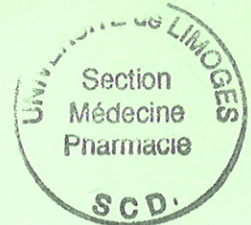


UNIVERSITE DE LIMOGES



FACULTE DE PHARMACIE

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 114115 3

ANNEE 2003

THESE N° 34011

**RELATIONS DOSE-CONCENTRATION-EFFETS
DES ANTIPILEPTIQUES DE PREMIERE GENERATION :
REVUE DE LA LITTERATURE**

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le : 27 octobre 2003

PAR

Virginie JANSOU

Née le 23 septembre 1979 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. LAGORCE, Maître de ConférencePrésident
M. RATSIMBAZAFY, Pharmacien des Hôpitaux Juge
M. MARQUET, Professeur Juge
M. PREUX, Professeur Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

ASSESEURS

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOSGIRAUD Claudine

BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE - PARASITOLOGIE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGIE

BROSSARD Claude

PHARMACIE GALENIQUE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACIE GALENIQUE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE - CHIMIE MINERALE

DREYFUSS Gilles

PARASITOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE

GHESTEM Axel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGIE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT

LOUDART Nicole

PHARMACODYNAMIE

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Madame **ROCHE** Doriane

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy

BASLY Jean-Philippe

BATTU Serge

CALLISTE Claude

CARDI Patrice

CLEDAT Dominique

COMBY Francis

DELEBASSEE Sylvie

DREYFUSS Marie-Françoise

EA KIM Leng (CLM)

FAGNERE Catherine

FROISSARD Didier

FOURNIER Françoise

JAMBUT Anne Catherine

LAGORCE Jean-François

LARTIGUE Martine

LIAGRE Bertrand

LOTFI Hayat

MARION-THORE Sandrine

MOREAU Jeanne

PARTOUCHE Christian

ROUSSEAU Annick

SIMON Alain

TROUILLAS Patrick

VIANA Marylène

VIGNOLES Philippe

PHARMACOGNOSIE

CHIMIE ANALYTIQUE

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BIOPHYSIQUE

PHYSIOLOGIE

CHIMIE ANALYTIQUE

CHIMIE THERAPEUTIQUE

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

PHARMACODYNAMIE

CHIMIE ORGANIQUE

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

BIOCHIMIE

CHIMIE THERAPEUTIQUE

CHIMIE ORGANIQUE

PHARMACODYNAMIE

SCIENCES BIOLOGIQUES

TOXICOLOGIE

CHIMIE THERAPEUTIQUE

IMMUNOLOGIE

PHYSIOLOGIE

BIOMATHEMATIQUE

CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE

BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PHARMACIE GALENIQUE

INFORMATIQUE

ASSISTANT

FAURE Monique

PHARMACIE GALENIQUE

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel

ANGLAIS

ATER

BELLETT Virginie

DUCHIRON Cécile

A notre Président du jury,

Monsieur J.F. LAGORCE

*Nous sommes sensible à l'honneur que
vous nous faites en acceptant la
présidence de cette thèse.*

*Veillez recevoir l'expression de nos
plus vifs remerciements.*

A nos juges,

Madame V. RATSIMBAZAFY

Monsieur P. MARQUET

Monsieur P.M. PREUX

*Nous vous remercions pour vos
conseils et vos critiques lors de la
lecture du prédocument, ainsi que pour
la participation à ce jury.*

A mes parents,

*pour leur présence et leur soutien
tout au long de mes études.*

A Alexis.

SOMMAIRE

<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>PREMIERE PARTIE : Relation dose-concentration</u>	3
I. pharmacocinétique générale aux doses usuelles	4
A. carbamazépine	4
B. phénytoïne	5
C. valproate	6
D. phénobarbital	7
II. dose-concentration : facteurs de variabilité	9
A. facteurs de variabilité inter-individuelle	9
1. âge	9
2. état physiopathologique	16
a. hypoalbuminémie	16
b. affections hépatiques	18
c. affections rénales	18
d. grossesse	19
e. pH des milieux biologiques	20
f. troubles métaboliques	20
3. diététique et hygiène de vie	20
a. alimentation et boisson	20
b. tabagisme	21
4. sexe	22
5. facteurs génétiques	22
B. facteurs de variabilité intra-individuelle	23
1. dose et fréquence d'administration	23
2. formulation galénique	25
3. interactions médicamenteuses	26
4. fluctuations nyctémérales	28
5. compliance au traitement	29
III. conclusion	29

<u>DEUXIEME PARTIE : Relations concentration-efficacité et concentration-toxicité</u>	31
I. études concernant les concentrations thérapeutiques et toxiques	
des antiépileptiques	32
II. synthèse	58
A. facteurs de variabilité de la réponse au traitement	58
1. type de crises	58
2. sévérité de l'épilepsie	58
3. ancienneté de l'épilepsie	58
4. âge	59
5. sexe	59
6. durée du traitement	59
B. estimation des fourchettes thérapeutiques	59
1. carbamazépine	59
a. relation concentration plasmatique/efficacité	59
b. relation concentration plasmatique/toxicité	60
2. phénobarbital	61
a. relation concentration plasmatique/efficacité	61
b. relation concentration plasmatique/toxicité	61
3. phénytoïne	62
a. relation concentration plasmatique/efficacité	62
b. relation concentration plasmatique/toxicité	63
4. valproate	64
a. relation concentration plasmatique/efficacité	65
b. relation concentration plasmatique/toxicité	65
III. discussion	66
A. homogénéité de la population	66
B. méthodologie	67
C. taille de la population	67
D. durée du suivi	67
E. hospitalisation des patients	68
F. associations médicamenteuses	68
G. moment du dosage	68
H. critères d'évaluation	69

<u>TROISIEME PARTIE : Discussion critique</u>	70
<u>CONCLUSION</u>	74
<u>BIBIOGRAPHIE</u>	76
<u>Annexe 1</u>	83
<u>Annexe 2</u>	84

INTRODUCTION

L'épilepsie est une affection neurologique chronique se caractérisant par la répétition de crises épileptiques, manifestations cliniques d'un dysfonctionnement cérébral lié à une décharge soudaine et hypersynchrone d'une population de neurones cérébraux. L'aspect clinique de la crise varie selon la localisation et l'importance de la zone cérébrale touchée par la décharge. On peut ainsi distinguer notamment les crises partielles qui prennent naissance au niveau d'une région limitée d'un hémisphère cérébral et entraînent des signes cliniques en rapport avec la zone cérébrale affectée, et les crises généralisées qui intéressent simultanément la totalité du cortex cérébral.

Cette affection, lorsqu'elle n'est pas soignée, est souvent à l'origine d'un rejet social du patient. En effet pour beaucoup de personnes, « épilepsie » est synonyme de désordre mental. De plus, dans les pays en voie de développement, de nombreuses croyances font de la maladie un phénomène surnaturel qui effraie ; l'épilepsie est assimilée à une folie, un ensorcellement.

La fréquence de cette affection dans les régions du tiers-monde, même si elle est difficile à estimer, est plus élevée que dans les pays industrialisés. Cependant, une proportion importante des épileptiques n'y sont pas pris en charge. Ceci est dû d'une part à la non-acceptation de la maladie qui pousse le patient à la garder secrète, et d'autre part à une accessibilité et une disponibilité limitée des antiépileptiques.

Ainsi, pour permettre de traiter un maximum de patients, il est souhaitable d'utiliser les médicaments de première génération (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine et acide valproïque). De même, l'administration des doses minimales efficaces permettrait, pour un coût identique, de traiter les patients sur de plus longues périodes. C'est dans cette optique que nous avons d'abord étudié les doses minimales efficaces rapportées dans la littérature pour chacun des quatre antiépileptiques cités.

Cependant, les recherches n'ont pas donné le résultat escompté. En effet, les effets observés dans une population ne sont pas toujours corrélés aux doses administrées, du fait notamment de la variabilité inter-individuelle de la relation dose-concentration. C'est ce qui a poussé, dans le passé, les pays riches à utiliser en routine clinique la relation plus constante entre les

concentrations plasmatiques d'antiépileptiques et les effets observés, par le biais du suivi thérapeutique pharmacologique.

- Dans une première partie, nous envisagerons donc les différents facteurs de variabilité responsables d'une faible corrélation entre la dose d'antiépileptique administrée et les concentrations plasmatiques obtenues.

- Puis dans une deuxième partie, nous analyserons plusieurs études visant à déterminer pour chaque antiépileptique étudié, d'une part les concentrations efficaces et d'autre part les concentrations toxiques.

- Enfin dans la troisième partie nous envisagerons les différentes méthodes d'adaptation individuelle de la posologie de ces médicaments.

PREMIERE PARTIE :
RELATION DOSE-CONCENTRATION

La concentration plasmatique suite à l'administration d'un médicament, est régie en priorité par ses caractéristiques pharmacocinétiques, soumises à des facteurs de variabilité. Il est important de connaître ces facteurs et leur action sur la pharmacocinétique du médicament afin de tenter de définir quelle dose administrer pour obtenir une concentration plasmatique efficace et non toxique.

I. Pharmacocinétique générale aux doses usuelles

A. carbamazépine

- résorption :

L'absorption digestive est lente : 4 à 8 heures (McNamara, 1998) et incomplète ; la biodisponibilité est d'environ 75 à 85% (Marquet, 2004).

- distribution :

La carbamazépine se lie notamment à l'albumine mais aussi à l' α_1 -glycoprotéine acide (Cloyd *et al.*, 2000). La fraction liée représente environ 75% (Katzung, 2000).

Le métabolite actif (époxy-carbamazépine) se lie plus faiblement aux protéines plasmatiques (50%) (Loiseau *et al.*, 1988 ; McNamara, 1998).

Le volume de distribution est d'environ 0.8 à 2L/kg (Marquet, 2004).

- métabolisme :

Le métabolisme hépatique est intense : 97 à 98% du produit (Dorosz, 2003).

La voie majeure transforme, sous l'action du cytochrome 3A4, la carbamazépine en époxyde-(10-11)-carbamazépine qui est un métabolite actif. Celui-ci subit ensuite une transformation en carbamazépine-10-11-dihydrodiol ou « carbamazépine-diol » par l'action d'une époxyde-hydrolase (Cloyd *et al.*, 2000).

A l'état d'équilibre, l'époxyde-(10-11)-carbamazépine représente 20 à 25% de la concentration de carbamazépine (Marquet, 2004).

- demi-vie :

Les données concernant ce sujet sont très variables du fait que la demi-vie peut prendre, selon l'individu mais également chez un même individu, des valeurs très contrastées.

En effet, la particularité pharmacocinétique de la carbamazépine consiste en une métabolisation soumise à auto-induction ; sa clairance est ainsi multipliée par trois pendant les 2 à 3 premières semaines de traitement (Cloyd *et al.*, 2000).

Ainsi, la demi-vie est de l'ordre de 36 heures après une dose unique, alors qu'après une utilisation prolongée elle s'abaisse à moins de 20 heures (Katzung, 2000).

En traitement chronique, la demi-vie prend des valeurs de 8 à 24 heures et l'état d'équilibre est atteint en 2 à 5 jours lors d'un changement de dose (Dorosz, 2003).

- élimination :

Elle est principalement urinaire (70%) (Loiseau *et al.*, 1988), sous forme de carbamazépine-diol conjuguée notamment (Cloyd *et al.*, 2000). Moins de 1% du produit d'origine est également retrouvé dans l'urine (Marquet, 2004).

Il existe aussi un phénomène d'élimination biliaire relativement important (30%) (Loiseau *et al.*, 1988).

B. phénytoïne

- résorption :

L'absorption intestinale est lente (3 à 12 heures) et importante. La biodisponibilité varie de 20 à 90%.

- distribution :

La phénytoïne fait partie des médicaments à forte fixation protéique (90%) (Katzung, 2000). Les protéines porteuses sont notamment l'albumine mais aussi, en proportion moindre, deux alpha-globulines (Loiseau *et al.*, 1988).

Le volume de distribution est de 0.5 à 0.8L/kg (Marquet, 2004).

- demi-vie :

Pour des concentrations inférieures à 10µg/mL, elle est de 6 à 24 heures. Au-delà de cette concentration, c'est-à-dire pour des concentrations thérapeutiques ou supra-thérapeutiques, elle devient dose-dépendante et peut atteindre 20 à 60 heures (McNamara, 1998).

- métabolisme et élimination :

Il s'agit d'un mécanisme saturable ; la concentration plasmatique saturante est de l'ordre de 8 à 10µg/mL (Willmore, 1998).

Au niveau hépatique, une para-hydroxylation sous la dépendance du CYP2C9 et avec la contribution des CYP2C18 et 2C19 (Cloyd *et al.*, 2000 ; Marquet, 2004), donnera d'abord naissance à la parahydroxyphényl-phénylhydantoïne (inactive), qui est en partie conjuguée puis excrétée dans l'urine (50 à 80% de la dose). Une seconde hydroxylation donne naissance à la phénytoïne-dihydrodiol à partir du 1^{er} métabolite cité (4 à 11% de la dose) (Cloyd *et al.*, 2000).

Seuls 2% du produit initial passent directement dans l'urine, sans avoir subi de métabolisme (Katzung, 2000).

Il existe aussi une faible élimination biliaire de la molécule mère.

C. valproate

- résorption :

Le valproate subit une absorption digestive complète (biodisponibilité proche de 100%) et assez rapide, mis à part pour les formes gastro-résistantes avec lesquelles le pic de concentration apparaît 1 à 7 heures après la prise (Marquet, 2004).

- distribution :

Le produit se fixe fortement aux protéines plasmatiques (90%), essentiellement à l'albumine. Cependant cela n'est valable que jusqu'à une concentration de l'ordre de 90 à 100mg/L, c'est-à-dire pour des concentrations thérapeutiques ou infra-thérapeutiques. En effet, ce phénomène de fixation protéique est saturable, et quand les sites sont tous occupés, la fraction libre augmente.

Le volume de distribution est de 0.14 à 0.20L/kg (Marquet, 2004).

- demi-vie :

Elle est de 8 à 20 heures (Marquet, 2004).

L'état d'équilibre est donc atteint en 2 à 4 jours.

- métabolisme et élimination :

Le métabolisme est essentiellement hépatique (90%). Le principal métabolite est obtenu par bêta-oxydation mitochondriale : il s'agit de l'acide 2-propyl-3-hydroxyvalérique qui est ensuite glucuronocconjugué (UGT1A9 et UGT2B7) et éliminé par voie urinaire. Il se pourrait que ce métabolite contribue à l'activité anti-convulsivante du valproate, mais cela reste à démontrer (Davis *et al.*, 1994 ; Loiseau *et al.*, 1988).

Seuls 1 à 3% du produit initial sont retrouvés dans les urines sous forme inchangée (Davis *et al.*, 1994).

Il pourrait également exister une très faible élimination biliaire de la molécule mère (Loiseau *et al.*, 1988).

D. phénobarbital

- résorption :

Le phénobarbital subit une absorption digestive lente : $T_{\max}=4$ heures chez l'enfant et 8 heures chez l'adulte, (Vidal, 2003). Toutefois, une importante biodisponibilité est observée (80 à 100%) (Marquet, 2004).

- distribution :

La fixation protéique est beaucoup plus faible que dans le cas des autres antiépileptiques cités. Le phénobarbital ne se fixe que partiellement aux protéines plasmatiques (40 à 50%), essentiellement à l'albumine.

Le volume de distribution est de 0.5 à 0.7L/kg (Marquet, 2004).

- demi-vie :

La demi-vie, elle, est beaucoup plus longue que celle des autres antiépileptiques et varie selon l'âge du sujet : 24 à 140 heures chez l'adulte et seulement 21 à 75 heures chez l'enfant (Marquet, 2004).

- métabolisme et élimination :

Le phénobarbital est en partie transformé au niveau du foie lors d'une réaction catalysée principalement par le CYP2C9 mais aussi par les CYP2C19 et 2E1, en parahydroxyphénobarbital (inactif) qui est ou non conjugué et éliminé dans l'urine (Cloyd *et al.*, 2000). Le phénobarbital inchangé retrouvé dans l'urine représente 20 à 40% de la dose administrée. Il existe également une faible élimination biliaire de la molécule mère (Loiseau *et al.*, 1988).

Tableau 1 : principales caractéristiques pharmacocinétiques des quatre antiépileptiques étudiés :

	résorption	liaison protéique	Volume de distribution	T _{1/2}	métabolisme hépatique et enzymes impliquées	élimination
CBZ	lente (T _{max} =4-8h) biodisponibilité : 75-85%	75%	0.8-2L/kg	auto-induction 8-24h en traitement chronique	+++ Métabolite actif CYP3A4	Urinaire 70% <1% sous forme active Biliaire 30%
PHT	lente (T _{max} =3-12h) biodisponibilité : 20-90% dose-dépendante	90%	0.5-0.8L/kg	20-60h pour des concentrations thérapeutiques dose-dépendante	++ saturable CYP2C9 (CYP2C18 et 2C19)	Urinaire+++ 2% sous forme active
VPA	assez rapide biodisponibilité : proche de 100%	90% saturable	0.14-0.2L/kg	8-20h	+++ UGT1A9 et 2B7	Urinaire+++ 1-3% sous forme active
PB	lente biodisponibilité : 80-100%	40-50%	0.5-0.7L/kg	adulte : 24-140h enfant : 21-75h	++ CYP2C9 (CYP2C19 et 2E1)	Urinaire+++ 20-40% sous forme active

CBZ : carbamazépine

PHT : phénytoïne

VPA : valproate

PB : phénobarbital

II. dose-concentration : facteurs de variabilité

A. facteurs de variabilité inter-individuelle

1. âge

➤ L'enfant

On peut aisément remarquer que les doses prescrites chez l'enfant diffèrent de celles utilisées chez l'adulte.

Tableau 2 : posologies usuelles d'antiépileptiques chez l'adulte et l'enfant (Vidal 2003) :

	carbamazépine	phénobarbital	phénytoïne	valproate
adulte	10 à 15 mg/kg/j	2 à 3 mg/kg/j	2 à 6 mg/kg/j	20 à 30 mg/kg/j
enfant	10 à 20 mg/kg/j	<20kg : 5mg/kg/j 20-30kg : 3 à 4mg/kg/j >30kg : 2 à 3mg/kg/j	3 à 8 mg/kg/j	30 mg/kg/j

Cela peut s'expliquer par des différences au niveau des caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments entre enfants et adultes.

- **au niveau de l'absorption :**

Malgré des pH gastrique et intestinal différents chez l'enfant par rapport à l'adulte, l'absorption gastro-intestinale des antiépileptiques étudiés ne semble pas changer (Miura, 1981 ; Billard, 1990).

- **au niveau de la distribution :**

- la liaison protéique

Chez le nouveau-né, l'albuminémie est faible, puis elle augmente rapidement pour devenir identique à celle de l'adulte chez le nourrisson et l'enfant (Labaune, 1988).

Cette augmentation de la synthèse protéique constatée pendant les premiers mois de la vie, peut avoir une conséquence sur les antiépileptiques à forte fixation protéique. La fraction libre diminuant progressivement, les effets thérapeutiques et toxiques observés pour une même concentration totale peuvent s'atténuer.

Par ailleurs, à la naissance, les concentrations sanguines de bilirubine et d'acides gras libres sont plus élevées. Ces substances endogènes sont à l'origine de phénomènes de compétition au niveau des sites de fixation des antiépileptiques. C'est ainsi que la phénytoïne peut déplacer la bilirubine chez le nouveau-né, et entraîner un ictère à bilirubine libre, neurotoxique (Loiseau *et al.*, 1988 ; Labaune, 1988). Les acides gras libres eux, peuvent déplacer notamment le valproate et la phénytoïne, et ainsi augmenter leur forme libre.

Ce n'est qu'aux alentours du 10^{ème} mois que les concentrations plasmatiques de bilirubine et d'acides gras prennent des valeurs identiques à celles de l'adulte (Labaune, 1988).

- le volume de distribution

Le volume d'eau totale est plus important chez le nouveau-né que chez l'enfant et l'adulte, ce qui entraîne une augmentation du volume de distribution des médicaments administrés, sauf si le médicament est très lipophile (Labaune, 1988).

Par exemple, les volumes de distribution de l'acide valproïque, de la phénytoïne et du phénobarbital sont plus élevés chez le nouveau-né que chez l'enfant ou l'adulte (Davis *et al.*, 1994 ; Houin, 1990). La carbamazépine étant plutôt hydrophobe, son volume de distribution est moins affecté.

D'autres mécanismes pourraient être impliqués dans cette augmentation du volume de distribution.

• **au niveau des fonctions rénales :**

La filtration glomérulaire est très réduite chez le nouveau-né (30 à 40% de celle de l'adulte). Cette fonction s'améliore au cours de la première semaine de vie, au bout de laquelle elle correspond à 50 à 60% de celle de l'adulte. Après 6 à 12 mois, elle atteint la valeur observée chez l'adulte (Katzung, 2000).

