'interviennent les données du laboratoire qui permettent de rassurer ou d'alarmer le médecin et par conséquent son malade sur la présence d'éventuels effets adverses peu ou non évidents cliniquement. Dans des populations particulières, les paramètres sont d'une utilité majeure. Chez les patients souffrant de handicap mental, qui ne peuvent ni communiquer ni indiquer au clinicien la présence de symptômes alarmants, les résultats de chimie clinique et d'hématologie ont toute leur importance.

Rappelons aussi que des médicaments modernes, qui n'avaient pas suscité d'inquiétudes lors des évaluations précliniques et cliniques avant leur mise sur le marché, ont été responsables d'effets indésirables parfois mortels une fois commercialisés : l'exemple du felbamate (FBM) ne doit pas être oublié.

Dans ce bref article, nous nous focaliserons sur les MAE les plus utilisés actuellement en Suisse. Nous n'aborderons pas l'utilisation de ces médicaments dans le cadre de l'état de mal. Une revue complète est prévue à ce propos pour 2009. Les mesures à prendre en cas de porphyrie ne sont pas évoquées, de même que les précautions à prendre lors d'insuffisance rénale ou hépatique [3].

2. Laboratoire et organes « cibles » de la toxicité des MAE

Les cibles visées par les MAE sont localisées dans le système nerveux. C'est également à ce niveau qu'on pourra mettre en évidence les effets secondaires qui sont en relation avec leurs mécanismes d'action. En présence d'une atteinte aiguë, au niveau hématologique hépatique ou rénal, il conviendra de rester critique vis-à-vis d'une éventuelle implication médicamenteuse. Le laboratoire sera utile pour décrire le devenir des MAE du point de vue pharmacocinétique. On considère généralement que le taux plasmatique reflète la quantité de substance active au niveau du système nerveux central. Une discussion sur ce thème dépasse le contexte de cette revue [4, 5].

Les données de laboratoire peuvent très rarement refléter une toxicité directe des MAE sur le système nerveux. Il s'agit de réactions particulières comme par exemple une méningite aseptique montrant, au niveau

Molécules	Abréviation	
Phénobarbital	Pb	R.H. : Réaction d'hypersensibilité
Phénytoïne	PHT	MAE : Médicament antiépileptique.
Ethosuximide	ESM	MAE Prg (première génération)
Carbamazépine	CBZ	MAE Dmg (deuxième génération)
Valproate	VPA	
Vigabatrin	VGB	ALAT : Alanine aminotransférase
Felbamate	FBM	ASAT : Aspartate aminotransférase
Gabapentin	GBP	GGT : Gamma-glutamyltransférase
Lamotrigine	LTG	
Tiagabine	TGB	S.H. : Status hématologique
Topiramate	TPM	R.L. : Répartition des leucocytes
Oxcarbazépine	OXC	T.P. : Temps de thromboplastine
Levetiracetam	LEV	
Prégabaline	PGN	
Zonisamide	ZNS	

du liquide céphalorachidien, une pléocytose et une augmentation des protéines en l'absence de germes pathogènes. Ces réactions rares et redoutables peuvent être catégorisées dans les réactions d'hypersensibilité (R.H.) (voir plus loin). En présence d'un tableau clinique évoquant une R.H., le rôle causal des MAE doit être suspecté à côté d'autres causes potentielles, à caractère génétique, ou exogènes telles que d'autres médicaments, ou toxiques (par exemple l'alcool).

Les effets secondaires et la toxicité des MAE en dehors du système nerveux central

Foie

Une hépatopathie induite par une médication antiépileptique est relativement rare ; toutefois l'incidence des hépatopathies serait en général sous-estimée. Selon un travail récent portant sur l'ensemble des médicaments couramment utilisés dans une population générale, l'incidence des « hépatopathies médicamenteuses » serait seize fois plus élevée que l'incidence calculée sur la base des annonces spontanées [6]. Certaines hépatopathies aiguës doivent être classées dans le cadre général des R.H. La période « à risque » se situe

alors entre le 5^{ème} et le 90^{ème} jour après l'introduction du médicament [7]. D'autres atteintes sont d'une autre nature et n'ont pas les caractéristiques aiguës d'une R.H. Parfois, la clinique est évocatrice; d'autre fois, elle ne l'est pas. Pour certaines populations « à risque » (handicap mental), nous proposons un monitoring des ALAT, ASAT et GGT avant l'introduction du médicament, puis un mois et 6 mois plus tard. Ceci est particulièrement important lorsqu'on introduit certaines substances comme le FBM et le VPA [8]. Des hépatopathies foudroyantes sont décrites avec le VPA avant l'âge de 2 ans. Dans ces situations, des mesures préalables des ASAT, ALAT et GGT sont à prévoir.

