

Par Chantal Le Guellec et Danièle Bentué-Ferrer, groupe STP de la SFPT

À l'heure de l'accréditation des laboratoires et de l'évaluation des pratiques professionnelles, le groupe de Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (groupe STP de la SFPT) a entrepris une démarche d'évaluation du « niveau de preuve » de ses activités. Chacun dans leur domaine de compétences, les membres du groupe STP ont recensé et analysé la littérature afin de formuler, pour chaque paramètre faisant l'objet d'un STP, une recommandation pouvant aller de « indispensable » à « restant à évaluer ». Ce travail a été conduit selon une méthodologie élaborée au préalable au sein du groupe et que le lecteur intéressé pourra retrouver dans le N° 1 de La Lettre du Pharmacologue, du premier trimestre 2009.

La finalité de ce travail, dans le contexte rappelé précédemment, est de mettre à disposition des laboratoires ayant une activité de STP un référentiel à usage interne, représentant l'état de l'art de la discipline, et qui puisse être utilisé à ce titre par les évaluateurs extérieurs. Prouvant son intérêt pour les travaux de notre groupe, la revue *Thérapie* a accepté de publier certaines de ces fiches, élargissant ainsi leur diffusion auprès de la communauté francophone internationale. Nous en sommes très heureux et espérons que les informations validées qu'elles contiennent seront utiles à tous les acteurs du STP.

Dans ce numéro de *Thérapie*, sont publiées les premières fiches, relatives aux anti-épileptiques de deuxième génération.

Toutes les molécules représentant la première génération d'anti-épileptiques, majeurs (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, valproate), comme mineurs (primidone, éthosuximide) ont été historiquement dans les premières à bénéficier de la mise en place d'un STP régulier (dont le niveau de preuve sera examiné dans un travail ultérieur). Plusieurs arguments militaient en faveur de cette pratique. Les anti-épileptiques constituent des traitements symptomatiques prophylactiques destinés à prévenir la récurrence des crises, ou du moins à en diminuer la fréquence. Le caractère discontinu et différé dans le temps du symptôme cible rend l'évaluation de l'efficacité clinique difficile. La chronicité du traitement, instauré parfois dès la petite enfance, engendre une variabilité subséquente (passage de l'enfance à l'adolescence puis à l'âge adulte, grossesses, comorbidités). Il nécessite une adaptation posologique au plus juste pour assurer l'efficacité en minimisant les effets indésirables dose dépendants, en particulier cognitifs, sans aggraver le handicap. Ces premières molécules étaient fortement inductrices ou inhibitrices enzymatiques, source d'interactions médicamenteuses nombreuses, d'autant que leur prescription en association est fréquente. Enfin, spécificité de cette classe, un sous dosage comme un sur dosage peuvent induire une recrudescence des crises, par manque d'efficacité ou par toxicité, et seul un dosage permet de trancher.

Depuis une quinzaine d'années, une dizaine d'anti-épileptiques de deuxième génération (felbamate, gabapentine, lamotrigine, lévétiracétam, oxcarbamazépine, prégabaline, tiagabine, topiramate, vigabatrin, zonisamide) sont disponibles en France. La troisième génération est déjà distribuée (stiripentol, lacosamide, rufinamide). Ces médicaments, progressivement, tendent à remplacer, ou à être associés aux plus anciens, ce qui a motivé le besoin de l'évaluation du niveau de preuve de leur éventuel STP, et la mise à disposition d'une information pharmacologique ciblée et validée, destinée à faciliter la prise en charge et l'interprétation des dosages de ces molécules.

À l'issue de ce travail de revue de la littérature, il apparaît que le niveau de preuve de leur STP est homogène, mais faible. Ces molécules de deuxième génération ont toutes été classées au mieux au niveau « éventuellement utile » ou aux niveaux « restant à évaluer » voire « inutile », ce qui corrobore l'expérience dans nos laboratoires, où la demande de dosage pour ces molécules est minime. Mais les études cliniques restent globalement

peu nombreuses, privilégiant une méthodologie plus pragmatique que rigoureuse, avec de petits effectifs, ne différenciant pas les différentes formes d'épilepsie, et incluant des patients avec des polythérapies. Les études « concentration-contrôlé » sont inexistantes. La corrélation entre les concentrations plasmatiques et l'efficacité est, dans ce contexte, peu convaincante, avec de larges plages de recouvrement. La relation concentration toxicité est mieux fondée. Ces molécules sont beaucoup moins impliquées dans des interactions médicamenteuses que les plus anciennes. Les fourchettes des concentrations de référence sont encore mal établies, d'autant plus que l'épilepsie est une pathologie complexe et qu'il est probable que toutes les formes, et leurs différents niveaux de gravité, ne nécessitent pas les mêmes concentrations.

Le peu d'arguments disponibles aujourd'hui en faveur du STP, à l'échelle d'un groupe, n'éliminent cependant pas l'intérêt pour un patient donné. La notion de concentration individuelle de référence est à promouvoir, déterminée lorsqu'un patient est bien équilibré, elle servira de repère quand des facteurs de variabilité apparaîtront.