Par ailleurs, le pH urinaire est très faible chez le nouveau-né, puis augmente chez l'enfant tout en restant à des valeurs inférieures à celles rencontrées chez l'adulte, d'où des différences de réabsorption au niveau rénal (augmentation pour les antiépileptiques acides tels que l'acide

valproïque, le phénobarbital et la phénytoïne ; diminution pour les antiépileptiques basiques tels que la carbamazépine) (Labaune, 1988).

Ce phénomène emprunte un mécanisme de diffusion passive. Son importance est donc très variable en fonction de l'importance de la fraction non ionisée, qui dépend elle-même du pKa du produit et du pH urinaire.

- **au niveau du métabolisme hépatique :**

Certaines enzymes hépatiques restent immatures jusqu'à un mois. Ainsi, le CYP3A4 n'existe pas et est remplacé par le CYP3A7 qui n'agit pas toujours sur les mêmes molécules. Les glucurotransférases (UGT) sont également immatures. Pendant cette période, le métabolisme des antiépileptiques est très faible (McNamara, 1998).

Il existe cependant une exception : chez le nouveau-né d'une mère traitée par carbamazépine par exemple, il s'est produit *in utero* une induction des enzymes hépatiques fœtales. L'allongement de la demi-vie du médicament est alors plus réduit que chez un nouveau-né de mère non traitée par carbamazépine (Loiseau *et al.*, 1988).

Une maturation importante des fonctions hépatiques mises en jeu dans le métabolisme des antiépileptiques a lieu pendant la première année, à la fin de laquelle ces fonctions sont plus actives que celles de l'adulte. La clairance diminue ensuite jusqu'à la puberté et prend alors des valeurs équivalentes à celles de l'adulte (McNamara, 1998).

Résultats d'études concernant le métabolisme des antiépileptiques :

- études concernant la carbamazépine :

- Pour une même dose administrée, on a pu constater chez l'enfant des concentrations d'époxy-carbamazépine plus importantes que chez l'adulte (McKauge *et al.*, 1981).

- Tout au long de l'enfance, on observe des variations du métabolisme de la carbamazépine. Il est plus rapide à partir du 2^{ème}-3^{ème} mois et jusqu'à 10-15 ans où il devient équivalent à celui de l'adulte (Billard, 1990).

- Chez l'enfant, la clairance de la carbamazépine diminue quand l'âge augmente (Gray *et al.*, 1998).

○ études concernant le phénobarbital :

Chez l'adulte, la demi-vie est d'environ 100 heures (McNamara, 1998). Elle est un peu plus longue chez le nouveau-né où elle peut atteindre 500 heures, et plus courte et variable chez l'enfant de 1 mois à 15 ans : 40-70 heures (Loiseau *et al.*, 1988).

En traitement chronique à 1mg/kg, les concentrations de phénobarbital observées sont en moyenne de 10µg/mL chez l'adulte alors qu'elles ne sont que de 5 à 7µg/mL chez l'enfant (McNamara, 1998).

○ études concernant la phénytoïne :

La demi-vie est relativement plus longue chez le nouveau-né, puis elle diminue pendant le 1^{er} mois à des valeurs plus faibles que chez l'adulte, et enfin réaugmente progressivement avec l'âge pendant l'enfance, suite à une diminution âge-dépendante de l'activité métabolique (Battino *et al.*, 1995).

○ études concernant le valproate :

La clairance du valproate est faible chez le nouveau-né et augmente à la fin du 1^{er} mois pour atteindre une valeur supérieure à celle observée chez l'adulte. Puis chez l'enfant de 2 à 10 ans, elle diminue progressivement et devient identique à celle de l'adulte vers 10-14 ans (Battino *et al.* 1995 ; Davis *et al.*, 1994).

Stratégie thérapeutique :

Les paramètres pharmacocinétiques changent donc de façon importante pendant les premiers mois de la vie et continuent à évoluer pendant l'enfance. Aussi, il n'est pas suffisant de réduire la dose proportionnellement au poids par rapport à l'adulte pour obtenir une posologie adéquate chez l'enfant.

- Des données concernant les doses usuelles par kilogramme de poids corporel chez l'enfant sont généralement fournies par les fabricants.
- Certains auteurs proposent une adaptation posologique selon le poids ou la surface corporelle, mais cette méthode n'est pas très précise.
- Le suivi des concentrations plasmatiques du médicament peut être utile et permettre une adaptation posologique plus fine.

➤ Le sujet âgé

L'âge entraîne des modifications physiologiques progressives, responsables de perturbations de l'absorption, de la liaison protéique, du métabolisme et de l'élimination des antiépileptiques administrés. La diminution progressive de performance des fonctions en cause survient de façon plus ou moins précoce selon les individus.

Par ailleurs, le sujet âgé présente souvent d'autres affections, traitées elles-aussi et pouvant entraîner des interactions médicamenteuses avec les antiépileptiques.

- **Altération de l'absorption :**

La vidange gastrique et la motricité intestinale sont réduites, et le pH gastrique augmente. On observe aussi une raréfaction des entérocytes, et une baisse du débit sanguin intestinal (Labaune, 1988 ; Houin, 1990 ; Theodore *et al.*, 1996).

En conséquence, on peut s'attendre à une absorption des antiépileptiques diminuée par rapport à celle observée chez l'adulte plus jeune.

En fait, c'est plutôt une différence de vitesse d'absorption qui est constatée (Katzung, 2000 ; Houin, 1990). Une étude (Estruch *et al.*, 1992) rapporte des différences significatives de la demi-vie d'absorption et de la concentration maximale de la phénytoïne entre des adultes jeunes et plus âgés, tandis que la biodisponibilité absolue ne change pas.

Remarque :

Une altération de l'absorption de la phénytoïne par interaction médicamenteuse suite à la prise d'anti-acides ou de médicaments modifiant la motilité gastro-intestinale est souvent observée dans cette tranche de population, très consommatrice de ce type de produits (Willmore, 1998 ; Katzung, 2000).

- **Altération de la liaison protéique :**

Chez le sujet âgé, on observe une diminution des concentrations d'albumine, protéine jouant un rôle essentiel dans le phénomène de fixation protéique des antiépileptiques étudiés.

Parmi ceux-ci, le valproate et la phénytoïne présentent une forte affinité pour cette protéine plasmatique. Leur concentration libre est donc très affectée par une modification de l'albuminémie. Pour une concentration totale identique, la forme libre de l'antiépileptique est plus élevée chez le sujet âgé (Katzung, 2000 ; Willmore, 1998).

Par exemple, Willmore (1998) a pu constater une fraction libre de valproate de 6,4% chez les adultes jeunes, et de 10,7% chez les sujets âgés.

Or la fraction libre d'un médicament est la seule disponible pour les sites d'action. Cette fraction augmentant, on constatera pour une concentration totale identique, des effets thérapeutiques mais aussi toxiques plus importants (Willmore, 1998).

Remarque :

Le dosage des antiépileptiques ne prend généralement en compte que la concentration totale. Il vaudrait donc mieux, dans le cas du sujet âgé, doser la concentration libre (Willmore, 1998), meilleur reflet de l'activité pharmacologique du médicament.

D'autre part, il existe souvent chez le sujet âgé une augmentation de l' α_1 -glycoprotéine acide qui assure elle-aussi la liaison protéique de la carbamazépine (Willmore, 1998 ; Katzung, 2000), mais en proportion moindre.

- **Modification de la composition corporelle :**

Chez le sujet âgé, on observe une fonte des muscles, parallèlement à une augmentation de la masse grasse et une diminution de l'eau corporelle (McNamara, 1998).

Les antiépileptiques, qui sont des médicaments liposolubles, voient donc leur volume de distribution augmenter. Par exemple, celui du valproate augmente significativement chez les personnes âgées : 0,19L/kg, contre 0,13L/kg chez les plus jeunes (Willmore, 1998).

La concentration circulante obtenue sera donc plus faible pour une même dose administrée.

- **Altérations des fonctions hépatiques :**

Au niveau hépatique, les deux phénomènes les plus connus chez le sujet âgé sont une diminution du volume et du flux sanguin hépatiques, ce qui entraîne une diminution de la vitesse d'élimination des médicaments à métabolisme hépatique.

Selon certains auteurs, la capacité de métabolisation des enzymes de phase I (CYP450) ne serait pas modifiée (Paradox *et al.*, 2001 ; Kinirons *et al.*, 1997). Cependant d'autres avancent des résultats différents. Il existerait une altération des capacités oxydatives des enzymes du cytochrome P450 impliquées dans le métabolisme des antiépileptiques étudiés ici (Willmore, 1998 ; Katzung, 2000).

Dans le cas où il existerait une altération de la clairance intrinsèque, on assisterait à une diminution de la vitesse d'élimination des médicaments à faible coefficient d'extraction

hépatique. Les médicaments à fort coefficient d'extraction hépatique ont eux, une vitesse d'élimination limitée par le débit sanguin hépatique.

La clairance des antiépileptiques, dont le coefficient d'extraction hépatique est plutôt faible, serait donc affectée à la fois par la diminution du volume et du flux sanguin hépatique, mais aussi par cette éventuelle baisse de la clairance hépatique intrinsèque.

- La clairance de la carbamazépine serait réduite d'environ 40% chez les personnes âgées par rapport aux plus jeunes (Willmore, 1998).

- Dans le cas du valproate, la demi-vie qui est de 14.7 heures chez les sujets âgés n'est que de 7.2 heures chez les plus jeunes (Willmore, 1998).

- **Altération des fonctions rénales :**

Les antiépileptiques n'utilisent que très peu la voie d'excrétion rénale. Seul le phénobarbital est excrété de façon plus importante par le rein ; 20 à 40 % de la dose administrée est éliminée sans transformation dans l'urine. Selon Willmore (1998), la demi-vie d'élimination de ce produit est modestement augmentée chez le sujet âgé.

En effet, les personnes âgées présentent le plus souvent une insuffisance rénale avec diminution de la masse et des fonctions rénales (filtration glomérulaire, sécrétion tubulaire et réabsorption), accompagnée d'une diminution du débit sanguin rénal (Houin, 1990).

Remarque :

Certaines pathologies rénales entraînent indirectement une modification de la liaison protéique suite à un déplacement de l'antiépileptique par des acides organiques qui ne sont plus éliminés, ou par modification de l'albumine par des produits de dégradation de l'urée.

- **Autres causes de fluctuations des concentrations médicamenteuses :**

Du fait de pathologies concomitantes ou d'auto-médication, les personnes âgées sont souvent polymédicamentées et risquent donc de présenter des interactions médicamenteuses modifiant la concentration de l'antiépileptique utilisé (McNamara, 1998).

Par ailleurs, leur observance risque d'être défaillante par mauvaise compréhension de leur traitement, altération visuelle, ou simplement oubli fréquent du fait d'un ralentissement des fonctions intellectuelles.

Il est donc primordial de contrôler au mieux les associations médicamenteuses ainsi que la compliance au traitement, au risque de voir des concentrations très fluctuantes et donc inefficaces et/ou toxiques apparaître (Willmore, 1998).

L'épilepsie du sujet âgé est donc encore plus difficile à contrôler que celle des sujets plus jeunes.

Cette catégorie de la population est plus sensible aux effets pharmacologiques des anti-épileptiques, ce qui rend la zone thérapeutique plus étroite. De plus, les patients âgés qui présentent une altération intellectuelle ou motrice sont davantage exposés au développement d'effets secondaires centraux.

Remarque : le phénobarbital entraînant de nombreux effets indésirables au niveau du système nerveux central, son utilisation doit être limitée chez le sujet âgé.

En conclusion, il est conseillé de diminuer les doses chez le sujet âgé. Certaines valeurs ont été avancées telles que l'administration de 79% de la dose journalière de phénytoïne qui est utilisée chez un adulte plus jeune pour obtenir une concentration de 15µg/mL chez le sujet âgé (Willmore, 1998).

Cependant, on n'utilise pas de posologies théoriques adaptées en fonction de l'âge. En effet, à un même âge, tous les sujets ne présentent pas les mêmes conditions biologiques, et la relation pharmacocinétique/âge n'est jamais certaine. L'approche idéale serait un contrôle des fonctions hépatiques et rénales avant d'instaurer un traitement et un suivi régulier des concentrations d'antiépileptique libre pour le sujet traité de façon chronique, tout en tenant compte que l'ajustement de la dose doit être avant tout basé sur la réponse clinique au traitement et le développement éventuel d'effets indésirables (Willmore, 1998 ; Davis *et al.*, 1994).

Par ailleurs, il doit être tenu compte de l'ensemble des médicaments pris par le patient afin de surveiller d'éventuelles interactions médicamenteuses.

2. état physiopathologique

a. hypoalbuminémie

Cet état peut être rencontré chez le sujet âgé, en cas de malnutrition, d'hypoprotidémie ou d'insuffisance hépatique, mais aussi de brûlures, de cancers, de maladie inflammatoire, d'insuffisance cardiaque, d'hyperthyroïdie... (Labaune, 1988 ; Willmore, 1998).

La baisse de l'albuminémie entraîne une augmentation de la fraction libre des antiépileptiques à forte fixation protéique sur l'albumine, tels que le valproate et la phénytoïne (Odou, 2000), mais aussi la carbamazépine.

Seul le phénobarbital montre une liaison protéique plus faible (40 à 50 %) ; les conséquences cliniques seront donc moins importantes avec cet antiépileptique.

Pour les trois autres antiépileptiques en question, même si la concentration totale se situe bien dans la zone thérapeutique, en cas d'hypoalbuminémie les concentrations libres peuvent être bien supérieures à la normale (Odou, 2000). Or c'est la concentration libre qui exerce son action au niveau des récepteurs et détermine donc les effets, aussi bien thérapeutiques que toxiques.

Exemple : les patients dont l'albuminémie est inférieure à 30g/L (Valeur normale : 38 à 48g/L) ont montré une plus forte incidence d'intoxication à la phénytoïne, attribuée à un niveau moindre de liaison protéique (Lund, 1974).

Pour éviter une mauvaise interprétation des concentrations plasmatiques d'antiépileptiques, lorsque l'albuminémie est abaissée, il est recommandé de doser la concentration libre plutôt que la concentration totale.

Odou (2000) propose l'utilisation d'une formule permettant de calculer la concentration d'antiépileptique chez les sujets dont l'albuminémie est inférieure à 38g/L :

$$C_{\text{estimée}} = C_{\text{observée}} \times 44/\text{albuminémie}$$

Remarque :

Si les sites de liaison de l'albumine sont occupés, il en résulte une diminution des sites de fixation disponibles pour l'antiépileptique, et donc là aussi une augmentation de la fraction libre.

C'est ainsi que la liaison protéique des antiépileptiques à forte fixation protéique est modifiée de façon importante par la présence de substances endogènes, en particulier les acides gras libres dont la valeur varie en cas de jeûne prolongé, pendant la digestion, ou dans certaines pathologies (Loiseau *et al.*, 1988). De la même façon, la capacité de fixation peut être réduite du fait de la présence de peptides chez l'insuffisant rénal, d'urée lors d'une urémie (McNamara, 1998 ; Lund, 1974), ou d'autres résidus azotés au niveau des sites de fixation.

b. affections hépatiques

Les antiépileptiques sont des médicaments à métabolisme essentiellement hépatique. Leur devenir sera donc modifié lors d'une affection touchant cet organe.

Le métabolisme de la fraction libre sera réduit en cas d'insuffisance hépato-cellulaire, ou encore dans les cas de cirrhose par diminution du flux sanguin hépatique limitant l'arrivée du médicament jusqu'au foie pour y être métabolisé (Odou, 2000).

Une étude concernant un petit nombre de sujets atteints de cirrhose ou d'hépatite aiguë a retrouvé une diminution de la liaison protéique du valproate tandis que la clairance totale n'était pas affectée. Par contre, la clairance de la fraction libre était diminuée chez les patients atteints de cirrhose mais pas d'une hépatite aiguë (Davis *et al.*, 1994). Toutefois, ce résultat pourrait être dû à des atteintes cirrhotiques de faible intensité. En effet, il est communément admis que la cirrhose diminue le métabolisme pré-systémique et systémique des antiépileptiques (Odou, 2000).

Remarque :

L'insuffisance hépatique s'accompagne d'une diminution des synthèses protéiques hépatiques et donc d'une hypo-albuminémie entraînant de ce fait une augmentation de la fraction libre de phénytoïne et de valproate notamment.

c. affections rénales

Comme nous l'avons vu précédemment, la clairance rénale des antiépileptiques est généralement faible, ce qui rend le rôle de l'élimination rénale mineur (Odou, 2000).

Seul le phénobarbital, qui est partiellement éliminé par voie rénale, est susceptible de provoquer un surdosage lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30mL/min (Odou, 2000).

Par ailleurs, les affections rénales peuvent être responsables de modifications de la pharmacocinétique des antiépileptiques par une action indirecte, en diminuant la liaison protéique (Odou, 2000). Ainsi, des acides organiques occupent les sites de fixation protéique, déplaçant le cas échéant les médicaments liés (Willmore, 1998).

De plus, l'insuffisance rénale entraîne une hypoalbuminémie par perte urinaire d'albumine et diminution de la synthèse protéique, ainsi qu'une diminution de l'affinité de l'albumine par modification conformationnelle de celle-ci (Labaune, 1988).

Ainsi il a été constaté une fraction libre de valproate de 17.5% chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et seulement de 8.4% chez les volontaires sains (Davis *et al.*, 1994).

d. grossesse

La grossesse altère la pharmacocinétique des antiépileptiques dont la concentration diminue au fur et à mesure que la grossesse avance pour une même dose administrée et se normalise à nouveau après l'accouchement (Yerby, 1987). Cependant, tous les antiépileptiques ne sont pas concernés de la même manière : les concentrations de phénytoïne sont beaucoup plus altérées que celles de carbamazépine (Theodore *et al.*, 1996). Par ailleurs, il existe des variabilités inter-individuelles importantes.

Dans une étude portant sur des femmes enceintes sous phénytoïne et/ou phénobarbital (Lander *et al.*, 1977), les mécanismes mis en cause sont :

- une augmentation du volume de distribution par rétention hydrique et présence d'un compartiment supplémentaire.
- une augmentation possible du métabolisme hépatique de la mère par stimulation de l'activité enzymatique microsomiale par la progestérone dont les concentrations sont augmentées pendant la grossesse (Labaune, 1988).
- l'éventuel métabolisme du médicament par le fœtus ou le placenta.
- une thérapie par acide folique, automatique chez la femme enceinte épileptique (Oudou, 2000), qui abaisse les concentrations de phénytoïne et de phénobarbital (Vidal 2003 : interactions médicamenteuses).
- bien que cela n'ait pas été confirmé dans l'étude, la liaison protéique de la phénytoïne diminuerait en fin de grossesse (Loiseau *et al.*, 1988).

Dans une autre étude, Davis *et al.* (1994) rapportent une diminution de la liaison protéique du valproate notamment, mais aussi des autres antiépileptiques, chez la femme enceinte par baisse de l'albuminémie. Celle-ci est de 25g/L en fin de grossesse contre environ 40g/L en

temps normal (Labaune, 1988). La fraction libre de valproate est ainsi multipliée par deux entre le 1^{er} et le 3^{ème} trimestre de grossesse.

Par ailleurs, cette fraction libre augmente encore au moment de l'accouchement par augmentation importante des acides gras libres qui déplacent le valproate de ses sites de fixation.

L'auteur signale également une baisse de la concentration totale du valproate lors de la grossesse, par augmentation du volume de distribution et de la clairance.

La conduite à suivre consiste à surveiller régulièrement les signes cliniques et les concentrations d'antiépileptiques pendant la grossesse et quelques semaines après l'accouchement, de façon à modifier les doses administrées autant que nécessaire (Lander *et al.*, 1977 ; Theodore *et al.*, 1996 ; Davis *et al.*, 1994).

e. pH des milieux biologiques

Le pH modifie le rapport concentration ionisée/non ionisée, ce qui induit une modification des phénomènes de diffusion passive. Cela n'est valable que si le pKa du médicament est proche du pH du milieu. Alors une faible variation du pH peut entraîner une modification importante de la distribution du produit.

C'est ainsi qu'un pKa à 37°C de 7.2 confère au phénobarbital une élimination rénale pH-dépendante, la réabsorption tubulaire empruntant un mécanisme de diffusion passive. Une alcalose favorise donc son élimination urinaire (Loiseau *et al.*, 1988).

f. troubles métaboliques

Davis *et al.* (1994) rapportent une fraction libre de valproate significativement plus élevée chez les diabétiques. Cette fraction libre est positivement corrélée avec les concentrations plasmatiques d'acides gras libres car ceux-ci déplacent le valproate de ses sites de liaison.

Les acides gras libres interfèrent également avec la fixation protéique de la phénytoïne (Loiseau *et al.*, 1988).

3. diététique et hygiène de vie

a. alimentation et boisson

- La présence d'aliments dans le tube digestif affecte la résorption des antiépileptiques : les aliments et notamment les graisses diminuent la vitesse de résorption des barbituriques et du

valproate de sodium, mais au contraire augmentent celle de la carbamazépine et de la phénytoïne en les solubilisant mieux (Odou, 2000). Il est donc conseillé, pour éviter les fluctuations de résorption d'un jour à l'autre, de prendre les antiépileptiques toujours au même moment de la journée.