Des travaux déjà anciens, mais restant toujours d'actualité, ont montré, lors de l'utilisation chronique de médicaments de la première génération (MAE Prg) tels que CBZ, PHT, Pb, une augmentation significative de la phosphatase alcaline, des GGT jusqu'au double des normes habituelles et de minimes modifications des ALAT. Ces altérations sont présentes chez 5 à 10% des personnes traitées. Ces modifications n'ont pas d'importance clinique. Elles n'indiquent pas une réelle hépatotoxicité. Elles reflèteraient une induction enzymatique [9, 10, 11].

La question d'une éventuelle hépatotoxicité chronique liée aux MAE a été posée. Bien qu'aucune réponse définitive n'ait pu être donnée, il apparaît que ces lésions rarissimes sont aussi liées à d'autres agressions exogènes, comme par exemple l'alcool éthylique.

Bien qu'une hépatopathie soit en relation avec le métabolisme hépatique des MAE, des lésions hépatiques sont aussi très rarement décrites lors d'utilisation de médicaments non métabolisés (exemple GBP et LVT) [12, 13]. Dans ce cas, le rôle causal du MAE doit être soigneusement évalué, et semble peu probable pour LVT. Certaines substances comme la GVG [14] induisent tant « *in vivo* » qu'« *in vitro* » une nette diminution des ALAT sans qu'une signification clinique de cette trouvaille ait pu être déterminée.

Hématologie

Des études prospectives sur les MAE Prg ont été menées dans les années 80 afin de mettre en évidence une éventuelle toxicité hématologique ou hépatique. Ces travaux n'avaient pas mis en évidence des modifications de laboratoire significatives. Ceci a mené à l'abandon des contrôles de routine chez des patients sans comorbidité [10, 11, 15].

Les anémies aplastiques, en dehors d'une R.H. sont rarissimes (1 cas létal annoncé pour 500'000 prescriptions pour la CBZ), mais redoutables. Elles sont décrites avec les MAE Prg (CBZ, PHT, VPA) et MAE Dmg (LTG, ZNS, FBM). Une relation de cause à effet entre MAE et anémie aplastique est le plus souvent évaluée comme possible, et plus rarement comme probable. Un travail récent [16] confirme ce risque. Parmi les substances de la

nouvelle génération, le FBM est certainement le médicament le plus dangereux (voir note à propos de cette substance) [17]. Pour les médicaments tels que CBZ, VPA, PHT, il y a lieu de prévoir une F.S.C. avant le début du traitement et un contrôle à un mois : ceci est important surtout chez certaines populations à risque.

La CBZ et le PHT sont connus pour être responsables de leucopénie « relative » [15]. Celle-ci est décrite dans 10 à 12% des cas lors de l'utilisation chronique de CBZ. Cet effet serait dose dépendant. La numération des leucocytes ne descend pratiquement jamais en dessous de 2×10^9 par L. Cet effet, dont la cause est inconnue, n'a pas de conséquences cliniques à long terme et ne représente pas un risque d'anémie aplastique. Le VPA occasionne une diminution des thrombocytes, rarement symptomatique (voir commentaire à propos de cette substance).

Pancréas

Le VPA peut provoquer une augmentation modérée et transitoire des amylases pancréatiques. Cette hausse est décrite chez un quart des patients lors de l'introduction du médicament, mais n'a pas de conséquence clinique [18]. Nous suggérons la détermination des « amylases pancréatiques spécifiques » avant l'introduction du médicament et dans les trois mois après. La relation de cause à effet entre VPA et une éventuelle pancréatite aiguë est discutée [18].

