

INTÉRÊT DU DOSAGE SANGUIN DE L'OXCARBAZÉPINE (TRILEPTAL®)

Bernard Vinet

Biochimiste clinique

Département de biochimie

Hôpital Notre-Dame du CHUM

INTRODUCTION

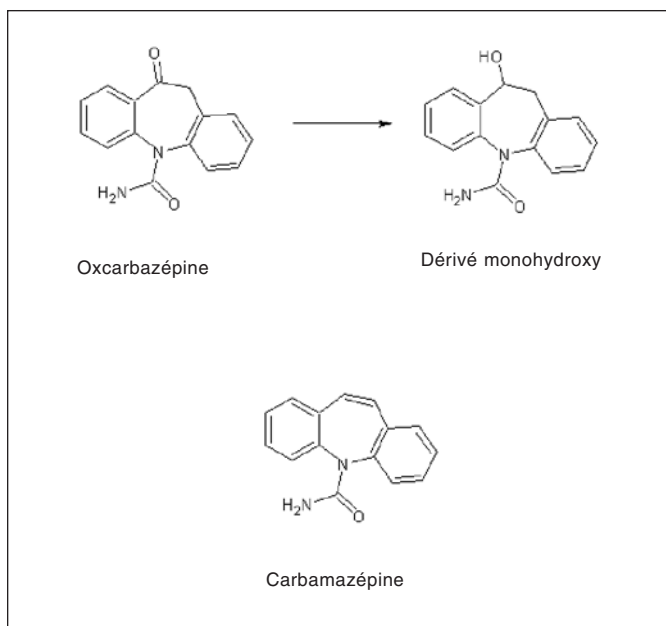
Le traitement de l'épilepsie avec les anticonvulsivants traditionnels (phénobarbital, dilantin, acide valproïque et carbamazépine) a grandement été facilité par le dosage de leurs concentrations sanguines. L'individualisation du traitement ainsi obtenue a permis d'éviter des effets secondaires importants susceptibles de compromettre les activités quotidiennes des patients (sommolence, sédation, étourdissements, faiblesse, etc.). Les anticonvulsivants traditionnels, grâce à leur efficacité et à leur faible coût, sont encore aujourd'hui les plus utilisés, et ce, malgré l'introduction sur le marché de molécules de nouvelle génération (gabapentine, lamotrigine, vigabatrin, topiramate, oxcarbazépine, lévétiracétam, etc.). Des informations sur ces nouveaux médicaments peuvent être retrouvées dans deux articles récents (1,2).

L'oxcarbazépine fait partie des anticonvulsivants de nouvelle génération et son utilisation pose un problème aux laboratoires de biochimie clinique. En effet, il y a souvent méprise entre la carbamazépine et l'oxcarbazépine. Il n'est pas rare que l'on pense à tort que l'oxcarbazépine est une nouvelle présentation pharmaceutique de la carbamazépine. Des dosages sériques ou plasmatiques de carbamazépine sont souvent prescrits lors de l'administration d'oxcarbazépine (Trileptal®). Or l'oxcarbazépine est une entité chimique distincte qui n'est pas métabolisée en carbamazépine. Cependant, sa structure chimique étant voisine de celle de la carbamazépine, l'oxcarbazépine peut présenter une réaction croisée avec les anticorps utilisés comme réactifs dans certains immunoessais de la carbamazépine conduisant ainsi à de faux résultats et contribuant à la croyance erronée que l'oxcarbazépine est transformée dans l'organisme en carbamazépine.

Une autre différence importante est que les dosages sériques de la carbamazépine sont bien établis et reconnus utiles à l'ajustement de posologie, ce qui n'est pas le cas pour les dosages de l'oxcarbazépine. Les neurologues étant habitués à prescrire le dosage sanguin des anticonvulsivants, nous recevons fréquemment des demandes insistantes pour le dosage de l'oxcarbazépine. Ce dosage n'est offert que dans des laboratoires spécialisés à des coûts élevés (116 \$ US au laboratoire de la clinique Mayo). Il convient cependant de se questionner sur la pertinence d'une telle demande. Pour répondre à cette question, je vais présenter ici une brève revue des données pharmacologiques et toxicologiques de l'oxcarbazépine et revoir quelques articles qui permettent de mettre en évidence les rares conditions où le dosage sanguin peut apporter un réel bénéfice au traitement des patients.