- Une étude sur la consommation de jus de pamplemousse (Garg *et al.*, 1998) a montré que celle-ci augmentait significativement le pic de concentration, la concentration minimale et l'aire sous la courbe de la carbamazépine par rapport à l'eau. Selon les auteurs, le jus de pamplemousse augmente la biodisponibilité de la carbamazépine en inhibant le cytochrome 3A4 au niveau de l'intestin et du foie.

- Par ailleurs, les boissons gazeuses sont à éviter lors de la prise de valproate de sodium, car celui-ci possède une enveloppe gastro-intestinale qui se détériore si elle entre au contact de boissons gazeuses alcalines (Odou, 2000)

- L'alcool en quantité faible à modérée n'influe pas la vitesse maximale de métabolisation. Par contre en cas d'intoxication aiguë, on assiste à une inhibition enzymatique, d'où un accroissement de l'activité antiépileptique.

Au contraire, l'alcoolisme chronique provoque une induction enzymatique, ce qui entraîne une diminution de l'effet antiépileptique des principes actifs éliminés par voie hépatique (Odou, 2000). Par ailleurs, l'alcoolisme chronique entraîne une diminution de synthèse de l'albumine, et donc une diminution de la fraction liée de phénytoïne, de valproate et de carbamazépine.

b. tabagisme

Les avis divergent à ce sujet :

- L'étude de Valodia *et al.* (1999) conclut que fumer influence significativement la vitesse maximale de métabolisation de la phénytoïne. Mais les auteurs n'ont réussi à démontrer aucune corrélation entre le nombre de cigarettes par jour et ce paramètre.

- Par contre, dans d'autres études telles que celle de Martin *et al.* (1991), les auteurs n'ont pas trouvé de modification significative de la clairance de la carbamazépine chez les fumeurs.

4. sexe

Les études de l'influence du sexe sur les paramètres pharmacocinétiques des antiépileptiques majeurs amènent à des conclusions très contradictoires.

Dans la plupart des cas, il ne semble pas exister de différence de clairance entre les hommes et les femmes. Cependant, nous citerons quelques faits qu'il conviendrait de confirmer :

- Dans une étude sur le phénobarbital et la phénytoïne, pour une même dose par kilogramme de poids corporel, il a été noté des concentrations plus faibles chez la femme que chez l'homme (cependant la différence n'était pas statistiquement significative). Les auteurs proposent différentes hypothèses pour expliquer cela : consommation plus irrégulière de l'antiépileptique chez la femme, différence de volume de distribution, de métabolisme ou de liaison protéique selon le sexe (Travers *et al.*, 1972).
- Dans une autre étude, il a été décelé au contraire une clairance de la carbamazépine plus faible chez les filles que chez les garçons.
L'explication met en cause les estrogènes inhibant les enzymes microsomiales. De ce fait, cette différence de clairance ne se rencontrerait chez les filles qu'à partir de la puberté (Delgado Iribarnegaray *et al.*, 1997).
- Enfin dans l'étude de Yukawa *et al.* (1997), la clairance du valproate chez les femmes est inférieure de 10% à celle des hommes.

5. facteurs génétiques

Le polymorphisme génétique des différents isoenzymes du cytochrome P450 est responsable d'une variabilité inter-individuelle du métabolisme des médicaments. La distribution relative des différents allèles varie de façon importante selon les groupes ethniques.

Dans le cas des antiépileptiques étudiés ici, c'est surtout le polymorphisme des CYP2C9 et 2C19, responsables du métabolisme de la phénytoïne et du phénobarbital qui est connu ; celui du CYP3A4 n'est pas encore très bien élucidé et ne semble pas conduire à des déficits fonctionnels aussi marqués. En ce qui concerne les UGT1A9 et 2B7, c'est l'expression plus ou moins importante des gènes qui entraîne une activité enzymatique plus ou moins intense.

- Dans le cas du CYP2C9, six allèles différents sont connus : *1, *2, *3, *4, *5, *6 (Lee *et al.*, 2002). Les sujets porteurs de deux allèles *1 sont des métaboliseurs « normaux », tandis que les allèles mutés sont associés à une diminution du métabolisme de la phénytoïne ; le CYP2C9*3 entraîne une baisse encore plus prononcée de la clairance de la phénytoïne que le CYP2C9*2 (Ingelman-Sundberg *et al.*, 1999). Les sujets en étant porteurs peuvent être hétérozygotes (métaboliseurs intermédiaires) ou homozygotes (métaboliseurs lents) pour ces allèles.

- Dans le cas du CYP2C19, huit allèles différents sont connus : *1, *2, *3, *4, *5, *6, *7, *8. L'allèle *1 est rencontré chez les métaboliseurs normaux. Les allèles *2 à *8 sont responsables d'un ralentissement du métabolisme (Desta *et al.*, 2002) ; les allèles mutés les plus communs sont les allèles *2 et *3. Mamiya *et al.* (2000) ont classé en trois groupes G₁, G₂ et G₃ les sujets de génotypes respectifs *1/*1, *1/*2 ou *1/*3, et *2/*2 ou *2/*3. Les individus des groupes G₁ et G₂ présentent une activité métabolique normale tandis que les sujets appartenant au groupe G₃ sont des métaboliseurs plus lents. La clairance totale du phénobarbital est abaissée de 18.8% chez G₃ par rapport à G₁ et G₂ ; elle tend à être plus basse chez G₂ que chez G₁.

B. facteurs de variabilité intra-individuelle

1. dose et fréquence d'administration

Ce sont certaines particularités pharmacocinétiques des antiépileptiques (vues au paragraphe correspondant) qui sont responsables des variations non proportionnelles de la concentration d'équilibre par rapport à la dose journalière. On dit alors que le médicament présente une pharmacocinétique non linéaire, ce qui rend plus difficile la prédiction de la concentration obtenue lors d'un changement de dose journalière.

- la phénytoïne, dont le mécanisme de métabolisation est saturable, voit sa concentration augmenter plus vite que la dose à partir du moment où les enzymes de parahydroxylation sont saturés. Ainsi, une faible augmentation de la dose risque d'entraîner une augmentation très importante de la concentration qui en résulte. Jusqu'à 10µg/mL, la demi-vie se situe entre 6 et 24 heures ; à concentration supérieure, la demi-vie augmente avec la concentration (McNamara, 1998). La

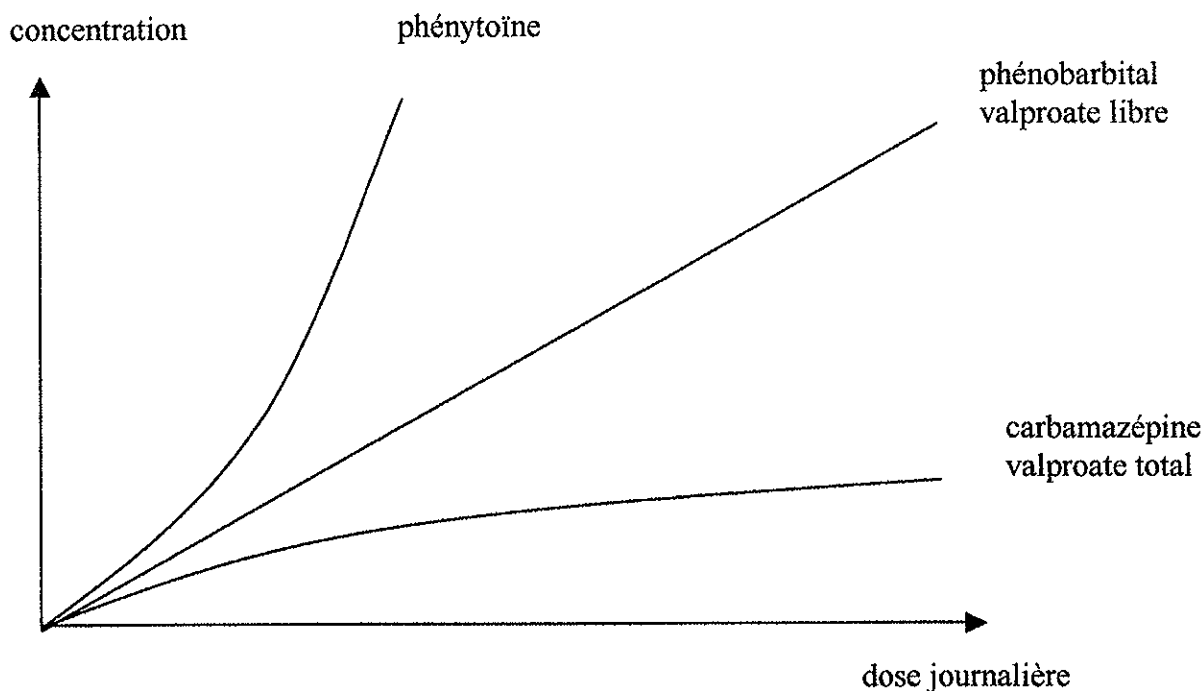
cinétique de disparition (demi-vie) dépend donc de la dose administrée ; la pharmacocinétique de ce produit est non-linéaire.

- dans le cas du valproate, c'est la liaison protéique qui est saturable. La pharmacocinétique est linéaire jusqu'à une concentration-seuil au-delà de laquelle les sites de fixation sont saturés ; l'administration d'une dose supérieure entraîne une augmentation de la fraction libre et donc une augmentation de la clairance du valproate qui est davantage présentée au niveau hépatique pour y être métabolisé. La fraction liée diminue donc lorsque la concentration totale dépasse la zone thérapeutique (Cloyd *et al.*, 2000).

- Dans le cas de la carbamazépine, c'est notamment le phénomène d'auto-induction qui régit le rapport concentration/dose : celui-ci diminue progressivement pendant les premiers temps du traitement, au fur et à mesure que l'auto-induction se met en route. La pharmacocinétique de ce produit est donc non linéaire.
Ce phénomène débute dès le 3^{ème} ou 4^{ème} jour du traitement et atteint son maximum en 20 à 30 jours (Loiseau *et al.*, 1988) ; ainsi la clairance est multipliée par 3 pendant les 2 à 3 premières semaines de traitement (Cloyd *et al.*, 2000).
C'est donc plus la répétition de prises que la dose de carbamazépine qui influence la concentration obtenue.
Par ailleurs, les doses fortes sont mal résorbées (Loiseau *et al.*, 1988).

- Le phénobarbital est le seul de ces quatre antiépileptiques à présenter une pharmacocinétique linéaire : toute augmentation de dose entraîne une augmentation proportionnelle de sa concentration d'équilibre (Cloyd *et al.*, 2000). Ainsi, on peut prédire les concentrations obtenues à partir de la dose : selon Loiseau *et al.* (1988) et McNamara, (1998), chaque mg/kg donne une concentration plasmatique d'environ 10µg/mL chez l'adulte et en moyenne 5µg/mL chez l'enfant, sachant que dans ce cas, la concentration obtenue varie en fonction de l'âge.

Figure 1 : courbes concentration en fonction de la dose (Cloyd *et al.*, 2000) :



2. formulation galénique

Avec une même molécule, selon la forme employée, on pourra observer des variations importantes de la pharmacocinétique.

- La carbamazépine par exemple, présente une résorption plus rapide si elle est employée sous forme de suspension (Loiseau *et al.*, 1988).
Les comprimés à libération contrôlée ont une biodisponibilité légèrement inférieure (10 à 20% de moins) à celle des comprimés conventionnels (Albani *et al.*, 1995).
- La phénytoïne elle, présente une biodisponibilité très variable selon la forme galénique employée. La forme sodique (ampoules injectables), plus soluble, subit une absorption plus rapide que la forme acide (comprimés) (Loiseau *et al.*, 1988).
Par ailleurs, selon les excipients utilisés, les concentrations plasmatiques obtenues peuvent être très variables : par exemple, la forme contenant du lactose, à posologie égale avec une forme contenant du sulfate de calcium, entraîne des concentrations plus

élevées pouvant être à l'origine de signes de surdosage (Loiseau *et al.*, 1988). Il est donc conseillé de traiter les patients avec une spécialité provenant toujours du même fabricant.

La taille des particules peut aussi influencer la résorption (Loiseau *et al.*, 1988).

- Le phénobarbital administré par voie intra-musculaire est plus rapidement résorbé que par voie orale (Loiseau *et al.*, 1988).
- Au contraire, le valproate a une biodisponibilité à peu près équivalente quelle que soit la forme pharmaceutique utilisée (Loiseau *et al.*, 1988). La biodisponibilité des formes orales représente 90 à 100% de celle des formes intra-veineuses (Davis *et al.*, 1994).

3. interactions médicamenteuses (Vidal 2003 :

interactions médicamenteuses ; Odou, 2000)

Nous ne verrons ici que les interactions médicamenteuses susceptibles de modifier la concentration des antiépileptiques.

- Carbamazépine :

Les interactions médicamenteuses concernent surtout les inducteurs/inhibiteurs de son métabolisme hépatique, mais aussi les inhibiteurs du métabolisme hépatique de l'époxy-carbamazépine.

- ✓ médicaments inhibant le métabolisme hépatique, entraînant de ce fait une élévation des concentrations sanguines de carbamazépine :
 - autre antiépileptique : valproate, valpromide
 - autres : érythromycine, dextropropoxyphène, isoniazide notamment, mais aussi acétazolamide, antidépresseurs imipraminiques, fluoxétine, fluvoxamine, cimétidine, clarithromycine, josamycine, danazol, viloxazine.
- ✓ médicaments induisant le métabolisme hépatique, entraînant au contraire une baisse des concentrations sanguines de carbamazépine :
 - autres antiépileptiques : phénobarbital, primidone, phénytoïne
 - autre : rifampicine

- ✓ médicaments inhibant le métabolisme hépatique de l'époxy-carbamazépine, entraînant donc des signes de surdosage ;
 - valpromide, valproate notamment, mais aussi clonazépam, felbamate

Interaction médicamenteuse particulière : auto-induction par la carbamazépine de son propre métabolisme. Ce phénomène entraîne une diminution de la demi-vie de la carbamazépine au fur et à mesure de la mise en place du traitement. La demi-vie en traitement chronique sera plus courte que celle observée lors d'une administration unique.

- Phénobarbital :

Comme dans le cas de la carbamazépine, les modifications des concentrations de phénobarbital par interactions médicamenteuses sont essentiellement dues à une inhibition ou à une induction du métabolisme hépatique du médicament. Cependant, les produits entraînant une modification significative de la concentration d'équilibre sont peu nombreux.

- ✓ Médicaments inhibiteurs du métabolisme hépatique, entraînant donc une élévation des concentrations de phénobarbital :
 - autres antiépileptiques : valproate, valpromide, phénytoïne
 - autres : felbamate
- ✓ Médicaments inducteurs du métabolisme hépatique, entraînant une légère diminution des concentrations sanguines de phénobarbital : folates qui sont des cofacteurs du métabolisme hépatique du phénobarbital.

L'auto-induction mise en évidence chez le chien et le rat ne semble pas exister chez l'homme (Anderson *et al.*, 1995).

- Valproate :

Deux types d'interactions médicamenteuses peuvent exister : le déplacement du valproate des liaisons protéiques et la modification du métabolisme hépatique.

- ✓ Médicaments qui déplacent le valproate de ses sites de fixation protéique (augmentation des concentrations sanguines de manière cliniquement significative) :
 - clofibrate, phénylbutazone, salicylés, diazépam (Loiseau *et al.*, 1988)
 - autre antiépileptique : phénytoïne

- ✓ Médicaments qui augmentent le métabolisme du valproate :
 - autres antiépileptiques : phénobarbital, primidone, phénytoïne, carbamazépine
 - autre : méfloquine (contre-indiquée car celle-ci possède un effet convulsivant), carbipénèmes, monobactames

- Phénytoïne :

Les mécanismes des interactions médicamenteuses peuvent être une modification de la résorption, un déplacement des protéines plasmatiques ou une induction/inhibition du métabolisme hépatique.

- ✓ Modification de la résorption par des médicaments anti-acides ou modifiant le transit, le charbon , le calcium (Loiseau *et al.*, 1988), le sucralfate, certains cytotoxiques
- ✓ Déplacement de la phénytoïne de ses sites de fixation protéique par thyroxine, acide salicylique, phénylbutazone et AINS, certains sulfamides, tolbutamide, valproate (Loiseau *et al.*, 1988)
- ✓ Inhibition du métabolisme hépatique par les barbituriques, chloramphénicol, disulfirame, sulfaméthoxazole, sulfafurazole, sulfaméthizol, fluconazole, miconazole, cimétidine, progabide, isoniazide, amiodarone, ticlopidine, clopidogrel, nifédipine, fluoxétine, fluvoxamine, viloxazine
- ✓ Induction du métabolisme hépatique par les folates, la rifampicine, la carbamazépine, les barbituriques à faible dose (Loiseau *et al.*, 1988)

4. fluctuations nycthémerales (Loiseau *et al.*, 1988)

- D'importantes fluctuations nycthémerales des concentrations plasmatiques s'observent chez les patients sous carbamazépine. C'est pourquoi le dosage plasmatique ne doit pas se faire à n'importe quel moment de la journée (par exemple le matin à jeun).
- Le valproate dont la demi-vie est courte, sera administré en plusieurs prises journalières, ce qui permet d'obtenir la concentration la plus stable possible. De plus, pour avoir un

résultat significatif, il faudrait dans l'idéal établir le profil des concentrations en fonction du temps ; en pratique courante, cela n'est jamais fait.

Si un seul dosage est effectué, il est préférable de le faire le matin avant la première prise de la journée, ce qui reflète mieux la concentration d'équilibre (Turnbull *et al.*, 1983).

5. compliance au traitement

Même si le patient le nie, une mauvaise observance est relativement fréquente, entraînant de ce fait des concentrations plasmatiques inférieures à celles attendues. Cela apparaît parfois lorsque le patient est hospitalisé : sans modification du traitement, les concentrations plasmatiques se mettent subitement à remonter à la valeur attendue (Kutt *et al.*, 1974).

Cette non-compliance peut être volontaire (recherche d'autonomie et d'indépendance chez l'adulte jeune surtout) ou involontaire (incapacité à comprendre le traitement et la nécessité de prises régulières, oubli...) (Theodore *et al.*, 1996).

III. conclusion

Il existe donc un très grand nombre de facteurs pouvant modifier la pharmacocinétique de ces médicaments et en conséquence, les concentrations plasmatiques obtenues suite à l'administration d'une certaine dose sont plus ou moins imprévisibles. Cela est notamment le cas avec la phénytoïne qui, selon Loiseau *et al.* (1988), est « l'antiépileptique le plus difficile à manier », tandis que le phénobarbital semble le plus facile à utiliser.

Des méthodes permettant de prévoir la concentration d'antiépileptiques à l'équilibre en fonction de la dose administrée existent. C'est notamment le cas des études Bayésiennes qui, à partir de la distribution des paramètres pharmacocinétiques (clairance, volume de distribution...) d'un médicament dans une population et de leur corrélation éventuelle avec des covariables morphologiques (taille, poids...) et/ou physiopathologiques (sexe, âge, créatinine plasmatique, albuminémie...) permettent de prédire la concentration sérique en fonction de la dose dans cette population (exemple : El Desoky *et al.*, 2002). Cette prédiction est affinée lorsque des valeurs de concentrations mesurées seront prises en compte. L'inconvénient de cette méthode est qu'elle nécessite au préalable de lourdes investigations dans la population en question.

Les effets thérapeutiques et toxiques dépendent beaucoup plus des concentrations sanguines de l'antiépileptique que de la posologie, si bien qu'un suivi thérapeutique par des dosages plasmatiques peut s'avérer utile afin de maintenir les concentrations dans la zone thérapeutique.

DEUXIEME PARTIE :
RELATIONS CONCENTRATION-EFFICACITE
ET CONCENTRATION-TOXICITE

Tout médicament administré à un malade doit l'être à une concentration suffisante pour être efficace, mais non excessive de façon à éviter l'apparition de toxicité. Entre ces deux concentrations extrêmes, est définie la « zone thérapeutique », dans laquelle le principe actif améliore la pathologie sans pour autant induire des effets indésirables doses-dépendants. En réalité, il s'agit d'une zone de concentrations correspondant à une forte probabilité d'efficacité et une faible probabilité de toxicité, au sein d'une population. En principe, c'est cette zone de concentrations que le médecin cherche à atteindre lors du traitement des malades.

De nombreuses études portant sur la détermination des concentrations thérapeutiques et toxiques des antiépileptiques en fonction de l'indication, ont été entreprises ; les résultats de certaines d'entre elles sont exposés dans ce chapitre.

I. études concernant les concentrations thérapeutiques et toxiques des antiépileptiques

Les abréviations utilisées dans les tableaux qui vont suivre peuvent être consultées dans l'annexe 1.