Rein

Le ZNS peut provoquer une élévation transitoire de la créatinine plasmatique au début du traitement.

3. Intérêt du laboratoire dans les réactions d'hypersensibilité aux MAE

Les MAE sont généralement impliqués dans des réactions d'hypersensibilité médicamenteuse de type II [19 - 22]. Ces réactions sont caractérisées habituellement par un rash cutané et un état fébrile, ainsi que par d'autres signes cliniques. Des contrôles routiniers de laboratoire ne permettent pas de prévenir ce type de réaction qui reste redoutable. Cependant, confronté à une présentation clinique peu évocatrice, le laboratoire est très utile pour confirmer une atteinte. Ceci est particulièrement valable pour les patients qui ne se plaignent pas, comme ceux souffrant du handicap mental.

Les R.H. représentent 10% de l'ensemble des effets secondaires des médicaments. Ils ont des mécanismes à caractère immunologique et non immunologiques. Il s'agit de réactions habituellement sévères, parfois mortelles. Les MAE concernés sont avant tout les médicaments qui contiennent un noyau aromatique à savoir CBZ, PHT, Pb, FBM, OXC, CBZ, CNS, LTG, ESM. Ces réactions sont plus particulièrement à craindre lors de certaines combinaisons comme LTG - VPA, LTG - CBZ. Une sensibilité croisée (voir les « populations à risque ») est

présente dans 40 à 60% des cas.

Cette atteinte survient avec une incidence dans 1 cas sur 1'000 à 10'000 prescriptions, typiquement entre le 6^{ème} jour et la 12^{ème} semaine après le début du traitement. Les examens de laboratoire mettent en évidence une élévation anormale des ALAT, ASAT, gamma GT, de la bilirubine, de la créatinine ainsi qu'une lymphocytose et une éosinophilie. Lorsqu'une implication de herpès virus (Human Herpes Virus : HHV 5, 6 et 7. Ces examens, lorsqu'ils sont positifs, parlent généralement en faveur d'une gravité particulière de l'atteinte. Rappelons que, très exceptionnellement, les R.H. peuvent prendre l'aspect d'une méningite aseptique avec pléocytose et augmentation des protéines dans le liquide céphalorachidien.

4. Laboratoire et populations « à risque »

a) Personnes avec histoire familiale ou personnelle de R.H.

Si l'anamnèse met en évidence ce type de réaction chez un patient [20] devant être traité avec un MAE contenant un noyau aromatique et si nous sommes amenés à le prescrire, il est recommandé d'effectuer préalablement certains examens de laboratoire : F.S.C, ALAT, ASAT, électrolytes, créatinine. Un suivi de ces paramètres, dès la deuxième semaine de traitement, est important. Ces analyses seront répétées en fonction des données du clinicien et du médicament jusqu'à la douzième semaine de traitement au moins. Des tests de la-

boratoire « prédicteurs » pourraient être proposés mais ne sont pas routiniers [22]. Ces mesures concernent avant tout trois substances particulièrement à risques : le VPA, la LTG et surtout le FBM.

b) Patients à risque et utilisation des médicaments inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (Acétazolamide, TPM, Sultiame et ZNS)

Les malades souffrant de troubles respiratoires graves, d'un « status epilepticus », d'une affection rénale, de diarrhées, ou qui doivent subir un traitement chirurgical courent le risque de développer une acidose métabolique. Un contrôle et un suivi des bicarbonates plasmatiques est indispensable d'autant plus que l'hyperventilation (premier signe clinique d'acidose) peut être totalement ignorée par le patient et le clinicien.

c) Patients avec un déficit cognitif, un handicap mental [23] ou une démence

Rappelons que c'est parmi les personnes souffrant de handicap mental sévère que l'on trouve les épilepsies les plus sévères et les plus fréquentes. Etant donné que ces patients sont souvent dans l'incapacité de se plaindre, ils nécessitent des contrôles systématiques avant et après l'introduction du traitement antiépileptique. Ces contrôles vont de pair avec un monitoring thérapeutique : un dosage plasmatique des MAE s'impose surtout en présence de polythérapies.