Figure 1

Structure de l'oxcarbazépine, de son métabolite monohydroxy et de la carbamazépine



STRUCTURE

L'oxcarbazépine et la carbamazépine sont des dérivés de l'iminostilbenzène présentant une structure apparentée à celle des antidépresseurs tricycliques. Le groupe carbamyle serait essentiel à leur activité. L'oxcarbazépine diffère de la carbamazépine par une fonction cétone en position 10 au lieu d'une double liaison en position 10,11 (Figure 1). Ce composé a été développé par Novartis et approuvé aux États-Unis en 2000 (1).

PHARMACOLOGIE

Le mécanisme d'action précis de l'oxcarbazépine est inconnu. Cet anticonvulsivant agirait par blocage des canaux sodiques sans exclure une action sur les canaux calciques. Un effet sur les neurotransmetteurs du cerveau n'a pas pu être démontré. Son absorption digestive est complète et la demi-vie de la drogue mère est courte, étant de deux heures. La drogue mère est métabolisée en dérivé monohydroxy (DMH) qui est en fait le produit actif. La demi-vie de ce dérivé est plus longue, étant de 9 heures. Le temps moyen pour rejoindre le maximum des concentrations sanguines est 6 heures. Seulement 2 % de la dose d'oxcarbazépine se retrouve inchangée dans le plasma

alors que le dérivé monohydroxy représente 70 % de la dose. L'état d'équilibre du dérivé est atteint en 2 à 3 jours et les concentrations plasmatiques sont alors proportionnelles à la dose qui peut varier de 300 à 2400 mg/d. Une dose supérieure à 2400 mg/d est considérée comme élevée et présente des risques importants d'effets secondaires. Le volume de distribution apparent pour le DMH est de 49 L.

Le DMH est lié à 40 % aux protéines sériques (albumine) et son taux de liaison est indépendant de sa concentration sérique. Son élimination est rénale, 95 % de la dose se retrouve dans les urines dont seulement 1 % sous forme inchangée. L'excrétion fécale est faible à moins de 4 % de la dose. Bien que le métabolisme se fasse principalement au niveau du foie, l'insuffisance hépatique n'altère pas la pharmacocinétique du dérivé ou de l'oxcarbazépine.

Chez l'insuffisant rénal, la demi-vie du DMH est augmentée et l'aire sous la courbe pharmacocinétique est doublée. Un ajustement de dose est alors recommandé. Chez les enfants de moins de 8 ans, l'aire sous la courbe est aussi diminuée. L'enfant de plus de 8 ans présente une pharmacocinétique adulte. Chez les personnes âgées, une augmentation de l'aire sous la courbe est observée et cette augmentation corrèle avec la baisse de la clairance de la créatinine. L'oxcarbazépine et le DMH inhibent le CYP2C19 et peuvent donc ralentir le métabolisme du phénobarbital et de la phénytoïne. Ils induisent le CYP3A4 et 3A5 et peuvent ainsi activer le métabolisme des antagonistes calciques et des contraceptifs oraux. Ils accéléreraient le métabolisme de la carbamazépine (3).

GROSSESSE

L'administration d'anticonvulsivants au cours de la grossesse pose un problème car ils sont tous tératogènes. L'oxcarbazépine et la lamotrigine seraient plus sécuritaires pour le fœtus. Mais malgré tout, l'incidence des malformations serait de l'ordre de 0 à 5 %. Le DMH traverse le placenta et peut aussi se retrouver dans le lait maternel (4).

L'étude EURAP a démontré que 58 % des femmes enceintes épileptiques demeuraient sans crise tout au long de la grossesse (5). Les risques de crise étaient plus élevés avec l'oxcarbazépine et la lamotrigine, deux anticonvulsivants éliminés après glucuronidation (5). Une baisse de la concentration de DMH a été observée au cours de la grossesse. Cette baisse, de l'ordre de 28 à 36 %, est reproductible en ce sens qu'elle varie peu d'une patiente à l'autre. L'ajustement de la posologie peut donc contrer cette baisse qui serait provoquée par une augmentation de la clairance provenant d'une augmentation de la glucuronidation (6). Bien que le volume de distribution change en cours de grossesse, ce changement n'affecterait pas la concentration de DMH. Le métabolisme reviendrait à la normale une semaine après l'accouchement (6).