Tableau 3 : Les différentes études explorant les relations concentration-effets

	Antiépileptique(s) étudié(s)	Type de crises	Concentrations étudiées	
			efficace	toxique
Etude 1	PHT	Grand Mal	<input checked="" type="checkbox"/>	
Etude 2	PHT	Partielles +/- généralisation	<input checked="" type="checkbox"/>	
Etude 3	PHT	Grand Mal	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Etude 4	PHT			<input checked="" type="checkbox"/>
Etude 5	PHT, PB	Grand Mal +/- psychomotrices	<input checked="" type="checkbox"/>	
Etude 6	PHT, CBZ, PB	Partielles et tonico-cloniques	<input checked="" type="checkbox"/>	
Etude 7	PHT, CBZ, PB	Partielles et tonico-cloniques	<input checked="" type="checkbox"/>	
Etude 8	CBZ, PHT, VPA	Partielles et généralisées	<input checked="" type="checkbox"/>	
Etude 9	CBZ			<input checked="" type="checkbox"/>
Etude 10	VPA	Partielles et généralisées	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Etude 11	VPA	Partielles et généralisées	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Tableau 4 : résumé synthétique de Lund (1974)

METHODOLOGIE	RESULTATS	CONCLUSION																				
<p>Objectif: Etude des concentrations plasmatiques efficaces de PHT contre les crises Grand Mal.</p> <p>Patients: 32 patients (20 hommes et 12 femmes) Age moyen : 33 ans (15 à 68 ans) Durée moyenne de l'épilepsie : 9 ans (1 à 38 ans) Epilepsie légère à modérément sévère.</p> <ul style="list-style-type: none"> n=18 : crises partielles complexes avec parfois une généralisation secondaire n=14 : crises généralisées d'emblée <p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> au moins une crise Grand Mal dans les 2 derniers mois, traités par PHT-acide (Diflydan®) depuis au moins 1 an. <p>Traitement: PHT en 2 prises/jour, à dose nécessaire pour obtenir C=15µg/mL ; si inefficace contre les crises GM, augmenter à 20µg/mL.</p> <ul style="list-style-type: none"> n=16 : monothérapie n=12 : bithérapie (CBZ ou PB) n=4 : trithérapie (CBZ et PB) <p>2^{ème} année : forme acide de PHT remplacée par son sel de sodium (Epanutin®), de meilleure biodisponibilité, chez 25 patients.</p> <p>Suivi pendant 3 ans : tous les 3 à 4 mois la 1^{ère} année, tous les 1 à 2 mois les 2 années suivantes ; à chaque visite : concentrations plasmatiques*, nombre de crises GM et effets indésirables éventuels.</p>	<p>Relation concentration/efficacité thérapeutique contre les crises GM :</p> <p>1^{ère} année : C=6.1µg/mL : 5.8 crises/personne/an. 2^{ème} année : C=11.7µg/mL : 4.1 crises/personne/an. 3^{ème} année : C=15.0µg/mL : 1.6 crises/personne/an.</p> <p>Soit 2 groupes de patients : avec ou sans crises GM la 3^{ème} année. Chaque année, les concentrations observées dans les 2 groupes ne diffèrent pas significativement.</p> <p>Les patients non contrôlés la 3^{ème} année sont aussi ceux qui ont eu le plus de crises pendant la 1^{ère} et la 2^{ème} année ; même amélioration relative dans les 2 groupes.</p> <p>Comparaison crises généralisées d'emblée (n=14) et secondairement généralisées (n=18) :</p> <table border="1" data-bbox="550 761 678 1433"> <thead> <tr> <th colspan="2">Crises généralisées d'emblée (n=14)</th> <th colspan="2">Crises secondairement généralisées (n=18)</th> </tr> <tr> <th>Concentration moyenne (µg/mL)</th> <th>Nombre de crises moyen /personne</th> <th>Concentration moyenne (µg/mL)</th> <th>Nombre de crises moyen /personne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>7.6</td> <td>7.6</td> <td>5.7</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>5.9</td> <td>11.5</td> <td>3.5</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>14.3</td> <td>15.8</td> <td>1.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>Comparaison mono/polythérapie : Pendant les 2 premières années, fréquence annuelle moyenne des crises GM plus élevée en polythérapie (8.1 et 5.6) qu'en monothérapie (3.5 et 2.7).</p> <p>Concentrations efficaces contre les crises partielles : Chez les patients concernés, aucune amélioration de ces crises aux concentrations étudiées ici.</p> <p>Relation concentrations plasmatiques/effets secondaires aigus :</p> <ul style="list-style-type: none"> C=20 à 25µg/mL : 1 cas sur 31 d'effets indésirables C=25 à 30µg/mL : 1 cas sur 9 d'effets indésirables C=30 à 35µg/mL : 8 cas sur 8 d'effets indésirables 	Crises généralisées d'emblée (n=14)		Crises secondairement généralisées (n=18)		Concentration moyenne (µg/mL)	Nombre de crises moyen /personne	Concentration moyenne (µg/mL)	Nombre de crises moyen /personne	1	7.6	7.6	5.7	2	5.9	11.5	3.5	3	14.3	15.8	1.8	<p>Diminution significative de fréquence des crises GM quand les concentrations augmentent.</p> <p>Les patients non contrôlés la 3^{ème} année ont une épilepsie plus sévère. La concentration efficace dépend de la sévérité de l'épilepsie :</p> <ul style="list-style-type: none"> épilepsie légère : 10 à 15µg/mL épilepsie modérée : 20µg/mL <p>Concentrations moyennes et contrôle des crises ne diffèrent pas significativement selon que la crise est généralisée d'emblée ou non.</p> <p>Polythérapie employée dans les cas plus sévères, ce qui explique la fréquence de crises plus élevée.</p> <p>Moins bonne réponse au traitement par PHT pour les épilepsies partielles.</p> <p>Effets indésirables dose-dépendants à partir de 20µg/mL ; leur fréquence et intensité augmentent avec la concentration.</p>
Crises généralisées d'emblée (n=14)		Crises secondairement généralisées (n=18)																				
Concentration moyenne (µg/mL)	Nombre de crises moyen /personne	Concentration moyenne (µg/mL)	Nombre de crises moyen /personne																			
1	7.6	7.6	5.7																			
2	5.9	11.5	3.5																			
3	14.3	15.8	1.8																			

Etude numéro 1 :

LUND L. – Anticonvulsant effect of Diphenylhydantoin relative to plasma levels : a prospective three-years study in ambulant patients with generalized epileptic seizures. – Archives of Neurology, 1974, 31, p. 289-294.

Conclusion générale :

L'augmentation des concentrations de phénytoïne est significativement corrélée à une diminution de fréquence des crises Grand Mal. Cependant plus l'épilepsie est sévère (crises plus fréquentes avant le traitement), plus les concentrations nécessaires au contrôle des crises seront élevées.

Par ailleurs, qu'elles soient généralisées d'emblée ou secondairement généralisées, les mêmes concentrations semblent nécessaires, ce qui n'est pas le cas avec les crises partielles. Cela peut être expliqué par le mécanisme d'action de la phénytoïne : celle-ci limite la propagation des décharges épileptiques au niveau du cortex cérébral.

Les effets secondaires dose-dépendants apparaissent à partir de 20 µg/mL et deviennent plus constants au delà de 30 µg/mL.

La zone thérapeutique de la phénytoïne pour les crises Grand Mal peut donc, à partir de cette étude, être fixée à :

- 10-30 µg/mL pour les épilepsies légères,
- 20-30 µg/mL pour les épilepsies modérées.

Remarques :

*Les concentrations sont mesurées par spectrophotométrie la 1^{ère} année et par chromatographie gazeuse les 2^{ème} et 3^{ème} années ; les investigateurs se sont auparavant assurés que cela ne biaisait pas le résultat obtenu. Par ailleurs, aucune détermination plasmatique n'est effectuée moins de dix jours après un changement de dose de phénytoïne, de façon à laisser le temps aux concentrations de se stabiliser.

Il s'agit d'une étude prospective suivie par le même examinateur du début à la fin.

Critiques :

- Les patients ne sont pas hospitalisés, ce qui ne permet pas d'assurer une bonne observance.
- L'ancienneté de l'épilepsie varie beaucoup selon les patients, ce qui ne permet pas le même pronostic de réponse pour un traitement identique.

- Les patients sous bi- ou trithérapie risquent de voir apparaître des interactions médicamenteuses modifiant les concentrations de phénytoïne observées. Par ailleurs, ils rentrent dans cette étude car ils sont résistants aux autres traitements et donc, leur épilepsie est plus sévère.
- Pour chaque patient, on essaie dans la mesure du possible de faire la visite et donc le prélèvement sanguin à heure fixe. Par contre cette dernière peut varier selon les patients et donc être soit à la suite, soit à distance de la prise médicamenteuse, ce qui implique un biais dans la mesure des concentrations observées.
- L'étude ne précise pas comment sont relevés les effets indésirables.

Tableau 5 : résumé synthétique de Turnbull *et al.* (1984)

METHODOLOGIE	RESULTATS	CONCLUSION
<p>Objectif : Définir une corrélation entre concentrations plasmatiques et efficacité de la PHT contre les crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.</p> <p>Patients : 26 patients (hommes et femmes) Age moyen : 34 ans (17 à 66 ans)</p> <ul style="list-style-type: none"> • n=23 : crises partielles complexes • n=3 : crises partielles simples <p>Généralisation secondaire chez 18 patients.</p> <p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • plus de 16 ans, • au moins 2 crises partielles avec ou sans généralisation dans les 3 précédentes années. <p>Traitement : Monothérapie par PHT dans les 3 mois suivant leur dernière crise (jamais traités avant). Posologie : 300mg/j, puis selon l'efficacité on augmente par paliers de 25 ou 50 mg jusqu'à cessation des crises ou apparition d'une toxicité.</p> <p>Suivi tous les 3 mois, pendant 6 à 36 mois : nombre de crises et concentrations sériques de PHT. Relation nombre de crises en 3 mois / concentration de PHT au début des 3 mois.</p>	<p>➤ 6 patients sur 26 (23%) sont contrôlés pendant tout le suivi :</p> <ul style="list-style-type: none"> • n=1 (17%) à concentration variable • n=3 (50%) à concentration > 10 µg/mL • n=2 (33%) à concentration < 10 µg/mL <p>➤ 20 patients sur 26 (77%) ont encore des crises partielles ; 4 patients sur 18 (22%) présentent encore une généralisation secondaire.</p> <p>Sur l'ensemble des 20 patients présentant encore des crises partielles, tous résultats confondus : $C_{PACG} < C_{PSC}$ (différence non significative car trop peu de cas) et $C_{PSC} < C_{PACP}$ (différence significative).</p> <p>Chez un même patient qui présente à la fois des périodes avec et sans crises (n=16) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - $C_{PACP} > C_{PSC}$ (différence non significative) - $C_{PACG} < C_{PSC}$ (différence significative) <p>Dans 3 cas sur 4, les crises secondairement généralisées cessent quand on passe à une concentration > 8 µg/mL.</p>	<p>Concentrations thérapeutiques de PHT contre les crises partielles très variables selon les patients.</p> <p>PHT beaucoup plus efficace contre les crises secondairement généralisées que contre les crises partielles.</p> <p>Crises partielles : mauvaise corrélation concentrations plasmatiques de PHT/efficacité thérapeutique, et LIZT difficile à définir.</p> <p>Crises secondairement généralisées : LIZT serait d'environ 8 µg/mL.</p>

Etude numéro 2 :

TURNBULL D.M., RAWLINS M.D., WEIGHTMAN D. *et al.* – Therapeutic serum concentration of phenytoin : the influence of seizure type. – Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 1984, 47, p. 231-234.

Conclusion générale :

L'efficacité des concentrations sériques de phénytoïne est très variable selon les patients, mais aussi selon le type de crises.

Chez les épileptiques partiels, la phénytoïne est efficace à concentration relativement faible ($8\mu\text{g/mL}$) pour prévenir les généralisations secondaires. Mais elle l'est beaucoup moins contre les crises partielles pour lesquelles aucune corrélation entre la concentration et le contrôle des crises n'a pu être démontrée.

Cela peut s'expliquer par le mécanisme d'action principal de la phénytoïne qui semble consister à supprimer la propagation des crises à partir du foyer épileptogène ; il faut donc définir la zone thérapeutique en fonction du type de crises.

Critiques :

- Les patients ne sont pas hospitalisés, ce qui ne permet pas d'assurer une bonne observance.
- La durée du suivi de certains patients semble insuffisante.
- Le nombre de cas de crises partielles simples est insuffisant pour pouvoir en tirer une conclusion. Il n'est donc pas fait de distinction entre les crises partielles simples et complexes.
- La méthode de dosage de la phénytoïne ne figure pas dans l'étude.
- Quand on compare les concentrations observées, tous patients ayant des crises confondus, ceux qui résistent au traitement (souvent épileptiques partiels) présentent des concentrations plus élevées car la dose a été augmentée au maximum pour essayer d'obtenir une réponse, faisant donc augmenter la concentration moyenne pendant les périodes avec crises partielles. Cela permet d'expliquer le résultat paradoxal observé dans cette étude : $C_{\text{PACP}} > C_{\text{PSC}}$.
- Au contraire, deux patients sont totalement contrôlés à des concentrations faibles ($<10\mu\text{g/mL}$) ; ils souffrent probablement d'une épilepsie peu sévère.

Tableau 6 : résumé synthétique de Buchthal *et al.* (1960)

METHODOLOGIE	RESULTATS	CONCLUSION
<p>Objectif : Etude des concentrations sériques efficaces et toxiques de PHT contre les crises GM.</p> <p>Patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Groupe 1 : n=12 (6 hommes, 6 femmes) Age : 19 à 58 ans. Hospitalisés et jamais traités par PHT. Crises GM (1/jour à 1/semaine). • Groupe 2 : n= 17 6 enfants (4 à 12 ans) ; 11 adultes (15 à 77 ans) Hospitalisés, avec crises GM sévères. • Groupe 3 : n=51 Age : 5 à 64 ans. Ambulatoire, avec crises GM (1/mois). • Groupe 4 : n=94 n=26 volontaires ou névralgie du trijumeau - n=68 épileptiques <p>Traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Groupe 1 : 0.2 à 0.7gf de PHT par voie orale. suivi : concentration sérique et EEG 1 à 2 fois/j pendant 3 à 4 semaines. • Groupe 2 : traitement adéquat par PHT (depuis au moins 6 mois) et PB. Suivi : concentration sérique à l'équilibre (1 ou 2 fois). • Groupe 3 : suivi : concentration de PHT à l'équilibre (1 ou 2 fois). • Groupe 4 : 0.2 à 0.7gf de PHT par voie orale. Suivi : effets indésirables <p>Mesure des concentrations sériques : par spectrophotométrie ; au moins 2 déterminations à partir d'un échantillon et la moyenne est retenue.</p>	<p>Relation concentration de PHT / efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Groupe 1 : - C<10µg/mL : pas d'amélioration clinique - C=10 à 50µg/mL : 1 seul patient a refait une seule crise (à C=19µg/mL). • Groupe 3 : - C<10µg/mL (n=24) : 25% d'amélioration clinique, 71% de dégradation - C=11 à 48 µg/mL (n=27) : 79% d'amélioration clinique importante (>50% de réduction des crises). Parmi eux, n=15 à C>15µg/mL : 86% d'amélioration clinique. <p>Relation concentration de PHT / incidence d'anomalies paroxystiques à l'EEG :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Groupe 1 : chez n=11, incidence diminue de moitié quand C=10 à 50µg/mL. • Groupe 3 : - C>10µg/mL (n=27) : 50% de réduction; 33% stable ; 17% d'augmentation des anomalies. - C<10µg/mL (n=24) : 50% d'augmentation ; 33% stable ; 17% de réduction des anomalies. <p>Relation concentration de PHT / effets secondaires : n= 174</p> <ul style="list-style-type: none"> - C<14µg/mL (n=86) : n=0 effets indésirables - C=10 à 30µg/mL (n=84) : n=0 effets indésirables prononcés ; n=13 (15%) moyens ; n=71 (85%) absents. - C=30 à 60µg/mL (n=34) : n=17 (50%) effets indésirables prononcés ; n=8 (24%) moyens ; n=9 (26%) absents. <p>Etude de la tolérance aux effets indésirables : C=30 à 60µg/mL (n=34), dont n=24 avec données suffisantes : PHT prise depuis moins de 6 mois ou plusieurs années.</p> <ul style="list-style-type: none"> - PHT depuis moins de 6 mois : 12% sans effets indésirables, 50% d'effets indésirables prononcés. - PHT depuis plusieurs années : 44% sans effets indésirables, 31% d'effets indésirables prononcés. 	<p>L'efficacité clinique augmente avec les concentrations sériques de PHT. Une nette amélioration clinique s'observe lorsque C>10 à 15µg/mL.</p> <p>Il semble exister un seuil à 10µg/mL, concentration à partir de laquelle on observe une nette diminution des anomalies paroxystiques à l'EEG.</p> <p>Les effets indésirables apparaissent au-delà de 14µg/mL. Seules des concentrations supérieures à 30µg/mL ont pu entraîner l'apparition d'effets indésirables prononcés.</p> <p>Au bout de plusieurs mois à années, il se développe une tolérance aux effets indésirables de la PHT. Ainsi même à des concentrations supérieures à 30µg/mL, 44% des patients ne présentent pas d'effets indésirables.</p>

Etude numéro 3 :

BUCHTHAL F., SVENSMARK O., SCHILLER P.J. – Clinical and electroencephalographic correlations with serum levels of diphenylhydantoin. – Archives of Neurology, 1960, 2, p. 624-670.

Conclusion générale:

Dans les crises Grand Mal, la limite inférieure de zone thérapeutique de la phénytoïne semble être de 10µg/mL. Cette même concentration entraîne une diminution importante de l'activité paroxystique à l'électroencéphalogramme.

Les effets secondaires apparaissent à partir de 14µg/mL ; leur intensité augmente avec l'élévation des concentrations sériques et c'est surtout au-delà de 30µg/mL que des effets indésirables plus importants sont observés. Cependant, ces effets secondaires ne sont pas constants et varient beaucoup d'un individu à l'autre ; de plus, il se développe une tolérance à ces effets au cours du temps.

Remarques :

- L'évolution clinique de l'épilepsie (amélioration/dégradation), ainsi que les variations (augmentation/diminution) des anomalies paroxystiques à l'électroencéphalogramme, sont définies par rapport à 2 à 3 mois auparavant, donc avant que la dose adéquate de phénytoïne n'ait été prescrite.
- Les effets indésirables de la phénytoïne observés dans l'étude sont : fatigue, vertiges, nystagmus, ataxie, vision double et scintillations. L'hyperplasie gingivale (effet indésirable chronique) n'est pas prise en compte.

Critiques :

- Certains patients sont hospitalisés, d'autres pas.
- Certains sont traités par bithérapie, ce qui peut entraîner des interactions pharmacodynamiques et donc une modification des concentrations apparemment efficaces de phénytoïne.
- Adultes et enfants sont inclus dans l'étude, sans différencier les résultats obtenus.
- Les patients présentent une épilepsie de sévérité et d'ancienneté différentes.
- Les critères de classification de la sévérité des effets indésirables sont inconnus (« prononcés », « moyens », « absents »).

Tableau 7 : résumé synthétique de Kutt *et al.* (1964)

METHODOLOGIE	RESULTATS	CONCLUSION
<p><u>Objectif</u> : étude de la relation entre concentrations de PHT et signes d'intoxication observés.</p> <p><u>Patients</u> : n=32</p> <p>critère d'inclusion : avoir souffert de nystagmus, d'ataxie ou de troubles comportementaux lors d'un traitement par PHT.</p> <p>Remarque : - n=12 : anomalie du métabolisme de la PHT, d'où des signes de toxicité dès 4 à 5 mg/kg. - n=20 : signes de toxicité si dose > 10mg/kg.</p>	<p><u>Relation concentrations plasmatiques/effets indésirables</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - nystagmus à C=15 à 25µg/mL (moyenne : 20µg/mL). - ataxie à partir de C=30µg/mL. - ralentissement mental à partir de C=40µg/mL. <ul style="list-style-type: none"> • nystagmus : Toujours présent si C > 20µg/mL. Ses caractéristiques varient selon C : - C > 15 µg/mL : nystagmus si regard latéral - C > 30 µg/mL : nystagmus si regard à au moins 45° - C > 50 µg/mL : nystagmus présent même si regard vers l'avant • ataxie : - C > 30 µg/mL : quelques problèmes de démarche instable. - C = 40 µg/mL : ataxie, instabilité, difficultés à marcher chez tous les patients. - 2 patients avec C > 60 µg/mL ne peuvent plus se lever. - 1 patient avec C = 53 µg/mL a du mal à se lever. • ralentissement mental (léthargie, impossibilité de se concentrer) : - n=3 : confusion, désorientation quand C > 60 µg/mL. - n=1 : confusion quand C = 53 µg/mL. - n=1 : C = 89 µg/mL, pourtant bien orienté mais ne peut se concentrer. <p>Remarque : les sujets âgés montrent des modifications mentales plus importantes pour une même concentration.</p>	<p>Corrélation concentrations plasmatiques/effets secondaires toxiques démontrée : plus C augmente, plus les signes de toxicité sont sévères. Quand C augmente, apparition d'abord de nystagmus, puis ataxie et enfin ralentissement mental.</p> <p>Nystagmus=symptôme le plus sûr pour constater une concentration trop élevée (non subjectif et assez constant).</p>

Etude numéro 4 :

KUTT H., WINTERS W., KOKENGE R. *et al.* – Diphenylhydantoin metabolism, blood levels, and toxicity. – Archives of Neurology, 1964, 11, p. 642-648.