Le **tableau I** donne des propositions de contrôle de routine avec des médicaments d'usage courant chez ces

Tableau 1 : Proposition de contrôles routiniers avec médicaments d'usage courant chez des patients avec handicap mental.

Médicament	F.S.C.	ALAT	ASAT	GGT	Na	Amylases pancréatiques spécifiques	T.P.	Fibrinogène	Fréquence	
									1/6 mois	- 1/année
Pb	x	x	x	x						x
PHT	x	x	x	x		x				x
VPA	x	x	x	x		x	x	x		x
CBZ	x	x	x	x	x					x
ESM	x	x	x	x						x
LTG	x	x	x	x						x
OxCBZ	x	x	x	x	x					x
TPM	x	x	x	x						x
FBM *	x	x	x	x			x		x	

* Voir recommandations particulières

patients.

d) Femmes enceintes

Des dosages plasmatiques sont nécessaires, surtout pour certains médicaments (notamment LTG et LEV) du fait que la grossesse s'accompagne d'une diminution significative du taux plasmatique de ces substances.

e) Les personnes âgées (âge dépassant 65 ans)

C'est parmi les personnes âgées qu'on observe aujourd'hui l'incidence la plus forte des épilepsies.

Ces patients présentant des risques particuliers, dus à la diminution des fonctions hépatique et rénale et par la présence de comédications. De plus, la présence éventuelle de troubles cognitifs rend l'anamnèse difficile, voire impossible. En présence de comorbidité et polythérapies, les mêmes recommandations que pour le groupe c) peuvent être proposées.

5. Le dosage plasmatique des MAE

La mise au point de dosages plasmatiques des médicaments a débuté dans les années septante avec les médicaments de la première génération. Cette approche s'est révélée utile et a été d'un apport considérable dans la mise au point des traitements de longue durée [24]. Aujourd'hui, avec les MAE Dmg, ces mesures ne sont plus pratiquées systématiquement. L'absence d'une « zone thérapeutique » décrite par des taux ne signifie pas que ces mesures ne seraient pas utiles ou pertinentes, cela même si les fabricants des nouvelles molécules ne les préconisent pas.

Rappelons quelques évidences :

- une « zone thérapeutique » n'est pas une cible mais une référence statistique.
- établir un taux plasmatique d'un médicament chez un adulte chez qui la comitativité est bien contrôlée et qui n'a pas de signes cliniques de toxicité, n'a qu'un seul but : établir une fois pour toute un « taux utile individuel » qui servira de référence en cas d'échappement thérapeutique [25].

Par ailleurs, les indications cliniques d'un dosage plasmatique sont les suivantes :

- a) absence d'efficacité d'une médication : le taux plasmatique permettra de mettre en évidence une métabolisation rapide chez un patient déterminé, une absence d'observance médicamenteuse, ou une interaction médicamenteuse difficile à prévoir surtout en présence de polythérapie.
- b) présence de signes cliniques évoquant une toxicité.

Les taux plasmatiques permettront également de mettre en évidence les métaboliseurs lents, et certaines interactions médicamenteuses difficilement prévisibles (polythérapies). Quelquefois, il peut être utile de mesurer les fractions libres des médicaments [26].

Le dosage plasmatique est particulièrement indiqué chez les femmes enceintes, les personnes avec déficit cognitif grave, les personnes qui se trouvent aux extrêmes de la vie, ou encore en présence d'insuffisance hépatorénale.

Compte tenu de la demi-vie ou du mécanisme d'action, le taux de certains médicaments n'a pas d'intérêt évident sinon pour vérifier l'observance (GVG) ou en présence d'effets secondaires particuliers (tiagabine et états confusionnels transitoires).

La détermination du taux plasmatique est en général recommandée compte tenu d'une « zone thérapeutique » particulièrement étroite, avec un risque de neurotoxicité chronique : par exemple avec la PHT.

L'établissement et l'interprétation des taux plasmatiques suivent quelques règles déjà décrites [4] (voir **tableau 2** : « zone thérapeutique »).

Le suivi post marketing de différents médicaments réserve parfois des surprises : d'une façon inattendue, le taux plasmatique de PGB est diminué de 20 à 30% lorsqu'il est associé à des médicaments inducteurs enzymatiques alors que la PGB n'a pas de catabolisme hépatique [28].

