

Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des médicaments antiépileptiques

A. YAMOUN^(1,2), MA. KERDOUN^(1,2),
S. BENBOUDIAF^(1,2), F. BOUCHALA^(1,2),
R. BELLITA⁽²⁾, E. RADJAH⁽²⁾

(1) Service de Toxicologie, CHU Saadna Abdenour, Sétif ;

(2) Laboratoire de Toxicologie, Faculté de Médecine, Université Ferhat Abbas 1, Sétif.

Résumé

L'épilepsie est la deuxième pathologie neurologique la plus fréquemment rencontrée touchant plus de 50 millions de personnes dans le monde, dont 350.000 en Algérie. Elle constitue un problème majeur de santé publique. Ces dernières années de plus en plus de médicaments antiépileptiques ont été découverts, s'ajoutant aux anciennes molécules, permettant ainsi aux patients et aux médecins d'avoir de nombreuses options pour traiter les épilepsies. Le Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) est une spécialité clinique consistant à mesurer la concentration sanguine des médicaments à des intervalles déterminés pour maintenir une concentration constante dans la circulation sanguine du patient, optimisant ainsi les schémas posologiques individuels. L'intérêt est de permettre une surveillance précise des substances ayant une fenêtre thérapeutique étroite, des médicaments ayant une variabilité pharmacocinétique marquée, des médicaments pour lesquels les concentrations cibles sont difficiles à surveiller et des médicaments connus pour provoquer des effets thérapeutiques et indésirables. Le suivi thérapeutique des médicaments antiépileptiques est justifié car ils répondent à ces critères. Il est recommandé chaque fois qu'il y a changement de posologie, co-prescription ou échec thérapeutique. Le but du suivi thérapeutique pharmacologique des médicaments antiépileptiques est d'individualiser les schémas thérapeutiques pour obtenir la réponse optimale avec une toxicité minimale. Cependant, une prescription rationnelle du STP, une collaboration avec les analystes et une éducation sanitaire des patients épileptiques sont recommandées pour un bénéfice optimal.

>>> Mots-clés :

Suivi thérapeutique pharmacologique, antiépileptiques, objectif.

Abstract

Epilepsy is the second most common neurological pathology affecting more than 50 million people worldwide, including 350,000 in Algeria. It is a major public health problem. In recent years more and more antiepileptic drugs have been discovered, adding to the old drugs, allowing patients and doctors to have many options for treating epilepsy. Therapeutic drug monitoring (TDM) is the clinical practice of measuring specific drugs at designated intervals to maintain a constant concentration in a patient's bloodstream, thereby optimizing individual dosage regimens. The interest is to enable accurate monitoring of substances with narrow therapeutic ranges, drugs with marked pharmacokinetic variability, medications for which target concentrations are difficult to monitor, and drugs known to cause therapeutic and adverse effects. The therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs is justified because they meet these criteria. It is recommended whenever there is a change of dosage, co-prescription or therapeutic escape. The goal of antiepileptic drugs monitoring is to individualize therapeutic regimens to achieve the optimal response with minimal toxicity. However, a rational prescription of the TDM, a collaboration with analysts and a health education of the epileptic patients is recommended for optimal benefit.

>>> Key-words :

Therapeutic drug monitoring, antiepileptic drugs, purpose.

Introduction

L'épilepsie est la deuxième pathologie neurologique la plus fréquemment rencontrée ^[1], touchant plus de 50 millions de personnes dans le monde, dont 350.000 en Algérie ^[2]. Elle constitue un problème majeur de santé publique de par les conséquences médicales, sociales, culturelles et économiques qu'elle entraîne, à la fois pour les malades épileptiques que pour la société ^[3].

Ces dernières années, de plus en plus de médicaments antiépileptiques ont été découverts, s'ajoutant aux anciennes molécules, permettant ainsi aux patients et aux médecins d'avoir de nombreuses options pour traiter les épilepsies.

Actuellement plus des trois quarts des cas (75 %) peuvent être contrôlés de manière satisfaisante avec ces médicaments ^[4].