Conclusion générale:

Les effets indésirables de la phénytoïne sont notamment un nystagmus, une ataxie et un ralentissement mental qui sont tous dose-dépendants ; le nystagmus apparaît de façon constante au-delà de 20µg/mL et ses caractéristiques varient selon la concentration sanguine, puis l'ataxie apparaît pour des concentrations supérieures à 30µg/mL, et enfin un ralentissement mental est constaté à partir de 40µg/mL.

Remarque :

L'apparition de signes toxiques pour des concentrations plasmatiques différentes chez les patients était attribuée par les auteurs soit à une susceptibilité neuronale différente, soit à une absence de proportionnalité entre les concentrations plasmatiques et les concentrations cérébrales, éventuellement du fait de l'altération de la barrière hémato-encéphalique. Depuis, on pense que c'est plutôt la susceptibilité neuronale qui est en cause.

Critique :

L'étude fournit très peu d'indications sur les patients : âge, durée du traitement par phénytoïne (pouvant entraîner une tolérance aux effets indésirables de la phénytoïne).

Tableau 8 : résumé synthétique de Travers *et al.* (1972)

METHODOLOGIE	RESULTATS	CONCLUSION																																																								
<p>Objectif : étude, en fonction du sexe, des concentrations efficaces de PHT et de PB.</p> <p>Patients : 118 patients (81 hommes et 37 femmes) Age moyen : 39 ans (14 à 73 ans) Crises Grand Mal et/ou crises psychomotrices.</p> <p>Traitement : PHT et/ou PB, et/ou primidone :</p> <ul style="list-style-type: none"> • n=24 : PHT seule • n=84 : PHT et PB/primidone • n=10 : PB et/ou primidone <p>PHT en 1^{ère} intention, en augmentant les doses, puis si inefficace, association ou substitution par un autre AE.</p> <p>Suivi lors de visites :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ évaluation de la fréquence des crises : <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3 crises/semaine : haute fréquence • < 1 crise/mois : basse fréquence • entre les 2 : moyenne fréquence ➢ évaluation de la réduction des crises par rapport à la période la moins bien contrôlée : <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 50% de réduction : bon contrôle • < 50% de réduction : contrôle passable • pas de réduction : contrôle médiocre ➢ mesures des concentrations plasmatiques d'AE*. 	<p><u>Relation sexe / concentration :</u></p> <table border="1" data-bbox="175 840 414 1433"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Doses (mg/kg)</th> <th colspan="2">Concentrations (µg/mL)</th> </tr> <tr> <th>hommes</th> <th>femmes</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2.0-3.9</td> <td>5.2</td> <td>3.5</td> </tr> <tr> <td>4.0-5.9</td> <td>13.4</td> <td>8.5</td> </tr> <tr> <td>6.0-7.9</td> <td>22.6</td> <td>16.2</td> </tr> <tr> <td>0.5-1.4</td> <td>11.4</td> <td>11.2</td> </tr> <tr> <td>1.5-3.4</td> <td>29.1</td> <td>18.2</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Relation concentration / efficacité thérapeutique en polythérapie PB+PHT (n=57) :</u></p> <table border="1" data-bbox="502 817 805 1444"> <thead> <tr> <th></th> <th>Concentration de PHT (µg/mL)</th> <th>Concentration de PB (µg/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>bon contrôle</td> <td>10.1</td> <td>15.0</td> </tr> <tr> <td>contrôle passable</td> <td>11.2</td> <td>15.6</td> </tr> <tr> <td>contrôle médiocre</td> <td>18.1</td> <td>17.2</td> </tr> <tr> <td>basse fréquence</td> <td>10.0</td> <td>14.6</td> </tr> <tr> <td>fréquence moyenne</td> <td>12.4</td> <td>16.4</td> </tr> <tr> <td>haute fréquence</td> <td>27.2</td> <td>20.0</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Comparaison de réponse thérapeutique entre hommes et femmes dans ce même groupe :</u></p> <table border="1" data-bbox="893 828 1061 1444"> <thead> <tr> <th></th> <th>hommes</th> <th>femmes</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bon contrôle</td> <td>64%</td> <td>42%</td> </tr> <tr> <td>Contrôle médiocre</td> <td>17%</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>Basse fréquence</td> <td>64%</td> <td>42%</td> </tr> <tr> <td>Fréquence intermédiaire</td> <td>30%</td> <td>42%</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Relation traitement / fréquence des crises :</u> PHT seule (n=24) : 75% basse fréquence PHT+PB ou primidone (n=84) : 54% basse fréquence Primidone+PB : 28% basse fréquence</p>	Doses (mg/kg)	Concentrations (µg/mL)		hommes	femmes	2.0-3.9	5.2	3.5	4.0-5.9	13.4	8.5	6.0-7.9	22.6	16.2	0.5-1.4	11.4	11.2	1.5-3.4	29.1	18.2		Concentration de PHT (µg/mL)	Concentration de PB (µg/mL)	bon contrôle	10.1	15.0	contrôle passable	11.2	15.6	contrôle médiocre	18.1	17.2	basse fréquence	10.0	14.6	fréquence moyenne	12.4	16.4	haute fréquence	27.2	20.0		hommes	femmes	Bon contrôle	64%	42%	Contrôle médiocre	17%	50%	Basse fréquence	64%	42%	Fréquence intermédiaire	30%	42%	<p>Tendance pour les femmes à obtenir, pour une même dose/kg, une concentration sanguine d'AE plus faible que les hommes (mais les différences observées ne sont pas significatives, vraisemblablement du fait de faibles effectifs).</p> <p>Meilleur contrôle, et fréquence des crises plus basse quand les concentrations moyennes diminuent. En fait, l'épilepsie étant mal contrôlée, on augmente les doses ; les doses augmentent donc avec la sévérité de l'épilepsie.</p> <p>Dans cette population, aux concentrations optimales, les femmes ont tendance à avoir des crises plus fréquentes et un moins bon contrôle que les hommes.</p> <p>PHT utilisée en 1^{ère} intention, puis seulement si inefficace, on passe à un autre AE, donc les épilepsies les plus sévères ne restent pas sous PHT seule ; le résultat est biaisé !</p>
Doses (mg/kg)	Concentrations (µg/mL)																																																									
	hommes	femmes																																																								
2.0-3.9	5.2	3.5																																																								
4.0-5.9	13.4	8.5																																																								
6.0-7.9	22.6	16.2																																																								
0.5-1.4	11.4	11.2																																																								
1.5-3.4	29.1	18.2																																																								
	Concentration de PHT (µg/mL)	Concentration de PB (µg/mL)																																																								
bon contrôle	10.1	15.0																																																								
contrôle passable	11.2	15.6																																																								
contrôle médiocre	18.1	17.2																																																								
basse fréquence	10.0	14.6																																																								
fréquence moyenne	12.4	16.4																																																								
haute fréquence	27.2	20.0																																																								
	hommes	femmes																																																								
Bon contrôle	64%	42%																																																								
Contrôle médiocre	17%	50%																																																								
Basse fréquence	64%	42%																																																								
Fréquence intermédiaire	30%	42%																																																								

Etude numéro 5 :

TRAVERS R.D., REYNOLDS E.H. – Variation in response to anticonvulsants in a group of epileptic patients. – Archives of Neurology, 1972, 27, p. 29-33.

Conclusion générale :

Pour une même dose par kilogramme d'antiépileptique, les femmes ont tendance à obtenir des concentrations plasmatiques plus faibles que les hommes.

Par ailleurs, même aux concentrations optimales, les femmes n'obtiennent pas un aussi bon contrôle des crises que les hommes.

Remarque :

*Le dosage des antiépileptiques est effectué par chromatographie gaz-liquide.

Critiques :

- Les patients ne sont pas hospitalisés, ce qui ne permet pas d'assurer une bonne observance.
- Aucune précision n'est donnée sur la fréquence du suivi.
- Beaucoup de patients sont sous polythérapie, ce qui peut entraîner des interactions médicamenteuses et être le signe d'une épilepsie plus sévère.
- Deux types de crises sont prises en compte indifféremment.
- Aucun renseignement tel que l'ancienneté, ou la sévérité de l'épilepsie, n'est fourni sur les patients.

Tableau 9 : résumé synthétique de Schmidt *et al.* (1984)

METHODOLOGIE	RESULTATS	CONCLUSION
<p>Objectif : étude des concentrations efficaces de PHT, PB et CBZ contre les crises partielles et tonico-cloniques.</p> <p>Patients : 84 patients (58 hommes et 26 femmes) âge moyen : 39 ans (11 à 77 ans)</p> <ul style="list-style-type: none"> • n=40 : crises tonico-cloniques seulement • n=25 : crises partielles et tonico-cloniques • n=13 : crises partielles seulement • n=6 : crises tonico-cloniques et autres crises (absences ou crises myocloniques) <p>Critère d'inclusion : tous ont été indemnes de toute crise pendant au moins un an, grâce à leur traitement.</p> <p>Traitement : Monothérapie par :</p> <ul style="list-style-type: none"> • PHT (n=53) • Primidone (n=17) • PB (n=3) • CBZ (n=11) <p>Si les crises persistent, on augmente les doses journalières jusqu'à cessation des crises ou survenue d'une toxicité.</p> <p>Suivi pendant 29 mois en moyenne (14 à 84 mois).</p> <p>Critères d'efficacité : contrôle complet des crises pendant un an.</p> <p>Concentration efficace* déterminée à partir de la concentration à laquelle la dernière crise a eu lieu et de la première concentration permettant le contrôle complet pendant un an.</p> <p>Remarque : la primidone est le précurseur du PB, et la concentration thérapeutique de PB ne diffère pas entre les patients sous primidone et sous PB.</p>	<p>Cessation complète de toutes crises pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> • PHT : C=17.9µg/mL (3 à 50µg/mL) • PB : C=24.5µg/mL (3 à 43µg/mL) • CBZ : C=6.5µg/mL (4.8 à 9.7µg/mL) <p>Patients contrôlés sous PHT :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 21% à C<10µg/mL • 49% à C=10 à 20µg/mL • 30% à C>20µg/mL <p>Soit les concentrations « hautes » :</p> <ul style="list-style-type: none"> • PHT : C≥15µg/mL • PB : C≥25µg/mL • CBZ : C≥6µg/mL <p>Et les concentrations « basses » :</p> <ul style="list-style-type: none"> • PHT : C<15µg/mL • PB : C<25µg/mL • CBZ : C<6µg/mL <p>Patients présentant des concentrations hautes : épilepsie partielle ++.</p> <p>Patients présentant des concentrations basses : épilepsie généralisée ++.</p> <p>Dans concentrations hautes, patients ayant une fréquence de crises plus élevée pendant leur première année d'épilepsie et l'année avant le traitement.</p>	<p>Large variations individuelles des concentrations thérapeutiques de PHT, PB et CBZ.</p> <p>Bonne réponse thérapeutique chez les patients avec crises généralisées seulement. Moins bonne réponse thérapeutique chez les patients avec des crises partielles.</p> <p>Sévérité de l'épilepsie (évaluée par la fréquence des crises avant traitement) est aussi un facteur de bonne / mauvaise réponse thérapeutique.</p>

Etude numéro 6 :

SCHMIDT D., HAENEL F. – Therapeutic plasma levels of phenytoin, phenobarbital, and carbamazepine : individual variation in relation to seizure frequency and type. – Neurology, 1984, 34, p. 1252-1255.

Conclusion générale :

Les concentrations efficaces des antiépileptiques étudiés sont très variables selon notamment le type de crises et la sévérité de l'épilepsie :

- concentrations faibles dans les épilepsies peu sévères, avec des crises généralisées.
- concentrations plus élevées dans les épilepsies sévères, avec des crises partielles.

Il ne faut donc pas se limiter à la zone thérapeutique, mais ajuster le dosage selon la réponse clinique obtenue.

Remarque :

*La surveillance des concentrations d'antiépileptique consiste en un minimum de 3 mesures de la concentration d'équilibre, par chromatographie liquide ou méthode EMIT.

Critiques :

- Les patients ne sont pas hospitalisés, ce qui ne permet pas d'assurer une bonne observance.
- L'étude ne précise pas la fréquence des visites de contrôle.
- L'étude inclut à la fois des enfants et des adultes.
- Aucune indication n'est donnée sur l'ancienneté de l'épilepsie et les traitements ayant été suivis, ce qui ne permet pas de présumer si l'épilepsie est sévère ou ne l'est pas.
- Trop de paramètres sont testés simultanément pendant cette étude (différents anti-épileptiques, différents types de crises), le nombre de patients dans chaque catégorie semble insuffisant pour obtenir des résultats fiables.

Tableau 10 : résumé synthétique de Schmidt *et al.* (1986)

METHODOLOGIE	RESULTATS	CONCLUSION
<p><u>Objectif</u> : étude de variabilité des concentrations efficaces de PHT, PB, et CBZ selon le type de crises.</p> <p><u>Patients</u> : 78 patients (54 hommes et 24 femmes) Age moyen : 39 +/- 16 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> • n=40 : crises tonico-cloniques • n=25 : crises partielles et tonico-cloniques • n=13 : crises partielles <p><u>Traitement</u> : Monothérapie par :</p> <ul style="list-style-type: none"> • PHT (n=53) : 4 à 5 mg/kg/j • PB ou primidone (n=16) : 2 ou 15 à 20mg/kg/j • CBZ (n=9) : 10 à 15 mg/kg/j <p>Si les crises persistent, on augmente les doses journalières jusqu'à cessation des crises ou survenue d'une toxicité.</p> <p>Suivi pendant 29 mois en moyenne (14 à 84 mois).</p> <p>Critères d'efficacité : concentration considérée efficace* si elle maintient le patient indemne de toute crise pendant 1 an.</p> <p>Remarque : la concentration efficace de PB ne diffère pas entre les patients sous primidone et sous PB.</p>	<p>Concentrations efficaces :</p> <p>➤ Contre les crises généralisées seules :</p> <ul style="list-style-type: none"> • PHT (n=28) : 14⁺/-9µg/mL • PB (n=10) : 18⁺/-10µg/mL • CBZ (n=2) : 5.5⁺/-0.5µg/mL <p>➤ Contre les crises partielles avec ou sans généralisation secondaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • PHT (n=25) : 23⁺/-9µg/mL • PB (n=10) : 38⁺/-6µg/mL • CBZ (n=2) : 7⁺/-1.3µg/mL <p>Comparaison crises généralisées d'origine focale ou non : Concentrations efficaces de PHT :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 15µg/mL si origine focale (n=14) • 14µg/mL si origine non focale (n=14) <p>Si 2 types de crises chez un même patient (n=9), concentrations efficaces identiques pour les 2 types :</p> <ul style="list-style-type: none"> • PHT : 22µg/mL (n=5) • PB : 33µg/mL (n=3) • CBZ : 6µg/mL (n=1) 	<p>Concentrations efficaces moyennes contre les crises partielles avec ou sans généralisation secondaire, plus élevées que celles contre les crises généralisées seules (+64% pour PHT ; +111% pour PB ; +27% pour CBZ). Les différences sont significatives sauf pour la CBZ où le nombre de cas est insuffisant.</p> <p>Crises tonico-cloniques contrôlées à une concentration de PHT similaire, qu'elles soient d'origine focale ou non.</p> <p>Si crises partielles et généralisées chez un même sujet, concentrations thérapeutiques identiques et plus importantes que si il ne souffre que de crises généralisées (à vérifier sur un nombre de cas plus important).</p>

Etude numéro 7 :

SCHMIDT D., EINICKE I., HAENEL F. – The influence of seizure type on the efficacy of plasma concentrations of phenytoin, phenobarbital, and carbamazepine. – Archives of Neurology, 1986, 43, p. 263-265.

Conclusion générale :

Les concentrations efficaces des 3 antiépileptiques étudiés varient selon le type d'épilepsie : les crises partielles nécessitent des concentrations plus élevées que les crises généralisées.

Les crises généralisées nécessitent des concentrations identiques qu'elles soient d'origine focale ou non.

Remarques :

*Le suivi des concentrations d'antiépileptiques consiste en au moins 3 mesures de la concentration efficace à l'équilibre par chromatographie liquide ou méthode EMIT.

La concentration plasmatique efficace est celle qui permet au patient de passer une année indemne de toute crise ; elle est celle relevée au début de cette année, sachant qu'elle est assez stable pendant toute l'année.

Critiques :

- Les patients ne sont pas hospitalisés, ce qui ne permet pas d'assurer une bonne observance.
- Les auteurs ne précisent pas en quoi consiste le suivi.
- Aucune indication n'est apportée sur l'ancienneté de la maladie et les éventuels traitements ayant été suivis, ce qui ne permet pas de préjuger de la sévérité de l'épilepsie.

Tableau 11 : résumé synthétique de Callaghan *et al.* (1985)

METHODOLOGIE	RESULTATS	CONCLUSION																																
<p>Objectif : étude prospective de l'efficacité de CBZ, PHT et VPA en monothérapie contre les crises partielles et généralisées.</p> <p>Patients : 181 patients (95 hommes et 86 femmes) Age : 4 à 75 ans.</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=102 : crises généralisées - n=79 : crises partielles (simple ou complexe, avec ou sans généralisation secondaire) <p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - diagnostic récent, jamais traité par AE - ≥ 2 crises dans les 6 derniers mois <p>Traitement : Randomisation à un des 3 AE.</p> <ul style="list-style-type: none"> - CBZ 600mg/j (ad) ; 5-10mg/kg/j (enfant). - PHT 300mg/j (ad) ; 5-10mg/kg/j (enfant). - VPA 600mg/j (ad) ; 5-10mg/kg/j (enfant). <p>En 2 prises/jour (8 et 13h).</p> <p>Suivi : tous les 1 à 3 mois pendant 14 à 24 mois : réponse au traitement, effets indésirables et concentration plasmatique* de l'AE.</p> <p>Critères d'efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - excellent contrôle : plus de crises. - bon contrôle : >50% de réduction de fréquence des crises. - contrôle médiocre : <50% de réduction de fréquence des crises. <p>Si réponse insuffisante, augmentation de la dose et monitoring des concentrations plasmatiques (C_{max}=70-150-1200µM respectivement).</p> <p>Si mauvaise réponse, on teste les autres AE ; si toujours rien, polythérapie.</p>	<p>Traitement des crises généralisées (sans début focal) :</p> <table border="1"> <tr> <td>contrôle</td> <td>PHT (n=37)</td> <td>CBZ (n=28)</td> <td>VPA (n=37)</td> </tr> <tr> <td>Excellent</td> <td>73%</td> <td>39%</td> <td>59%</td> </tr> <tr> <td>Bon</td> <td>8%</td> <td>36%</td> <td>19%</td> </tr> <tr> <td>Médiocre</td> <td>19%</td> <td>25%</td> <td>22%</td> </tr> </table> <p>Traitement des crises partielles avec/sans généralisation secondaire :</p> <table border="1"> <tr> <td>Contrôle</td> <td>PHT(n=21)</td> <td>CBZ(n=31)</td> <td>VPA(n=27)</td> </tr> <tr> <td>Excellent</td> <td>57.1%</td> <td>33.5%</td> <td>44.4%</td> </tr> <tr> <td>Bon</td> <td>19%</td> <td>38.7%</td> <td>33.3%</td> </tr> <tr> <td>Médiocre</td> <td>23.8%</td> <td>25.8%</td> <td>22.2%</td> </tr> </table> <p>Remarque : pas de différence significative de réponse entre crises partielles simples et complexes.</p> <p>Crises généralisées d'emblée/crises secondairement généralisées :</p> <p>Excellent ou bon contrôle chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 77% des sujets avec crises secondairement généralisées. - 71% des sujets avec crises généralisées d'emblée. <p>Crises partielles/crises généralisées :</p> <p>Réponse en général meilleure chez les patients avec crises généralisées que chez ceux avec crises partielles avec/sans généralisation secondaire.</p> <p>Influence de l'ancienneté et de la sévérité de l'épilepsie avant traitement :</p> <p>Sujets avec épilepsie ancienne et sévère (fréquence des crises plus importante) répondent moins bien au traitement.</p> <p>Concentrations d'AE chez les sujets ayant atteint un contrôle bon ou excellent :</p> <p>CBZ et VPA : à concentration thérapeutique (3.5-9.5µg/mL et 43-100µg/mL).</p> <p>PHT : à concentration subthérapeutique (<10-20µg/mL).</p>	contrôle	PHT (n=37)	CBZ (n=28)	VPA (n=37)	Excellent	73%	39%	59%	Bon	8%	36%	19%	Médiocre	19%	25%	22%	Contrôle	PHT(n=21)	CBZ(n=31)	VPA(n=27)	Excellent	57.1%	33.5%	44.4%	Bon	19%	38.7%	33.3%	Médiocre	23.8%	25.8%	22.2%	<p>Même pourcentage de mauvaise réponse pour les 3 AE. Mais excellent contrôle significativement plus fréquent avec PHT qu'avec CBZ.</p> <p>Pas de différence significative de réponse selon l'AE utilisé.</p> <p>Réponse significativement meilleure avec les crises secondairement généralisées/généralisées d'emblée.</p>
contrôle	PHT (n=37)	CBZ (n=28)	VPA (n=37)																															
Excellent	73%	39%	59%																															
Bon	8%	36%	19%																															
Médiocre	19%	25%	22%																															
Contrôle	PHT(n=21)	CBZ(n=31)	VPA(n=27)																															
Excellent	57.1%	33.5%	44.4%																															
Bon	19%	38.7%	33.3%																															
Médiocre	23.8%	25.8%	22.2%																															

Etude numéro 8 :

CALLAGHAN N., KENNY R.A., O'NEILL B. *et al.* – A prospective study between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. – Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 1985, 48, p. 639-644.