6. Laboratoire et particularités de quelques médicaments MAE non cités dans le chapitre 2

Phénobarbital (Pb) :

Des agranulocytoses et anémies aplasiques isolées ont été décrites.

Phénytoïne (PHT) :

Cette substance est connue pour ses effets endocriniens. La présence ou la suspicion clinique d'un dysfonctionnement à ce niveau amène à des mesures de laboratoire spécifiques. Le profil lipidique est aussi modifié par la phénytoïne ; même remarque pour la réponse immunitaire : là aussi, un dysfonctionnement constaté cliniquement oriente le laboratoire.

Valproate (VPA) :

Une thrombocytopénie ($< 150 \times 10^9/l$) est fréquente. Le risque hémorragique reste faible. L'incidence d'une thrombocytopénie est estimée de 5 à 60%. Nous esti-

Tableau 2 : « Zone thérapeutique » Habituellement admise - proposée

	Glauser [25] μmol/l	Johannessen [27] μmol/l	Facteur de conversion [27] F x μg/ml = μmol/l
Pb	40 - 130	65 - 170	4,31
PHT	12 - 80	40 - 80	3,97
CBZ	12 - 50	15 - 45	4,24
VPA	350 - 700	350 - 700	6,94
ESM	300 - 700	300 - 700	7,09
LTG	8 - 80	10 - 60	3,9
PGN	--- - ---*	5 - 55	
FBM	120 - 400	125 - 250	4,2
OxCBZ	--- - ---*	50 - 140	3,96
10. - OH. -			
carbazépine	20 - 200	28 - 84	4,2
GBP	20 - 100*	70 - 120	5,83
TPM	6 - 75	15 - 60	2,95
ZNS	45 - 180	45 - 180	4,71
Clobazam**	--- - ---*	0,1 - 1,0	3,32
Clonazepam**	60 - 250*	60 - 250	3,16
LVT	115 - 350	35 - 120	5,88

* Pour certains auteurs, le dosage plasmatique de ces substances n'a pas d'utilité évidente.

** Unité de mesure : nanomol/l.

mons que des valeurs de thrombocytes inférieures à 50'000 x 10⁹/l soumettent le patient à des risques cliniques d'hémorragie et l'arrêt du médicament s'impose. Cette thrombocytopenie est secondaire à une toxicité directe sur la moelle ou en relation avec la formation d'auto anticorps.

Actuellement, l'auteur d'une revue [29] conclut qu'un contrôle routinier des facteurs de coagulation chez tous les patients soumis au VPA n'est pas de mise. Si on observe une tendance aux hémorragies (exemple : épistaxis, ménométrorragie) ou en cas de traitement chirurgical prévu, il y a lieu de contrôler : une F.S.C., TP, fibrinogène.

Le VPA a également des effets sur le système endocrinien. Des examens de laboratoire plus spécifiques seront menés en fonction de la clinique.

Enfin, lors de l'introduction de la substance, dans des catégories de personnes à risque, un dosage de l'ammonium (NH₄⁺) plasmatique est indiqué (au cours des 4 premières semaines de traitement).

Carbamazépine et Oxcarbazépine (CBZ et OXCBZ)

Une altération de l'élimination rénale de sodium d'origine centrale (hypothalamo-hypophysaire) est à l'o-

rigine d'une hyponatrémie entre 135 et 125 mmol/l sous CBZ et surtout OXCBZ. Une hyponatrémie d'installation chronique est tolérée. Une hyponatrémie inférieure à 120 mmol/l, même en l'absence de tout signe clinique de toxicité, nécessite l'arrêt de la substance.

Les médicaments de la nouvelle génération

Felbamate (FBM) :

Les tests pré marketing n'avaient pas permis de mettre en évidence une tendance particulière du FBM à entraîner une anémie aplasique ou une hépatotoxicité. L'examen « a posteriori » des examens de laboratoire récoltés en pré marketing avaient cependant montré, dans quelques cas, une augmentation des ALAT, ASAT, considérés dès lors comme les premiers indices d'une atteinte hépatique.