SEUILS TOXIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

Il a été récemment démontré que des doses de plus de 1500 mg/d pouvaient entraîner des effets secondaires (7). Parmi ces effets les plus fréquents, mentionnons un nystagmus, une sédation, une vision embrouillée et des étourdissements. L'administration 3 fois/d plutôt que 2 d'une même dose quoti-

dienne pourrait présenter moins d'effets secondaires. Un seuil toxique de 35 µg/mL a été proposé. En ce qui concerne les seuils thérapeutiques, ils varient considérablement selon les études démontrant ainsi la grande variabilité entre les effets cliniques et la concentration du DMH. De façon générale, le seuil thérapeutique serait de l'ordre de 10 à 30 µg/mL (7).

ASPECTS ANALYTIQUES

Il est bien admis que c'est le DMH qui doit être mesuré pour établir un lien entre l'action anticonvulsivante, les effets toxiques de l'oxcarbazépine et ses concentrations. Le dérivé possède deux isomères, et le S(+) serait le plus abondant. Cependant, la complexité de la méthode HPLC pour distinguer les isomères n'est pas justifiée par l'utilité de l'information recueillie (8).

Les seules méthodes disponibles pour mesurer le DMH sont par HPLC. Les méthodes PETINIA pour le dosage de la carbamazépine subissent une interférence positive de l'oxcarbazépine. Les méthodes EMIT ne sont pas affectées (9). Une méthode HPLC qui permet de mesurer simultanément l'oxcarbazépine, le dérivé 10-hydroxycarbazépine, l'époxycarbazépine, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne a été décrite et s'avère relativement simple. Après précipitation des protéines plasmatiques à l'acétonitrile, le surnageant est analysé par HPLC avec colonne de C18 et détection UV à 240 nm. L'élution est isocratique avec de l'acétonitrile à 22 % dans un tampon actétate à pH 7. L'analyse est réalisée en moins de 30 minutes (10).

CONCLUSION

Les méthodes disponibles pour le dosage de l'oxcarbazépine doivent être orientées vers l'analyse de son métabolite actif, le monohydroxycarbazépine. Comme les anticonvulsivants sont administrés en combinaison, les méthodes de dosage doivent être spécifiques et permettre la séparation des autres anticonvulsivants et de leurs métabolites. Seules des méthodes HPLC sont disponibles. Considérant la somme de travail requis, le peu d'utilisation de l'oxcarbazépine comme anticonvulsivant à ce jour et l'incertitude quant à son seuil thérapeutique, il convient de limiter ces dosages à des cas limites comme l'administration d'une dose élevée (plus de 1500 mg/d), l'intoxication accidentelle ou des signes d'une toxicité inexplicée. Chez l'insuffisant rénal, la dose doit être ajustée proportionnellement à la réduction de la clairance de la créatinine. Pour l'administration en cours de grossesse, l'augmentation de la posologie semblerait être prévisible selon la littérature scientifique consultée.

RÉFÉRENCES

1. LaRoche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs: scientific review. *JAMA* 2004;291:605-14.
2. Simard I. Épilepsie : principe de base et nouveautés (1^{ère} partie). *Québec Pharmacie* 2005;52:185-96.
3. Canadian Pharmacists Association. *Compendium of Pharmaceuticals Specialties* 2006.
4. Holley DK et al. Pregnancy-induced alterations in oxcarbazepine (MHD) clearance and placental passage. *American Epileptic Society* 2006, San Diego USA, Abstract 2.120.

5. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006;66:354-60.
6. Christensen J, Sabers A, Sidenius P. Oxcarbazepine concentrations during pregnancy: a retrospective study in patients with epilepsy. *Neurology* 2006;67:1497-9.
7. Striano S, Striano P, Di Nocera P, Italiano D, Fasiello C, Ruosi P, et al. Relationship between serum mono-hydroxy-carbazepine concentrations and adverse effects in patients with epilepsy on high-dose oxcarbazepine therapy. *Epilepsy Res* 2006;69:170-6.
8. Mazzucchelli I, Onat FY, Ozkara C, Atakli D, Specchio LM, Neve AL, et al. Changes in the disposition of oxcarbazepine and its metabolites during pregnancy and the puerperium. *Epilepsia* 2006;47:504-9.
9. Parant F, Bossu H, Gagnieu MC, Lardet G, Moulisma M. Cross-reactivity assessment of carbamazepine-10,11-epoxide, oxcarbazepine, and 10-hydroxy-carbazepine in two automated carbamazepine immunoassays: PETINIA and EMIT 2000. *Ther Drug Monit* 2003;25:41-5.
10. Degen PH, Flesch G, Cardot JM, Czendlik C, Dieterle W. The influence of food on the disposition of the antiepileptic oxcarbazepine and its major metabolites in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 1994;15:519-26.