Conclusion générale :

Les trois antiépileptiques testés ont une efficacité globale contre les différents types de crises à peu près identique.

Quel que soit l'antiépileptique utilisé, l'efficacité contre les crises généralisées est supérieure à celle contre les crises partielles.

Par ailleurs, les crises secondairement généralisées répondent mieux au traitement que les crises généralisées d'emblée. Par contre, il n'a pas été constaté de différence de réponse entre crises partielles simples et complexes.

Un des facteurs de pronostic de la réponse au traitement est l'ancienneté et la sévérité de l'épilepsie.

Remarque :

*Le dosage de phénytoïne et de carbamazépine est effectué par chromatographie liquide haute performance ; celui du valproate de sodium par chromatographie gazeuse.

Critiques :

- Les patients ne sont pas hospitalisés, ce qui ne permet pas d'assurer une bonne observance.
- Les résultats sont analysés simultanément chez des enfants et des adultes
- L'étude ne précise pas à quel moment de la journée est effectué le prélèvement sanguin.
- On ne sait pas non plus si elle est effectuée en double-aveugle.

Tableau 12 : résumé synthétique de Tomson (1984)

METHODOLOGIE	RESULTATS	CONCLUSION
<p><u>Objectif</u> : étude de la toxicité de la CBZ en fonction du nombre de prises.</p> <p><u>Patients</u> : 5 patients Age : 28 à 41 ans.</p> <p><u>Critère d'inclusion</u> : effets indésirables centraux intermittents sous CBZ (2 prises par jour).</p> <p><u>Traitement</u> : Monothérapie par CBZ (n=1), ou polythérapie par CBZ, PHT et éventuellement PB (n=4)</p> <p><u>Suivi sur 2 jours</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1^{er} jour : 2 prises médicamenteuses (à 8 et 20h) • 2^{ème} jour : 4 prises médicamenteuses (à 8, 14, 20 et 22h) <p>Concentrations plasmatiques de CBZ* et sévérité des effets secondaires notés chaque heure des 2 journées.</p>	<p>Relation étroite entre les courbes « intensité des effets indésirables » et « concentration de CBZ » au cours du temps.</p> <p><u>Concentration maximale moyenne de CBZ</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 prises/j : +79% par rapport à la concentration minimale • 4 prises/j : +40% par rapport à la concentration minimale <p><u>Seuil d'apparition des effets indésirables</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • bonne reproductibilité intra-individuelle des effets indésirables en fonction de la concentration de CBZ. • différences inter-individuelles du seuil auquel ils surviennent : <ul style="list-style-type: none"> - patient 1 : 32µM, soit 7.6µg/mL - patient 2 : 16µM, soit 3.8µg/mL - patient 3 : 21µM, soit 5.0µg/mL - patient 4 : 37µM, soit 8.7µg/mL - patient 5 : 30µM, soit 7.1µg/mL 	<p>Survvenue et intensité de ces effets indésirables dépendent de la dose.</p> <p>Passer de 2 à 4 prises/j entraîne une réduction des fluctuations des concentrations de CBZ, et des concentrations maximales moins élevées.</p> <p>Chaque patient présente un seuil d'apparition des effets indésirables, mais il existe des variabilités inter-individuelles de ce seuil.</p>

Etude numéro 9 :

TOMSON T. – Interdosage fluctuations in plasma carbamazepine concentration determine intermittent side effects. – Archives of Neurology, 1984, 41, p. 830-834.

Conclusion générale :

Augmenter le nombre de prises permet de diminuer les pics de carbamazépine responsables de la survenue des effets indésirables dose-dépendants.

Chez un individu donné, ces effets indésirables apparaissent de manière assez constante au-delà d'une certaine concentration plasmatique.

Par contre, il n'a pas été mis en évidence un seuil commun d'apparition des effets indésirables pour les différents patients de l'étude.

Remarques :

*Des prélèvements sanguins sont effectués toutes les heures ; le dosage est fait par méthode immuno-chimique (EMIT).

- Les autres médicaments sont pris sans changement.
- Pour des raisons pratiques, le 2^{ème} jour de l'étude, la dernière prise de carbamazépine a lieu à 22 heures et non à 2 heures du matin.
- L'administration est faite en simple aveugle (avec placebo).

Critiques :

- La durée du suivi et le nombre de patients inclus dans l'étude semblent insuffisants pour que les résultats soient significatifs.
- L'évaluation des effets indésirables, effectuée au moment de chaque prélèvement, est subjective (sur une échelle visuelle analogique), ce qui rend difficile la comparaison entre patients. Seul le seuil d'apparition de ces effets est comparé entre différents patients.
- Les effets indésirables des différents anti-épileptiques utilisés dans cette étude étant similaires, il est difficile d'être certain du médicament en cause. Il semble cependant que ce soit la carbamazépine qui en soit responsable car l'apparition ainsi que l'intensité des effets secondaires sont très corrélées aux concentrations plasmatiques de cet antiépileptique.
- L'époxy-carbamazépine étant un métabolite actif, il serait intéressant de tenir compte de sa concentration dans l'étude de l'apparition des effets indésirables.

Tableau 13 : résumé synthétique de Turnbull *et al.* (1983)

METHODOLOGIE	RESULTATS	CONCLUSION
<p>Objectif : étude des concentrations plasmatiques efficaces et toxiques du VPA contre les crises partielles et généralisées.</p> <p>Patients : 54 patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> • n=22 épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire • n=32 épilepsie généralisée (origine focale ou non, celle-ci étant restée asymptomatique) <p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • plus de 16 ans, • au moins 2 crises d'épilepsie durant les 3 dernières années, • jamais traités auparavant. <p>Traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Débuté dans les 3 mois suivant leur dernière crise. • Monothérapie par VPA (comprimés à délitement entérique) en 3 prises par jour. • Posologie : 600 mg/jour puis on augmente si besoin à 1,2 - 2,1 - 3 g/jour jusqu'à cessation des crises ou apparition de signes de toxicité. <p>Suivi tous les 3 mois, pendant 6 à 36 mois : concentrations plasmatiques, fréquence des crises et effets indésirables éventuels à chaque visite.</p> <p>Patients exclus en cas d'effets indésirables sans amélioration clinique.</p>	<p><u>Relation concentration-contrôle des crises :</u></p> <p>➤ Crises partielles (n = 22) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • n=3 patients contrôlés pendant toute la durée du suivi. C= 37,8%, 2,1µg/mL. • n=19 patients non contrôlés par le traitement chez lesquels, tous patients confondus, C_{PSC}=75.8µg/mL et C_{PAC}=60.6µg/mL (différence non significative). <p>Limite inférieure de zone thérapeutique : Pour n=11 patients présentant des C<50 et C>50µg/mL :</p> <ul style="list-style-type: none"> • quand C=0 à 49µg/mL : 1,12 crises partielles par mois. • quand C=50 à 99µg/mL : 0,88 crises partielles par mois. <p>Différence non significative, donc LIZT=50µg/mL non vérifié pour les crises partielles.</p> <p>Chez les patients présentant à la fois des périodes sans crises et avec crises (n=15), comparaison pour chaque patient des C_{PSC} et C_{PAC} : C_{PSC}>C_{PAC} (différence significative). La LIZT semble d'environ 70µg/mL.</p> <p>➤ Crises généralisées (n = 32) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • n=24 patients contrôlés pendant toute la durée du traitement (C=48.5µg/mL). • n=8 patients non contrôlés par le traitement : C_{PSC}=54.7µg/mL et C_{PACG}=37.1µg/mL (différence significative). <p>C_{PACG} = 48µg/mL maximum. Corrélation positive entre concentrations de VPA et contrôle de ces crises.</p> <p><u>Relation concentration-effets indésirables :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • C>100µg/mL : symptômes d'intoxication dans 10 des 14 périodes (71.4%). • 90<C<99µg/mL : symptômes d'intoxication dans 1 des 8 périodes (12.5%). • 80<C<89µg/mL : symptômes d'intoxication dans 3 des 22 périodes (13.6%). 	<p><u>Relation concentration-contrôle des crises :</u></p> <p>➤ Crises partielles : Relation concentration plasmatiques / fréquence des crises partielles non clairement démontrée.</p> <p>LIZT semble supérieure à 50 µg/mL pour ce type de crises.</p> <p>➤ Crises généralisées : Meilleure efficacité du VPA contre ce type de crises. La corrélation concentration plasmatique-efficacité thérapeutique est conséquente. LIZT estimée à 50µg/mL.</p> <p>Relation concentration-effets indésirables : Effets indésirables beaucoup plus fréquents si C>100µg/mL. ; donc L.SZT=100µg/mL.</p>

Etude numéro 10 :

TURNBULL D.M., RAWLINS M.D., WEIGHTMAN D. *et al.* – Plasma concentrations of sodium valproate : their clinical value. – *Annals of Neurology*, 1983, 14, p. 38-42.

Conclusion générale :

Le valproate de sodium est plus efficace contre les crises généralisées que contre les crises partielles.

- Dans les crises généralisées, la limite inférieure de la zone thérapeutique peut être définie comme étant 50µg/mL.
- Dans le cas des crises partielles, il est plus difficile d'établir une relation concentration sérique de valproate/efficacité ; la limite inférieure de zone thérapeutique pour les crises partielles bien que semblant supérieure à 50µg/mL, n'a pu être clairement déterminée.

La limite supérieure de zone thérapeutique peut être plus facilement définie à 100µg/mL, par apparition fréquente d'effets indésirables au-delà de cette limite (effets indésirables observés : alopecie, gain de poids, tremblement, et modifications comportementales).

Critiques :

- Les patients ne sont pas hospitalisés, ce qui ne permet pas d'assurer une bonne observance. La fréquence des crises relevée correspond à celle rapportée par le patient.
- La nature des crises est plus ou moins bien définie dans le 2^{ème} groupe : crises généralisées d'emblée ou secondairement généralisées faisant suite à une crise partielle asymptomatique.
- La prise de sang pour le dosage sérique est faite entre 2 et 4 heures après la prise de la mi-journée, ce qui correspond à une période où les concentrations fluctuent beaucoup. La relation concentration-effet thérapeutique pourrait être plus apparente si les prises de sang avaient été faites le matin avant la 1^{ère} prise de valproate, ce qui constituerait un meilleur reflet de la concentration d'équilibre.
- L'étude ne précise pas comment sont relevés les effets indésirables éventuels : spontanément, par interrogatoire ou par observation clinique.
- La durée du suivi de certains patients (6 mois) semble insuffisante, d'autant plus que les patients n'ont jamais été traités auparavant.
- Le protocole de l'étude consiste à introduire le valproate de sodium à une certaine dose, puis à augmenter celle-ci tant qu'il n'apparaît pas d'amélioration. De cette façon, certains patients

souffrant de crises partielles peu sévères sont contrôlés à des concentrations faibles (37.8µg/mL), tandis que ceux qui souffrent de crises partielles plus sévères se verront administrer des doses plus importantes sans pour autant obtenir de résultats. Le fait de conclure que l'efficacité thérapeutique est inversement proportionnelle à la concentration de valproate de sodium constitue donc un contre-sens.

Tableau 14 : résumé synthétique de Gram *et al.* (1979)

METHODOLOGIE	RESULTATS	CONCLUSION
<p>Objectif : étude des effets cliniques du VPA de sodium à 3 concentrations plasmatiques différentes.</p> <p>Patients : 13 patients (8 hommes, 5 femmes). Age : 15 à 67 ans (moyenne de 28 ans). n=4 : crises généralisées d'emblée, n=9 : crises secondairement généralisées, n=5 : crises partielles complexes. (certains souffrent de différents types de crises)</p> <p>Critère d'inclusion : au moins 2 crises par mois malgré un traitement par VPA.</p> <p>Critères d'exclusion : grossesse, aggravation des crises ou effets secondaires importants.</p> <p>Traitement : Deprakine® 100 et 300mg (comprimés) et comprimés placebo. 4 prises/j ; toujours le même nombre de comprimés.</p> <p>Polythérapie : autres AE inchangés* pendant toute l'étude.</p> <p>Suivi : pour chaque patient, fréquence des crises et effets indésirables éventuels à 3 concentrations plasmatiques différentes de VPA : - concentration A : 110-140µM - concentration B : 206-244µM - concentration C : 300-350µM</p> <p>Patients hospitalisés ; 8 semaines d'observation à chaque concentration. Concentrations** mesurées au moins 1 fois/semaine, sur un prélèvement fait avant la prise du matin. Etude en double aveugle, avec crossover multiple par blocs randomisés</p>	<p>n=11 à la fin de l'étude (1 mort et 1 effets secondaires)</p> <p><u>Relation concentration plasmatique / efficacité thérapeutique</u> - concentration A (113-149µM) : 482 crises au total - concentration B (200-238µM) : 345 crises au total - concentration C (271-344µM) : 151 crises au total</p> <p>Réduction moyenne du nombre de crises lors du passage d'une concentration à une autre : - concentration A à B : -7 - concentration B à C : -4 - concentration A à C : -14</p> <p>Diminution significative de la fréquence des crises à partir de C=300-350µmol/L.</p> <p><u>Relation concentration plasmatique/effets indésirables</u> Effets indésirables présents chez n=8 : - anorexie, hypersalivation, somnolence: non dose-dépendants. - nausées, diarrhée, vertiges : surtout à la concentration C (300-350µM, soit 43-50µg/mL).</p>	<p>Diminution significative de fréquence des crises quand la concentration plasmatique augmente. LZT semble d'environ 300-350µmol/L, soit 43-50µg/mL.</p> <p>Effets indésirables dose-dépendants en nombre insuffisant pour pouvoir tirer une conclusion.</p>

Etude numéro 11 :

GRAM L., FLACHS H., WURTZ-JORGENSEN A. *et al.* – Sodium valproate, serum level and clinical effect in epilepsy : a controlled study. – *Epilepsia*, 1979, 20, p. 303-312.

Conclusion générale :

Chez des sujets atteints d'épilepsie sévère, c'est à dire rebelle aux traitements, des concentrations de 300-350 μ M, soit 43-100 μ g/mL, semblent être nécessaires pour réduire significativement la fréquence des crises.

Remarques :

*Les concentrations sériques sont maintenues constantes par ajustement de la dose pour : phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, clonazépam, primidone, sulthiame, ethosuximide, acetazolamide et diméthadione. Les doses sont inchangées pour les autres médicaments.

**Les concentrations de valproate sont mesurées par chromatographie gaz-liquide.

Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle. Cette étude « concentration-contrôlée » constitue un modèle de ce qui devrait être systématiquement fait pour définir la zone thérapeutique des médicaments.

Critiques :

- Les patients sont sous polythérapie, ce qui peut impliquer des interactions médicamenteuses pharmacodynamiques et donc fausser les concentrations apparemment efficaces de valproate.
- Ils souffrent d'un ou plusieurs types de crises ; l'efficacité du valproate est analysée simultanément sur ces différentes crises.
- Les patients de l'étude présentent une épilepsie sévère et résistante au valproate ; il s'agit donc de l'étude de la zone thérapeutique pour les épilepsies sévères et résistantes. Des patients ayant une épilepsie modérée pourraient être contrôlés à des concentrations inférieures.

II. Synthèse

A. facteurs de variabilité de la réponse au traitement

1. type de crises

Le principal résultat qui ressort de ces différentes études est que, quel que soit l'antiépileptique utilisé, les crises généralisées nécessitent une concentration thérapeutique inférieure à celle nécessaire au contrôle des crises partielles (Turnbull *et al.*, 1983 ; Lund, 1974 ; Turnbull *et al.*, 1984 ; Schmidt *et al.*, 1984 ; Schmidt *et al.*, 1986 ; Callaghan *et al.*, 1985).

Par ailleurs, une des études (Callaghan *et al.*, 1985) a constaté que les crises secondairement généralisées répondaient légèrement mieux au traitement par phénytoïne, valproate et carbamazépine que les crises généralisées d'emblée, ce qui n'avait pas été observé dans une autre étude (Lund, 1974) sur la phénytoïne. Cette hypothèse reste donc à vérifier.

Une épilepsie due à la présence d'une affection cérébrale (tumeur, malformation vasculaire...) est moins sensible au traitement qu'une épilepsie idiopathique (Buchthal *et al.*, 1972 ; Chadwick *et al.*, 1985).

Enfin, il n'a pas été noté de différence dans les concentrations sériques efficaces entre les crises partielles simples et complexes (Callaghan *et al.*, 1985).

2. sévérité de l'épilepsie

Quel que soit l'antiépileptique utilisé, les concentrations sériques nécessaires au contrôle de l'épilepsie sont plus importantes si la fréquence des crises avant le traitement était plus élevée (Lund, 1974 ; Schmidt *et al.*, 1984 ; Callaghan *et al.*, 1985).

3. ancienneté de l'épilepsie

L'étude de Callaghan *et al.* (1985) sur la carbamazépine, la phénytoïne et le valproate a observé que les concentrations sériques nécessaires au contrôle de l'épilepsie augmentaient avec l'ancienneté de l'épilepsie.

4. âge

L'étude de Kutt *et al.* (1964) rapporte, pour une même concentration de phénytoïne, des effets indésirables neuropsychiatriques plus marqués chez les sujets âgés que chez les individus plus jeunes.

5. sexe

Une étude portant sur la phénytoïne et le phénobarbital (Travers *et al.*, 1972) a émis l'hypothèse que chez les femmes, la réponse thérapeutique était en général moins bonne que chez les hommes.

6. durée du traitement

Une des études (Buchthal *et al.*, 1960) a mis en évidence l'apparition d'une tolérance aux effets toxiques de la phénytoïne.

B. estimation des zones thérapeutiques

1. carbamazépine

La corrélation concentration sérique-effets thérapeutiques et toxiques n'est pas très forte, ce qui explique la diversité des zones thérapeutiques données dans la littérature : 5-12 μ g/mL (Oudou, 2000), 4-8 μ g/mL (Katzung, 2000), 6-12 μ g/mL (McNamara, 1998), 4-12 μ g/mL (Marquet, 2004).

a. relation concentrations sériques/efficacité

Les études analysées s'accordent sur le fait que les crises partielles nécessitent des concentrations sériques de carbamazépine bien supérieures et plus variables que les crises généralisées (Callaghan *et al.*, 1985 ; Schmidt *et al.*, 1984 ; Schmidt *et al.*, 1986).

- L'étude n°6 portant sur 11 patients contrôlés pendant 1 an sous carbamazépine, rapporte une concentration moyenne efficace de 6.5 μ g/mL (4.8 à 9.7 μ g/mL), crises partielles et généralisées confondues.

Des concentrations inférieures à 6 μ g/mL suffisent dans la plupart des cas au contrôle des crises généralisées ; le contrôle des crises partielles par contre, nécessite des concentrations supérieures à 6 μ g/mL pour permettre le contrôle des crises.

- L'étude n°7 rapporte un contrôle des crises pendant un an à des concentrations moyennes de 5.5µg/mL chez 2 patients atteints de crises généralisées et de 7µg/mL chez 2 autres patients atteints de crises partielles.

- L'étude n°8 incluant 31 patients atteints de crises partielles et 28 atteints de crises généralisées, rapporte une réduction de plus de 50% des crises lorsque les concentrations sont comprises entre 3.5 et 9.5µg/mL.

Seule l'étude n°7 donne des valeurs de concentrations efficaces en différenciant les crises partielles et généralisées, ce qui permettrait d'obtenir des résultats plus fiables. Mais les effectifs de cette étude sont très insuffisants pour que ces résultats soient considérés comme significatifs.