Ce médicament, qui est toujours d'actualité, est destiné au traitement de certaines épilepsies pharmacorésistantes (plus particulièrement le syndrome de Lennox Gastaut). Aujourd'hui, depuis la limitation de son utilisation, 30 à 35'000 prescriptions ont été recensées de par le monde [17] et un seul cas d'anémie

aplastique a été documenté. Dès lors, on peut émettre l'hypothèse qu'un certain nombre d'atteintes hématologiques ou hépatiques ont été évitées grâce au monitoring de laboratoire. Il prévoit, après avoir exclu les patients à risque (catégorie a), les examens suivants : S.H., F.S.C, ALAT, ASAT, GGT, phosphatase alcaline, bilirubine totale, albumine et sédiments urinaires.

Ce monitoring est répété une fois par semaine pendant les trois premiers mois du traitement, ensuite une fois par mois jusqu'au 18^{ème} mois de traitement. Ulterieurement, les examens seront répétés selon l'appréciation du clinicien.

Nous estimons que, même en l'absence de toute observation évoquant une atteinte clinique, une augmentation des ASAT, ALAT de deux fois supérieure à la norme, une éosinophilie, une thrombocytopénie ou une leucopénie impliquent l'arrêt immédiat du traitement [16].

Topiramate (TPM) :

Le topiramate est une substance qui a de nombreuses indications en dehors de l'épileptologie. Ainsi, dans le cadre préventif de la migraine chez 1500 patients migraineux, on a mis en évidence une augmentation des chlorures associée à une diminution du bicarbonate plasmatique en fonction de la posologie du médicament. Des doses de 50, 100 et 200 mg/jour s'accompagnent d'une augmentation des chlorures de 1,5, 2,5 et 2,7 $\mu\text{mol/l}$. et, respectivement, d'une diminution du bicarbonate plasmatique de 0,8 à 2,3 et 2,4 $\mu\text{mol/l}$. Ces modifications, liées à l'inhibition d'une anhydrase carbonique par TPM ont été mises en relation avec des calculs rénaux chez 3 patients [30].

7. Conclusions

L'utilisation des MAE est en général bien tolérée chez l'adulte qui ne présente pas de comorbidités. Dans ce cas, le clinicien ne doit pas prescrire de contrôles de laboratoire particuliers. Ceci est particulièrement valable pour certaines substances qui ont une toxicité pratiquement exclusivement au niveau du système nerveux central : les benzodiazépines, LVT, PRG et TIA. Il faut par contre être attentif aux éventuels effets indésirables dus à certains médicaments particuliers comme le FBM mais aussi le PHT et le VPA.

Les patients appartenant à des groupes à risque nécessitent des précautions particulières qui se traduisent par des examens de laboratoire plus fréquents.

Les données de laboratoire permettent également d'objectiver les réponses aux interrogations des malades (qu'en est-il de mon estomac à long terme ? , qu'en sera-t-il de mon foie ?).

Enfin l'expérience du FBM doit rendre prudent le clinicien qui proposera des monitorings hématologiques

et hépatiques pour toute nouvelle substance introduite sur le marché.

Le dosage plasmatique des médicaments est une avancée importante dans la « science inexacte » que sont la prescription et le suivi thérapeutique chez les personnes épileptiques. Ces mesures sont rarement indispensables mais souvent utiles et leur prescription répond aux quelques recommandations présentées plus haut.