Un STP systématique de ces molécules n'est certainement pas à recommander et c'est la conclusion commune de ces dix articles. Cependant, dans certaines circonstances cliniques ciblées, plusieurs de ces molécules semblent pouvoir bénéficier de cette pratique, tout particulièrement dans la surveillance de la grossesse mais également dans l'insuffisance rénale, la gestion des effets indésirables et de certaines interactions et comme pour toutes molécules, pour le suivi de l'observance.

Liste des membres du groupe STP au 01/01/09

Abe Emuri (Paris-Raymond Poincaré), Alvarez Jean-Claude (Paris-Raymond Poincaré), Barrail-Tran Aurélie (Paris-Kremlin Bicêtre), Basset Thierry (Saint Étienne), Becquemont Laurent (Paris-Kremlin Bicêtre), Bentué-Ferrer Danièle (Rennes), Billaud Eliane (Paris HEGP), Boisdron-Celle Michèle (Angers), Boisson Mireille (Paris-Foch), Bouchet Stéphane (Bordeaux), Boulamery Audrey (Marseille), Bouliou Roselyne (Lyon), Boyer Jean-Christophe (Nîmes), Camus Maryse (Paris), Chatelut Etienne (Toulouse), Chhun Stéphanie (Paris- Saint Vincent de Paul), Comets Emmanuelle (Paris-Bichat), Compagnon Patricia (Rouen), Couet William (Poitiers), Dailly Eric (Nantes), Debruyne Danièle (Caen), Delhotal-Landes Brigitte (Paris), Diquet Bertrand (Angers), Djerada Zoubir (Paris), Eschalier Alain (Clermont-Ferrand), Fonrose Xavier (Grenoble), Furlan Valérie (Paris-Kremlin Bicêtre), Gagnieu Marie-Claude (Lyon), Gambier Nicolas (Nancy), Garraffo Rodolphe (Nice), Goirand Françoise (Dijon), Gozalo Claire (Reims), Hillaire-Buys Dominique (Montpellier), Hoizey Guillaume (Reims), Hulin Anne (Créteil), Hulot Jean-Sébastien (Paris-Pitié Salpêtrière), Jacqz-Aigrain Evelyne (Paris-Robert Debre), Jullien Vincent (Paris-Saint Vincent de Paul), Lacarelle Bruno (Marseille), Laporte Silvy (Saint Étienne), Le Guellec Chantal (Tours), Lefeuvre Sandrine (Paris-HEGP), Lelong-Boulouard Véronique (Caen), Lemaire-Hurtel Anne-Sophie (Amiens), Libert Frédéric (Clermont-Ferrand), Loichot Cécile (Pointe à Pitre), Marquet Pierre (Limoges), Mathieu Olivier (Montpellier), Mentré France (Paris-Bichat), Molimard Mathieu (Bordeaux), Monchaud Caroline (Limoges), Monjanel-Mouterde Suzanne (Marseille), Muret Patrice (Besançon), Paintaud Gilles (Tours), Palette Catherine (Versailles), Parant François (Lyon), Poirier Jean-Marie (Paris-Saint Antoine), Rousseau Annick (Limoges), Royer Bernard (Besançon), Royer-Morrot Marie-José (Nancy), Saint-Marcoux Franck (Limoges), Saivin Sylvie (Toulouse), Sampol-Manos Emmanuelle (Marseille), Sequier-Ubeaud Geneviève (Strasbourg), Simon Nicolas (Marseille), Stanke-Labesque Françoise (Grenoble), Taburet Anne-Marie (Paris-Kremlin Bicêtre), Tittier Karine (Bordeaux), Tréluyer Jean-Marc (Paris-Saint Vincent de Paul), Tribut Olivier (Rennes), Turcant Alain (Angers), Urien Saïk (Saint Cloud), Venisse Nicolas (Poitiers), Verstuyft Céline (Paris-Kremlin Bicêtre), Zahr Noël (Paris-Pitié Salpêtrière).

Liste des abréviations utilisées dans les articles du STP

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMPA : α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-propionate
ASC : Aire Sous la Courbe
ASAT : Aspartate Amino Transférase
ALAT : Alanine Amino Transférase
AUC : Area Under Curve
C/D : rapport entre la concentration sérique résiduelle et la dose quotidienne d'un médicament
CL : clairance
CL/F : clairance orale
CL_R : clairance rénale
CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance
C_{max} : concentration plasmatique maximale
C_{min} : concentration plasmatique minimale
CYP : cytochrome P450
EDTA : acide éthylène diamine tétra acétique
FPIA : Fluorescence Polarization Immunoassay
GABA : acide gamma-aminobutyrique
GC/MS : Gas Chromatography Mass Spectrometry
h : heure
HPLC : High Performance Liquid Chromatography
J : jour
Km : constante de Michaelis
L : litre
LC/MS/MS : Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
MS : Mass Spectrometry
NMDA : N méthyl D aspartate
MHD : Mono-Hydrosylated Derivative
Pgp : P-glycoprotein
SD : Standard Deviation
STP : Suivi Thérapeutique Pharmacologique
T_{1/2} : temps de demi-vie
TDM : Therapeutic Drug Monitoring
t_{max} : temps auquel est obtenue la concentration plasmatique maximale
UDP : uridine 5'-diphospho
UGT : UDP-glycuronyltransférase
UV : ultraviolet
Vd : volume de distribution
V_{max} : vitesse initiale maximale