Dans l'ensemble, ces 3 études rapportent tout de même des résultats assez homogènes.

b. relation concentrations sériques/toxicité

L'étude n°9, incluant 5 patientes, rapporte une bonne reproductibilité intra-individuelle du seuil d'apparition des effets indésirables, tandis que celui-ci varie entre les sujets de 16 à 37µM, soit 3.8 à 8.7µg/mL. Les patientes souffrent donc d'effets secondaires à des concentrations bien inférieures à la limite supérieure de zone thérapeutique habituellement donnée ; cela peut s'expliquer par l'addition des effets indésirables des différents antiépileptiques utilisés. En effet, quatre des patientes sont sous polythérapie.

Du fait de l'effectif très réduit de cette étude, les résultats ne peuvent être considérés comme significatifs.

Remarque 1 : une augmentation progressive de la posologie permet le développement d'une tolérance relative vis-à-vis des effets toxiques neurologiques de la carbamazépine. Cela justifie la mise en place très progressive du traitement, quand la sévérité de l'épilepsie le permet.

Remarque 2 : le métabolite de la carbamazépine ayant une certaine activité anti-convulsivante mais aussi toxique, il y a un intérêt à doser non seulement la carbamazépine, mais aussi l'époxy-carbamazépine, ce qui reflèterait mieux les concentrations actives et toxiques (Oudou, 2000).

2. phénobarbital

La zone thérapeutique du phénobarbital est généralement estimée à 15-30 μ g/mL (Loiseau *et al.*, 1988), 10-35 μ g/mL (McNamara, 1998), 10-40 μ g/mL (Katzung, 2000).

Là encore, la corrélation concentration-effets thérapeutiques et toxiques n'est pas très forte du fait de l'apparition d'une tolérance aux effets sédatifs notamment, mais aussi à l'effet anti-convulsivant.

a. relation concentrations sériques/efficacité

- L'étude n°6 observe une concentration efficace moyenne concernant les crises partielles et généralisées de 24.5 μ g/mL (3 à 43 μ g/mL).

Les auteurs différencient les crises généralisées pour lesquelles des concentrations inférieures à 25 μ g/mL suffisent la plupart du temps à maintenir le patient indemne de toute crise pendant un an, et les crises partielles pour lesquelles des concentrations supérieures à 25 μ g/mL sont le plus souvent nécessaires pour obtenir le même résultat.

- Ces résultats concordent avec ceux de l'étude n°7 dans laquelle 10 patients souffrant de crises généralisées sont contrôlés à une concentration moyenne de 18 μ g/mL, et les 10 autres souffrant de crises partielles ne sont contrôlés qu'à 38 μ g/mL en moyenne.

- L'étude n°5, qui rapporte plus de 50% de réduction de fréquence des crises pour une concentration moyenne de 15 μ g/mL, est difficilement interprétable. En effet, le nombre de patients arrivant à ce résultat est inconnu. Par ailleurs, les patients souffrent d'une épilepsie de type Grand Mal et/ou crises psychomotrices ; ces crises ne sont pas toutes aussi sensibles au traitement.

Les études analysées sont donc bien en accord avec les zones thérapeutiques habituellement admises.

b. relation concentrations sériques/toxicité

Certaines valeurs ont été avancées telles que :

- ataxie et nystagmus à partir de 20-30 μ g/mL
- dépression respiratoire, hypothermie, coma à partir de 30-40 μ g/mL
- risque épileptogène à partir de 40 μ g/mL

(Odou, 2000)

Cependant, de nombreux malades semblent tolérer des concentrations supérieures à $40\mu\text{g/mL}$ en traitement chronique (Katzung, 2000).

Ici encore, la corrélation est imprécise ; elle fluctue en fonction de l'apparition d'une tolérance aux effets indésirables (McNamara, 1998 ; Odou, 2000). Celle-ci est pharmacodynamique et non pas pharmacocinétique. Elle se produit rapidement et est marquée. Ainsi :

- des effets secondaires peuvent s'observer pendant plusieurs jours à concentrations faibles en début de traitement ou lors d'une augmentation de la posologie. Les effets sédatifs sont mieux supportés si la dose est augmentée lentement, comme dans le cas de la carbamazépine. (McNamara, 1998)
- sédation, nystagmus et ataxie sont absents en traitement chronique si les concentrations sont inférieures à $30\mu\text{g/mL}$, et même des concentrations de $60\mu\text{g/mL}$ peuvent ne pas entraîner d'effets indésirables.
- Par contre, les signes de surdosage sont pratiquement constants au-delà de $60\text{-}70\mu\text{g/mL}$.

3. phénytoïne

La corrélation concentrations-effets thérapeutiques et toxiques est assez bonne et la zone thérapeutique classiquement avancée est de l'ordre de $10\text{-}20\mu\text{g/mL}$ (Marquet, 2004, Odou, 2000 ; McNamara, 1998 ; Katzung, 2000).

a. relation concentrations sériques/efficacité

- L'étude n°1 rapporte qu'une concentration de $10\text{-}15\mu\text{g/mL}$ est suffisante pour le contrôle des crises Grand Mal lors d'épilepsie légère, alors qu'une concentration de $20\mu\text{g/mL}$ est nécessaire si l'épilepsie est modérément sévère. Cependant, cette étude ne précise pas quels sont les critères permettant de classer l'épilepsie en « légère » ou « sévère ».

- L'étude n°6 rapporte une concentration efficace allant de 3 à $50\mu\text{g/mL}$ chez les 53 patients entrant dans l'étude, sans faire de distinction entre les sujets atteints d'épilepsie partielle et ceux souffrant d'épilepsie généralisée ; la concentration moyenne relevée est de $17.9\mu\text{g/mL}$.

Les auteurs précisent que les patients souffrant d'épilepsie partielle nécessitent des concentrations situées en général au-dessus de $15\mu\text{g/mL}$ alors que des concentrations inférieures à $15\mu\text{g/mL}$ suffisent le plus souvent au contrôle des crises généralisées.

- L'étude n°7, reprenant les mêmes patients, précise que la concentration moyenne efficace observée dans les crises généralisées est de $14\mu\text{g/mL}$, et celle contre les crises partielles est de $23\mu\text{g/mL}$.

Ces trois études montrent l'intérêt de définir des zones thérapeutiques différentes selon les caractéristiques de l'épilepsie (type de crises, sévérité...).

- L'étude n°2 concernant 26 patients atteints de crises partielles, avec généralisation secondaire chez 18 d'entre eux, rapporte une limite inférieure de zone thérapeutique difficile à définir. Par contre, les auteurs avancent une limite inférieure de zone thérapeutique de $8\mu\text{g/mL}$ pour les généralisations secondaires.

- Dans l'étude n°3, les auteurs définissent une limite inférieure de zone thérapeutique contre les crises Grand Mal de $10\mu\text{g/mL}$ chez 23 patients. A partir de ce seuil, l'efficacité clinique est nettement augmentée et l'incidence d'anomalies paroxystiques à l'électro-encéphalogramme est nettement diminuée.

- Au contraire, les concentrations efficaces contre les crises Grand Mal observées dans l'étude n°8 sont inférieures à la zone thérapeutique habituellement avancée (c'est-à-dire $10-20\mu\text{g/mL}$). Cela peut s'expliquer par la sélection de patients souffrant d'épilepsie de diagnostic récent et n'ayant jamais suivi de traitement par antiépileptiques, ce qui correspond à une épilepsie peu sévère et de bon pronostic.

b. relation concentrations sériques/toxicité

Les signes d'intoxication aiguë s'observent rarement pour des concentrations plasmatiques inférieures à $20\mu\text{g/mL}$, mais la plupart des patients présentant des concentrations supérieures à $40\mu\text{g/mL}$ souffrent d'effets indésirables.

Parmi les effets secondaires de la phénytoïne, certains peuvent être observés objectivement et gradués en intensité, ce qui permet d'estimer la sévérité de l'intoxication ; il s'agit du nystagmus, de l'ataxie et de la somnolence.

Chez la majorité des patients, ces symptômes surviennent progressivement.

- un nystagmus est observé de façon assez constante pour des concentrations supérieures à 20µg/mL

Il apparaît dans un premier temps ($C > 15\mu\text{g/mL}$) quand le patient regarde très latéralement ; puis lorsque la concentration augmente ($C > 30\mu\text{g/mL}$), une déviation du regard de plus de 45° suffit à le mettre en évidence ; enfin à des concentrations encore plus importantes ($C > 50\mu\text{g/mL}$), le nystagmus se manifeste même lorsque le patient regarde droit devant lui (Callaghan *et al.*, 1985 ; Kutt, 1972).

- puis, une ataxie survient à partir de 30µg/mL
- enfin, au-delà de 40µg/mL, le patient souffre d'un état léthargique.

Même si ces signes sont relativement constants, il existe là aussi une variabilité individuelle :

- C'est notamment le cas de l'état léthargique qui peut apparaître pour des concentrations plus variables selon les individus.
- De même, certains patients sont plus sensibles aux effets indésirables de la phénytoïne, même à des concentrations faibles (par exemple en cas de lésions cérébrales).
- Les signes toxiques semblent moins fréquents et différents chez l'enfant : les symptômes les plus rencontrés sont alors des signes d'ordre psychique et une ataxie, alors que vision trouble, diplopie et vertiges sont beaucoup plus rarement rapportés.
- Chez certains individus, une tolérance aux effets toxiques pourrait se développer dans une certaine limite et de façon très lente (plusieurs mois sont nécessaires) (Buchthal *et al.*, 1960 ; Buchthal *et al.*, 1972).

4. valproate

La corrélation concentration-effets thérapeutiques n'est pas très bonne. En effet, la demi-vie relativement courte, la liaison protéique non linéaire et d'importantes fluctuations des concentrations d'acides gras libres qui déplacent le valproate de ses sites de liaison, rendent difficile l'interprétation de la relation entre les concentrations plasmatiques et l'efficacité clinique (Davis *et al.*, 1994 ; Odou, 2000).

La zone thérapeutique est large et généralement estimée à 50-100µg/mL (Marquet, 2004 ; Katzung, 2000 ; Odou, 2000).

a. relation concentrations sériques/efficacité

Comme c'est le cas avec les autres antiépileptiques étudiés, les concentrations thérapeutiques nécessaires au contrôle des crises partielles sont généralement supérieures à celles nécessaires pour les crises généralisées (Turnbull *et al.*, 1983 ; Callaghan *et al.*, 1985 ; Davis *et al.*, 1994).

- L'étude n°10 rapporte chez la plupart des patients souffrant de crises partielles (n=22) une amélioration clinique quand la concentration dépasse 70µg/mL.

Aucun des patients souffrant de crises généralisées (n=32) n'a eu de crise à une concentration supérieure à 48µg/mL.

- L'étude n°11 portant sur 13 patients souffrant d'épilepsie rebelle (crises partielles et/ou généralisées) rapporte une diminution significative de la fréquence des crises lorsque les concentrations plasmatiques atteignent 300-350µmol/L, soit 43-50µg/mL ; les patients ne sont pas indemnes de toute crise pour autant.

- L'étude n°8 incluant 64 patients sous valproate rapporte des concentrations efficaces, c'est-à-dire permettant une réduction de plus de 50% de la fréquence des crises, de l'ordre de 300-700µmol/L, soit 43-100µg/mL. Ce résultat est donné sans faire de distinction entre les crises partielles et généralisées.

Ces 3 études semblent en accord pour définir une limite inférieure de zone thérapeutique entre 40 et 50µg/mL.

Remarque : il existe un seuil aux alentours de 30-50µg/mL, qui représente la concentration à laquelle les sites de liaison sur l'albumine plasmatique commencent à être saturés (McNamara, 1998), et donc à partir de laquelle la fraction libre augmente.

b. relation concentrations sériques/toxicité

Les effets indésirables rapportés dans l'étude n°10 (alopécie, gain de poids, tremblement et modification comportementale) se développent beaucoup plus fréquemment à partir de 100µg/mL, ce qui explique que cette concentration représente la limite supérieure de la zone thérapeutique.

III. Discussion

Idéalement, deux types d'études sont possibles pour définir des concentrations cibles ou zones thérapeutiques :

- les études rétrospectives avec comparaison des concentrations ayant conduit au succès ou à l'échec.
- les études prospectives en « concentrations contrôlées », dans lesquelles chaque patient est son propre témoin. Celles-ci sont menées dans des groupes homogènes, et prennent en compte un index d'exposition pertinent, c'est-à-dire celui qui est lié aux effets (C_{min} , C_{max} ou AUC).

Les études analysées dans ce travail, pour la plupart, consistent à administrer aux patients une certaine dose d'un antiépileptique puis de l'augmenter jusqu'à obtenir un contrôle des crises ou l'apparition d'une toxicité. Seule l'étude n°11 emploie la méthode « concentration-contrôlée » et serait donc d'une méthodologie plus fiable.

A. homogénéité de la population

- Tester séparément les adultes et les enfants. Dans les études analysées précédemment, il est assez fréquent que des sujets de 15 ans soient incorporés à des groupes d'adultes (6 études sur 10). Par contre, les études incorporant des enfants de moins de 12 ans sont moins nombreuses (3 études sur 10).
- Les populations entrant dans une étude d'efficacité doivent être définies en tenant compte des facteurs influençant le pronostic de l'épilepsie :
 - ✓ soit des patients nouvellement diagnostiqués et n'ayant donc jamais été traités, soit des patients connus comme épileptiques chroniques, ayant déjà suivi des traitements antiépileptiques s'avérant insuffisants et auxquels on rajoute un antiépileptique supplémentaire. Le pronostic est plutôt bon pour le premier groupe alors qu'il l'est beaucoup moins pour le deuxième, dans lequel le taux de rémission risque de rester très faible malgré un traitement à des concentrations élevées.
Seules 4 études sur 9 (44%) précisent qu'elles différencient ces deux types de patients (jamais traités/résistants à certains traitements).
 - ✓ des patients souffrant d'une épilepsie soit idiopathique, soit secondaire et connaissant des crises d'une fréquence et d'une durée équivalente avant traitement, ce qui est le signe d'une sévérité à peu près identique de l'épilepsie.

Aucune des études ne donne de précisions à ce sujet. Par contre, 2 des 9 études d'efficacité (22%) précisent soit que les patients sont résistants au traitement, soit que l'épilepsie est récente.

- ✓ des patients atteints d'un même type de crises selon la classification internationale (annexe 2) ; la détermination du type de crise pouvant être faite par enregistrement vidéo ou par EEG.

Six études sur neuf (67%) tiennent compte du type de crises pour interpréter les concentrations efficaces.

B. méthodologie

- Pour déterminer les concentrations efficaces et toxiques d'un antiépileptique, il faut dans l'idéal mener des études en « concentrations contrôlées », les sujets étant leurs propres témoins et recevant dans un ordre aléatoire différents niveaux d'exposition du médicament. Ici, seule l'étude n°11 (9%) a employé cette méthode.
- Le plus souvent possible, les essais cliniques doivent être menés en double-aveugle ; ni le patient, ni le médecin ne connaissent la concentration cible. Cela permet d'éviter de biaiser le résultat, notamment lorsque celui-ci met en jeu un jugement subjectif de la part de ces deux personnes.
Seule l'étude n°11 précise qu'elle utilise cette méthode.
- Une étude prospective est préférable à une étude rétrospective. Les études analysées sont prospectives.

C. taille de la population

Elle est à définir selon la nature de l'étude, du critère de jugement principal, de sa fréquence attendue et des risques d'erreur acceptables α et β .

Pour atteindre un nombre correct de patients, une étude coopérative multi-centrique peut s'avérer nécessaire.

Trois des études présentées comprennent plus de 100 patients ; deux études incluent moins de 15 sujets ; l'effectif moyen des six autres études est de 46.

D. durée du suivi

- Elle devrait être d'au moins une année et préférablement de deux ans ou plus (Delgado Escueta *et al.*, 1983). En effet, si la durée de l'étude est insuffisante, le développement d'une tolérance à l'efficacité de l'antiépileptique ainsi qu'aux effets indésirables chroniques ne peut

être détectée. Dans seulement 4 études (36%), tous les patients ont été suivis pendant plus d'un an.

- Par ailleurs, il est nécessaire que le patient ait été suivi suffisamment longtemps avant le début de l'étude pour pouvoir déterminer la fréquence des crises avant le traitement. Très peu d'études donnent des précisions à ce sujet.

E. hospitalisation des patients

Si les patients ne sont pas hospitalisés, leur observance n'est pas contrôlable et une prise irrégulière peut être à l'origine de l'apparition de périodes sans couverture thérapeutique. De plus, le médecin doit se fier au nombre de crises rapporté par le patient.

Cependant il semble difficile d'hospitaliser des patients sur de longues durées et c'est certainement pourquoi seules 2 études (18%) satisfont à ce critère. Celles-ci n'incluent que 5 et 13 patients et durent moins d'un an.

F. associations médicamenteuses

Les effets thérapeutiques et toxiques de l'antiépileptique peuvent lui être attribués de façon plus certaine s'il est utilisé en monothérapie que si d'autres antiépileptiques sont administrés simultanément.

Le critère de monothérapie est satisfait dans 5 des études (45%) ; celui-ci n'est évidemment pas toujours possible, en particulier dans les formes graves.

G. moment du dosage

Dans les études d'efficacité et/ou de toxicité en fonction de la concentration, il est important de doser les concentrations d'antiépileptiques toujours à la même distance de la dernière prise médicamenteuse. Selon Turnbull *et al.* (1983), le prélèvement sanguin effectué avant la première prise de valproate de la journée (correspondant au « taux résiduel ») serait un meilleur reflet de la concentration d'équilibre de l'antiépileptique.

Pour des raisons pratiques, seule l'étude n°11 qui inclut 13 patients, indique qu'elle suit cette recommandation. Dans une autre (étude n°9 sur 5 patients), des prélèvements sont faits toutes les heures pendant deux jours pour suivre l'apparition d'effets indésirables, ce qui est encore mieux, permettant de définir tous les indices d'exposition (C_{\min} , C_{\max} , AUC) ; cependant ce procédé est beaucoup trop lourd pour être employé sur des effectifs importants et de longues périodes.

H. critères d'évaluation

La quantification de la fréquence des crises et de la sévérité des effets indésirables doit être effectuée à l'aide d'une évaluation standardisée et objective.

La définition du « contrôle des crises » doit être bien précisée : absence totale de crises ou plus de 50% de réduction de la fréquence des crises. Toutes les études d'efficacité analysées stipulent leur critère d'évaluation.

La toxicité doit être évaluée par des examens cliniques et des mesures neuropsychiques (échelles visuelles analogiques) et non par simple interrogatoire du patient (Delgado Escueta *et al.*, 1983 ; Chadwick *et al.*, 1985). Dans une des six études de toxicité, l'intensité des effets indésirables est définie à l'aide d'une échelle visuelle analogique. Les cinq autres études ne précisent pas si ces effets sont rapportés par le patient ou observés lors de l'examen clinique.

TROISIEME PARTIE :
DISCUSSION CRITIQUE

La relation dose/effet très aléatoire des antiépileptiques étudiés en fait des médicaments difficiles à manier. Différentes méthodes plus ou moins précises peuvent être utilisées pour adapter la posologie à un patient donné.

Les fabricants préconisent dans le Résumé des Caractéristiques du Produit, un ajustement de la posologie des antiépileptiques en fonction des caractéristiques morphologiques et cliniques du patient.

- La posologie à administrer est donnée par kilogramme de poids corporel chez l'enfant et chez l'adulte.
- Par ailleurs, la dose à administrer à un patient souffrant d'insuffisance hépatique doit être diminuée par rapport à celle utilisée pour un patient non insuffisant hépatique.

De même, selon l'origine ethnique, la présence éventuelle d'une insuffisance rénale ou de pathologies associées, on peut s'attendre à devoir réduire ou augmenter la dose de l'antiépileptique à administrer.

En effet, selon les ethnies on assiste à de larges disparités de la distribution des génotypes et donc des métaboliseurs « normaux » et lents. Prenons l'exemple du polymorphisme des CYP2C9 et 2C19, principales enzymes responsables du métabolisme de la phénytoïne et du phénobarbital : les tableaux ci-dessous indiquent la fréquence des principaux allèles, ainsi que la prévalence des métaboliseurs lents dans différentes populations.

Tableau 15 : prévalence des différents allèles du CYP2C9 (en pourcentage).

CYP2C9	Turcs	Caucasiens	Suédois	Asiatiques	Afro-Américains
2C9*1	79	NR	81.9	NR	NR
2C9*2	11	8-13	10.7	0	1
2C9*3	10	6-9	7.4	2-3	0.5
Métaboliseurs lents	NR	0.2-1	1.23	2-3	NR

NR : Non Renseigné

(Aynacioglu *et al.*,1999 ; Yasar *et al.*, 1999 ; Rogers *et al.*, 2002 ; Ingelman-Sundberg *et al.*,1999)

Tableau 16 : prévalence des différents allèles du CYP2C19 (en pourcentage).

CYP2C19	Asiatiques	Noirs	Saoudiens et Ethiopiens	Caucasiens
2C19*2	23-32	13	14-15	13
2C19*3	6-10	NR	0-2	0
Métaboliseurs lents	10-25	1-5	2	3

NR : Non Renseigné

(Rogers *et al.*, 2002 ; Ingelman-Sundberg *et al.*,1999)

Nous pouvons ainsi constater que les métaboliseurs lents sont plus fréquemment rencontrés dans les populations asiatiques.