Références

1. Pugh MJ, Berlowitz DR, Montouris G et al. What constitutes high quality of care for adults with epilepsy? *Neurology* 2007; 69: 2020-2027
2. Pellock JM, Willmore LJ. A rational guide to routine blood monitoring in patients receiving antiepileptic drugs. *Neurology* 1991; 41: 951-964
3. Lacerda G, Krummel T, Sabourdy C et al. Optimizing therapy of seizures in patients with renal or hepatic dysfunction. *Neurology* 2006; 67(Suppl 4): S28-S33
4. Porter RJ. *General Principles, chap. 10. How to Use Antiepileptic Drugs. Antiepileptic Drugs, IV Ed. New York: Raven Press, 1995*
5. Plaa GL, Willmore LJ. *General Principles, chap.3. Toxicology. Antiepileptic Drugs, IV Ed. New York: Raven Press, 1995*
6. Sgro C, Clinard F, Ouazir H et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002; 36: 451-455
7. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nature Reviews* 2005; 4: 489-499
8. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med*, 2003; 349: 474-485
9. Jeavons PM. Hepatotoxicity of antiepileptic drugs. In: Oxley J, Janz D, Meinardi H et al. (eds): *Antiepileptic Therapy : Chronic Toxicity of Antiepileptic Drugs. New-York: Raven Press, 1983*
10. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF et al. Comparison of Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin, and Primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985; 313: 145-151
11. Coll. Group for Epidemiology of Epilepsy. Adverse reactions to antiepileptic drugs: A follow-up study of 355 patients with chronic antiepileptic drug treatment. *Epilepsia* 1988; 29: 787-793
12. Bureau C, Poirson H, Péron JM, Vinet JP. Hépatite aiguë à la Gabapentin. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 1169-1170
13. Skopp G, Schmitt HP, Pedal I. Fulminantes Leberversagen unter Therapie mit Carbamazepin und Levetiracetam nach einer Anfallsreihe. *Archiv für Kriminologie* 2006; 217: 161-175
14. Foletti GB, Delisle M-C, Bachmann C. Reduction of plasma alanine aminotransferase during Vigabatrin treatment. *Epilepsia* 1995; 36: 804-809
15. Reynolds EH. Adverse Haematological Effects of Antiepileptic Drugs. *Antiepileptic Therapy: Chronic Toxicity of Antiepileptic Drugs. New-York: Raven Press, 1983: 91-107*
16. Handoko KB, Souverein PC, van Staa TP et al. Risk of aplastic anaemia in patients using antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2006; 47: 1232-1236
17. Pellock JM, Faught E, Leppik IE et al. Felbamate: Consensus of current clinical experience. *Epilepsy Res* 2006; 71: 89-101
18. Pellock JM, Wilder BJ, Deaton R et al. Acute pancreatitis coincident with Valproate use : A critical review. *Epilepsia* 2002; 43: 1421-1424
19. Nithya JG, Bavdekar SB, Kshirsagar NA. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome : a review. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 571-581
20. Galindo PA, Borja J, Gómez E et al. Anticonvulsant drug hypersensitivity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002; 12: 299-304

21. Bohan KBH, Mansuri TF, Wilson NM. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: Implications for pharmaceutical care. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1425-1439
22. Glauser TA. Idiosyncratic reactions: New methods of identifying high-risk patients. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl 8): S16-S29
23. Pellock JM, Morton LD. Treatment of epilepsy in the multiply handicapped. *Mental retardation and developmental disabilities. Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000; 6: 309-323
24. Gélisse P, Crespel A, Genton P. Les médicaments de l'épilepsie. *Epilepsies* 2005; 17: 227-244
25. Glauser TA, Pippenger CE. Controversies in blood-level monitoring : Re-examining its role in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl 8): S6-S15
26. Beran CK. Value of therapeutic drug level monitoring and unbound (free) levels. *Seizure* 2008; Epub ahead of print
27. Johannessen SI. Can pharmacokinetic variability be controlled for the patient's benefit? *Ther Drug Monit* 2005; 27: 710-713
28. May TW, Rambeck B, Neb R, Jürgens U. Serum concentrations of Pregabalin in patients with epilepsy: the influence of dose, age, and comedication. *Ther Drug Monit* 2007; 29: 789-794
29. Gerstner T, Teich M, Bell N et al. Valproate-associated coagulopathies are frequent and variable in children. *Epilepsia* 2006; 47: 1136-1143
30. Adelman J, Freitag FG, Lainez M et al. Analysis of safety and tolerability data obtained from over 1'500 patients receiving Topiramate for migraine prevention in controlled trials. *Pain Med* 2008; 9: 175-185

Correspondance à :
Dr Giovanni Battista Foletti
Médecin-Directeur
Institution de Lavigny
CH 1175 Lavigny
Tél. 0041 21 821 46 46
Fax 0041 21 821 46 50
gfoletti@ilavigny.ch