Etant donné que les études de doses sont plus fréquemment faites chez des Caucasiens, il faut s'attendre à devoir diminuer plus fréquemment la dose lors du traitement des patients d'origine asiatique.

Cependant, il est très hasardeux de prédire la posologie nécessaire à un patient, en ne tenant compte que de ses caractéristiques morphologiques et cliniques. En effet, les facteurs de variabilité inter-individuelle sont trop nombreux pour permettre une approximation correcte de la dose à administrer. Par ailleurs, il s'y ajoute les facteurs de variabilité intra-individuelle tels que les interactions médicamenteuses qui compliquent encore l'appréhension de la posologie adaptée à un patient.

Il est plus juste d'ajuster la posologie en fonction des concentrations sanguines obtenues, en supposant qu'elles sont proportionnelles aux concentrations au niveau des sites d'action. Cela permet de faire abstraction de l'ensemble des facteurs de variabilité affectant la pharmacocinétique de l'antiépileptique.

Pour cela, une concentration cible est choisie et la dose ayant le plus de chances d'atteindre cette valeur est calculée a priori. Puis, les concentrations sanguines sont mesurées a posteriori, c'est-à-dire après la première administration ou idéalement à l'état stable, ce qui permet d'ajuster la posologie pour obtenir la concentration souhaitée.

Cependant, cette stratégie thérapeutique, appelée « suivi thérapeutique pharmacologique », a des limites :

- D'une part, elle nécessite du personnel et des techniques de dosage très précises, ce qui engendre un coût assez élevé, et est donc impossible à mettre en œuvre dans les pays en développement.
- D'autre part, les zones thérapeutiques définies dans la littérature sont parfois assez larges (exemple du valproate : 40-100 μ g/mL) et ne sont pas définies en fonction du type et de la sévérité de l'épilepsie, caractéristiques fondamentales pour déterminer la concentration cible d'un antiépileptique chez un patient. Il serait plus fiable de donner différentes concentrations cibles selon les caractéristiques de l'épilepsie à traiter ; il serait donc nécessaire de définir une concentration cible pour les épilepsies Grand Mal peu sévères, une autre pour les épilepsies Grand Mal sévères, et ainsi de suite pour chaque type d'épilepsie, ce qui, à notre connaissance, n'a jamais été fait, malgré plus de trente ans d'utilisation thérapeutique de ces médicaments.

CONCLUSION

Nous avons pu voir dans ce travail qu'à une certaine dose d'antiépileptique peut correspondre des effets thérapeutiques et toxiques très variables selon les individus, du fait notamment d'une mauvaise corrélation dose-concentration.

- Tout d'abord, la relation dose-concentration est très variable car de nombreux facteurs, notamment l'âge, l'état physiopathologique, les facteurs génétiques et les interactions médicamenteuses influencent la pharmacocinétique des médicaments, en particulier des antiépileptiques. Ainsi, les concentrations sanguines obtenues suite à l'administration d'une dose donnée pourront être thérapeutiques chez certains patients tandis qu'elles seront sub-thérapeutiques ou supra-thérapeutiques chez d'autres. La connaissance des caractéristiques morphologiques et cliniques du patient ne semblent pas suffisantes pour prévoir la dose la mieux adaptée.
- La relation concentration-effets est plus fiable et c'est pourquoi de nombreux auteurs ont tenté d'établir une corrélation entre les concentrations plasmatiques des antiépileptiques étudiés et, d'une part leur efficacité clinique et d'autre part leur toxicité. Les 11 études analysées, malgré une méthodologie souvent mal adaptée et des effectifs parfois très restreints, ont rapporté des résultats assez homogènes. Nous avons pu en faire ressortir les zones thérapeutiques indiquées dans le tableau 17.

Tableau 17 : zones thérapeutiques des antiépileptiques étudiés

		carbamazépine	phénobarbital	phénytoïne	valproate
Zone thérapeutique	µg/mL	4-12	10-40	10-25	40-100
	µmol/L	20-50	45-170	40-100	280-700

Par ailleurs, les études analysées ont permis de préciser les paramètres influençant la sensibilité des patients au traitement. Ainsi, selon le type de crises, l'ancienneté et l'origine de

l'épilepsie (idiopathique ou symptomatique), on peut s'attendre à des concentrations cibles situées dans la partie inférieure ou supérieure de la zone thérapeutique. Malgré tout, cela ne permet pas de connaître la concentration cible exacte pour un patient donné.

La connaissance des zones thérapeutiques est donc utile, mais il faut avant tout se fier à la réponse clinique pour ajuster les doses. En effet, il peut arriver que les crises d'un patient soient contrôlées à des concentrations situées en dessous de la zone thérapeutique définie dans le tableau 17 et il n'est pas nécessaire dans ce cas de lui administrer des doses supérieures qui risqueraient par ailleurs d'entraîner l'apparition d'effets indésirables.

En outre, le coût élevé de la mise en place d'un suivi thérapeutique pharmacologique ne permet pas son utilisation dans les pays en développement et plutôt que de parler dans ces pays de concentrations minimales efficaces, il faut considérer les doses minimales efficaces. Or comme nous l'avons vu, l'effet n'est pas toujours le reflet précis de la dose administrée et il est donc difficile de résoudre ce problème de posologie. D'autant que les populations qui composent les pays en voie de développement sont très diverses et les facteurs génétiques peuvent faire énormément varier la vitesse de métabolisation du médicament administré, et par conséquent, la dose nécessaire au contrôle de l'épilepsie.

L'étude dans chaque population, ainsi que pour chaque type d'épilepsie, des doses moyennes nécessaires au contrôle des crises pourrait permettre de mieux appréhender les posologies à administrer aux patients. Cependant le travail que cela nécessite est énorme et n'apporterait pas forcément de résultats très constants.

Par ailleurs, il n'est pas sûr que les nouveaux antiépileptiques, de toute façon trop onéreux pour ces pays, apportent une solution à ce problème de santé publique, car ils ne sont pas exempts de variabilité inter-individuelle et la plupart font également l'objet d'un suivi thérapeutique pharmacologique dans les pays développés.

D'autres pistes devront donc être explorées pour améliorer la prise en charge de l'épilepsie dans les pays en développement.

BIBLIOGRAPHIE

ALBANI F., RIVA R., BARRUZI A. – Carbamazepine clinical pharmacology : a review. – *Pharmacopsychiatry*, 1995, 28, p. 235-244.

AMERI A., TIMSIT S. – Neurologie clinique : guide pratique. – Thoiry : édition heures de France, 1997, 474p.

ANDERSON G.D., LEVY R.H. – Phenobarbital : chemistry and biotransformation. In : LEVY R.H., MATTSON R.H., MELDRUM B.S. – Antiepileptic drugs. – 4^{ème} édition – New York : Raven Press, 1995, XXV- p. 371-377.

AYNACIOGLU A.S., BROCKMOLLER J., BAUER S. et al. – Frequency of cytochrome P450 CYP2C9 variants in a Turkish population and functional relevance for phenytoin. – *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1999, 48, 3, p. 409-415.

BATTINO D., ESTIENNE M., AVANZINI G. – Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in paediatric patients. Part. II. Phenytoin, carbamazepine, sulthiame, lamotrigine, vigabatrin, oxcarbamazepine and felbamate. – *Clinical Pharmacokinetics*, 1995, 29, 5, p. 341-369.

BATTINO D., ESTIENNE M., AVANZINI G. – Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in paediatric patients. Part. I. Phenobarbital, primidone, valproic acid, ethosuximide and mesuximide. – *Clinical Pharmacokinetics*, 1995, 29, 4, p. 257-286.

BILLARD C. – Mon expérience sur le Tégrétol[®]. – *Epilepsie*, 1990, numéro spécial, p. 11-12.

BUCHTHAL F., LENNOX-BUCHTHAL M.A. – Diphenylhydantoin : relation of anticonvulsant effect to concentration in serum. In : WOODBURY D.M., PENRY J.K.,

SCHMIDT R.P. – Antiepileptic drugs. – 2^{ème} édition – New York : Raven Press, 1972, p. 193-209.

BUCHTHAL F., LENNOX-BUCHTHAL M.A. – Phenobarbital : relation of serum concentration to control of seizures. In : WOODBURY D.M., PENRY J.K., SCHMIDT R.P. – Antiepileptic drugs. – 2^{ème} édition – New York : Raven Press, 1972, p. 335-343.

BUTCHHAL F., SVENSMARK O., SCHILLER P.J. – Clinical and electroencephalographic correlations with serum levels of diphenylhydantoin. – Archives of Neurology, 1960, 2, p. 624-670.

CALLAGHAN N., KENNY R.A., O'NEILL B. et al. – A prospective study between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. – Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 1985, 48, p. 639-644.

CHADWICK D., TURNBULL D.M. – The comparative efficacy of antiepileptic drugs for partial and tonic-clonic seizures. – Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 1985, 48, p. 1073-1077.

CLOYD J.C., REMMEL R.P. – Antiepileptic drug pharmacokinetics and interactions : impact on treatment of epilepsy. – Pharmacotherapy, 2000, 20, 8, supplément, p. 139-151.

DAVIS R., PETERS D.H., McTAVISH D. – Valproic acid : a reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. – Drugs, 1994, 47, 2, p. 332-372.

DELGADO ESCUETA A.V., MATTSON R.H., SMITH D.B. et al. – Principles in designing clinical trials for antiepileptic drugs. – Neurology, 1983, 33, supplément, p. 8-13.

DELGADO IRIBARNEGARAY M.F., SANTOS BUELGAD S., GARCIA SANCHEZ M.J. et al. – Carbamazepine population pharmacokinetics in children : mixed effect models. – Therapeutic Drug Monitoring, 1997, 19, p. 132-139.

DESTA Z., ZHAO X., SHIN J.G. et al. – Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. – *Clinical Pharmacokinetics*, 2002, 41, 12, p. 913-958.

DOROSZ P. – Guide pratique des médicaments. – 23^{ème} édition – Paris : Maloine, 2003, 1862p.

EL DESOKY E.S., KANDIL M.R. – Bayesian estimation of six different sets of carbamazepine pharmacokinetic parameters in Egyptian adult epileptic patients. – *Pharmacological Research*, 2002, 45, 2, p. 113-118.

ESTRUCH J., GALDAMES D., MARTINETTI A. et al. – Phenytoin pharmacokinetics in young and older adults. – *Revista Medica de Chile*, 1992, 120, 10, p. 1106-1109.

GARG S.K., KUMAR N., BHARGAVA V.K. et al. – Effect of grapefruit juice on carbamazepine bioavailability in patients with epilepsy. – *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1998, 64, 3, p. 286-288.

GRAM L., FLACHS H., WURTZ-JORGENSEN A. et al. – Sodium valproate, serum level and clinical effect in epilepsy : a controlled study. – *Epilepsia*, 1979, 20, p. 303-312.

GRAY A.L., BOTHA J.H., MILLER R. – A model for the determination of carbamazepine clearance in children on mono- and polytherapy. – *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1998, 54, 4, p. 359-362.

HOUIN G. – Pharmacocinétique : support de l'enseignement de la pharmacologie générale. – Paris : édition Marketing, 1990, 352p.

INGELMAN-SUNDBERG M., OSCARSON M., McLELLAN R.A. – Polymorphic human cytochrome P450 enzymes : an opportunity for individualized drug treatment. – *Trends in Pharmacological Sciences*, 1999, 20, p. 342-349.

KINIRONS M.T., CROME P. - Clinical pharmacokinetic considerations in the elderly : an update. – *Clinical Pharmacokinetics*, 1997, 33, 44, p. 302-312.

KUTT H. – Diphenylhydantoin : relation of plasma levels to clinical control. In : WOODBURY D.M., PENRY J.K., SCHMIDT R.P. – Antiepileptic drugs. – 2^{ème} édition – New York : Raven Press, 1972, p. 211-218.

KUTT H., PENRY J.K. – Usefulness of blood levels of antiepileptic drugs. – Archives of Neurology, 1974, 31, p. 283-288.

KUTT H., WINTERS W., KOKENGE R. et al. – Diphenylhydantoin metabolism, blood levels, and toxicity. – Archives of Neurology, 1964, 11, p. 642-648.

LABAUNE J.P. – Pharmacocinétique. – Paris : Masson, 1988, 192 p.

LANDER C.M., EDWARDS V.E., EADIE M.J. et al. – Plasma anticonvulsant concentrations during pregnancy. – Neurology, 1977, 27, p. 128-131.

LEE C.R., GOLDSTEIN J.A., PIEPER J.A. – Cytochrome P450 2C9 polymorphisms : a comprehensive review of the *in vitro* and human data. – Pharmacogenetics, 2002, 12, 3, p. 251-263.

LOISEAU P., LAROUSSE C., BOURIN M. – Antiépileptiques. In : GIROUD J.P., MATHE G., MEYNIEL C. et al. – Pharmacologie clinique : bases de la thérapeutique. – 2^{ème} édition – Paris : Expansion scientifique française, 1988, p. 1085-1106.

LUND L. – Anticonvulsant effect of diphenylhydantoin relative to plasma levels : a prospective three years study in ambulant patients with generalised epileptic seizures. – Archives of Neurology, 1974, 31, p. 289-294.

MAMIYA K., HADAMA A., YUKAWA E. et al. – CYP2C19 polymorphism effect on phenobarbitone. Pharmacokinetics in Japanese patients with epilepsy : analysis of population pharmacokinetics. – European Journal of Clinical Pharmacology, 2000, 55, 11-12, p. 409-415.

MARQUET P. – Suivi thérapeutique pharmacologique et adaptation de posologie des médicaments. – Paris : Elsevier, 2004.

MARTIN E.S., CRISMON M.L., GODLEY P.J. – Postinduction carbamazepine clearance in an adult psychiatric population. – *Pharmacotherapy*, 1991, 11, 4, p. 296-302.

McKAUGE L., TYRER J.H., EADIE M.J. – Factors influencing simultaneous concentrations of carbamazepine and its epoxyde in plasma. – *Therapeutic Drug Monitoring*, 1981, 3, 1, p. 63-70.

McNAMARA J.O. – Les antiépileptiques. In : HARDMAN J., LIMBIRD L., MOLINOFF P. et al. – Goodman and Gilman : les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments. – 9^{ème} édition – Londres, McGraw-Hill, 1998, p. 465-491.

MIURA H. – Plasma levels and pharmacokinetics of antiepileptic drugs in children. – *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica*, 1981, 35, 3, p. 305-314.

ODOU P. – Traitement des épilepsies et des états de mal épileptique. In : GIMENEZ F., BRAZIER M., CALOP J., et al. – *Pharmacie clinique et thérapeutique*. – 2^{ème} édition – Paris : Masson, 2002, p. 612-629.

PARADOX A., SCHMUCHER D.L. – Liver function and phase I drug metabolism in the elderly. – *Drugs Aging*, 2001, 18, 11, p. 837-851.

PORTER R.J., MELDRUM B.S. - Antiépileptiques. In : KATZUNG B.G. – *Pharmacologie fondamentale et clinique*. – 7^{ème} édition – Padoue : Piccin, 2000, p. 399-421.

ROGERS J.F., NAFZIGER A.N., BERTINO J.S. – Pharmacogenetics affects dosing, efficacy, and toxicity of cytochrome P450-metabolized drugs. – *The American Journal of Medicine*, 2002, 113, p. 746-750.

SCHMIDT D., EINICKE I., HAENEL F. – The influence of seizure type on the efficacy of plasma concentrations of phenytoin, phenobarbital, and carbamazepine. – *Archives of Neurology*, 1986, 43, p. 263-265.

SCHMIDT D., HAENEL F. – Therapeutic plasma levels of phenytoin, phenobarbital, and carbamazepine : individual variation in relation to seizure frequency and type. – *Neurology*, 1984, 34, p. 1252-1255.

THEODORE W.H., PORTER R.J. – *Epilepsie : 100 principes de base.* – 3^{ème} édition – Paris : Flammarion, 1996, 211p.

TOMSON T. – Interdosage fluctuations in plasma carbamazepine concentration determine intermittent side effects. – *Archives of Neurology*, 1984, 41, p. 830-834.

TRAVERS R.D., REYNOLDS E.H., GALLAGHER B.B. – Variation in response to anticonvulsants in a group of epileptic patients. – *Archives of Neurology*, 1972, 27, p. 29-33.

TURNBULL D.M., RAWLINS M.D., WEIHTMAN D. et al. – Plasma concentrations of sodium valproate : their clinical value. – *Annals of Neurology*, 1983, 14, p. 38-42.

TURNBULL D.M., RAWLINS M.D., WEIHTMAN D. et al. – Therapeutic serum concentration of phenytoin : the influence of seizure type. – *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1984, 47, p. 231-234.

VALODIA P., SEYMOUR M.A., MILLER R. et al. – Factors influencing the population pharmacokinetic parameters of phenytoin in adult epileptic patients in South Africa. – *Therapeutic Drug Monitoring*, 1999, 21, p. 57-62.

Vidal 2003 : le dictionnaire – 79^{ème} édition – Paris : édition du Vidal, 2003, 2175-278p.

Vidal 2003 : interactions médicamenteuses – Paris : édition du Vidal, 2003, 95p.

WILLMORE L.J. - Antiepileptic drug therapy in the elderly. – *Pharmacology and Therapeutics*, 1998, 78, 1, p. 9-16.

YASAR U., ELIASSON E., DAHL M.L. et al. – Validation of methods for CYP2C9 genotyping : frequencies of mutant alleles in Swedish population. – *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1999, 254, p. 628-631.

YERBY M.S. – Problems and management of the pregnant woman with epilepsy. – *Epilepsia*, 1987, 28, 3, supplément, p. 29-36.

YUKAWA E., TO H., ODHO S. et al. – Population-based investigation of valproic acid relative clearance using non-linear mixed effects modelling : influence of drug-drug interaction and patients characteristics. – *Journal of Clinical Pharmacology*, 1997, 37, 12, p. 1160-1167.

Annexe 1**ABREVIATIONS UTILISEES DANS LES ETUDES**

CBZ : carbamazépine

PB : phénobarbital

PHT : phénytoïne

VPA : valproate de sodium

C : concentration plasmatique moyenne

C_{PSC} : concentration pendant les périodes sans crises

C_{PAC} : concentration pendant les périodes avec crises

C_{PACP} : concentration pendant les périodes avec crises partielles

C_{PACG} : concentration pendant les périodes avec crises généralisées

ZT : zone thérapeutique

LIZT : limite inférieure de zone thérapeutique

LSZT : limite supérieure de zone thérapeutique

GM : Grand Mal

PM : Petit Mal

Annexe 2

CLASSIFICATION INTERNATIONNALE DES CRISES EPILEPTIQUES (Améri *et al.*, 1997)

1) Crises partielles (ou focales)

a. crises partielles simples (sans altération de la conscience)

- avec signes moteurs
- avec signes sensitifs ou sensoriels
- avec signes végétatifs
- avec signes psychiques

b. crises partielles complexes

- à début partiel simple suivi par une altération de la conscience
- avec altération de la conscience dès le début

c. crises partielles secondairement généralisées

- à début partiel simple, suivi d'une généralisation secondaire
- à début partiel complexe, suivi d'une généralisation secondaire
- à début partiel simple, évoluant vers une crise partielle complexe, suivie d'une généralisation secondaire

2) Crises généralisées

a. Absences ou « Petit Mal »

b. crises myocloniques

c. crises cloniques

d. crises toniques

e. crises tonico-cloniques ou « Grand Mal »

f. crises atoniques

3) Crises inclassables

4) Etat de mal épileptique

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 340

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME :

Les antiépileptiques de première génération sont des médicaments difficiles à manier du fait de l'existence de nombreux facteurs de variabilité modifiant les concentrations sanguines obtenues à partir d'une dose administrée. La relation dose/concentration est donc très inconstante et, malgré la connaissance des critères morphologiques et cliniques du malade, la prévision de la dose à administrer reste imprécise.

La relation concentration/effets elle, est plus fiable et les zones thérapeutiques retenues à partir des 11 études analysées dans ce travail sont : 4-12 μ g/mL pour la carbamazépine, 10-40 μ g/mL pour le phénobarbital, 10-25 μ g/mL pour la phénytoïne et 40-100 μ g/mL pour le valproate. De plus, la concentration cible choisie sera plus ou moins élevée selon les caractéristiques de l'épilepsie à traiter. Ainsi, la prédictibilité des effets thérapeutiques et/ou toxiques de ces antiépileptiques en fonction des seules doses administrées est impossible dans l'état actuel des connaissances.

DISCIPLINE : Pharmacie

MOTS-CLES :

- antiépileptiques de première génération
- zone thérapeutique
- pharmacocinétique
- relation dose-concentration
- relation concentration-effets
- adaptation posologique

Faculté de Pharmacie de Limoges

2 rue du Docteur Marcland

87000 LIMOGES