La plupart de ces antiépileptiques (AE) ont une marge thérapeutique étroite et une variabilité Pharmacocinétique importante ^[5] d'où la nécessité de procéder à la mesure de leurs concentrations dans les liquides biologiques ou « Suivi Thérapeutique Pharmacologique » à chaque fois qu'il y a modification posologique, co-prescription ou échappement thérapeutique.

Le suivi thérapeutique pharmacologique est une spécialité clinique multidisciplinaire dont l'objectif est d'améliorer les soins aux patients, en ajustant de manière individuelle la dose de certains médicaments ^[6].

Définition de l'épilepsie

En 2005 un groupe de travail de l'*International League Against Epilepsy* (ILAE) (Ligue internationale contre l'épilepsie), a formulé une définition conceptuelle de la « crise épileptique » et de « l'épilepsie » : L'épilepsie est un trouble cérébral caractérisé par une prédisposition durable à générer des crises épileptiques et par les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales de cette affection.

Une crise épileptique est la présence transitoire de signes et/ou symptômes dus à une activité neuronale excessive ou synchrone anormale dans le cerveau. Elle résulte de décharges électriques excessives dans un groupe de cellules cérébrales. Ces décharges peuvent se produire dans une seule partie du cerveau (crises partielles), ou se propager aux différentes autres parties (crises généralisées). Les crises peuvent varier en intensité, allant de brèves pertes d'attention ou de petites secousses musculaires à des convulsions sévères et prolongées. Leur fréquence est également variable, de moins d'une fois par an à plusieurs fois par jour ^[7].

Physiopathologie de l'épilepsie

Toute lésion importante des structures corticales peut déclencher des crises. Une tumeur, un accident vasculaire cérébral, une hémorragie, une infection ou un traumatisme peuvent être en cause.

Chez plus des deux tiers des patients, une étiologie évidente ne peut être identifiée. La plupart des épilepsies d'origine génétique définie sont dues à des anomalies des canaux membranaires. Seules quelques-unes des causes génétiques connues de l'épilepsie sont des anomalies des neurotransmetteurs ^[8].

Médicaments antiépileptiques

Les médicaments antiépileptiques (MAE) ou anticonvulsivants, sont des médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie. Ils préviennent en grande partie la survenue de nouvelles crises chez le patient épileptique, ou modifient l'allure de la crise ou les composants psychiques qui peuvent accompagner la maladie ^[9].

Il existe plusieurs classifications des MAE selon différents critères, ainsi les médicaments antiépileptiques commercialisés peuvent être classés :

A. En fonction de leur date de mise sur le marché :

On distingue les antiépileptiques de première et de nouvelle génération :

Molécules d'ancienne génération ou classique : barbituriques (primidone, phénobarbital), benzodiazépines, carbamazépine, éthosuximide, phénytoïne, valproate de sodium.

Molécules de nouvelle génération : gabapentine, lamotrigine, lévétiracétam, lacosamide, oxcarbazépine, prégabaline, tiagabine, topiramate, zonisamide ^[10].

B. En fonction de leur efficacité :

Antiépileptiques majeurs :

Ils suppriment la majorité des crises lorsqu'ils sont employés seuls (en monothérapie). Exemples : Phénobarbital, Phénytoïne, Acide valproïque ...

Antiépileptiques mineurs :

Ils peuvent agir seuls mais ils sont plus efficaces en association (polythérapie). Exemples : Vigabatrin, lamotrigine...

C. En fonction du spectre d'efficacité :

Antiépileptiques à spectre large :

Efficaces dans un grand nombre de syndromes, qu'ils soient épilepsie avec crises partielles ou épilepsie avec crises généralisées.

Ces antiépileptiques constituent le traitement de choix lorsqu'il existe une incertitude diagnostique, ce qui est fréquent au début de la maladie. Ces molécules sont le valproate, topiramate, lévétiracétam, zonisamide⁽¹²⁾.

Antiépileptiques à spectre étroit :

Médicaments qui ne sont efficaces que dans quelques types de syndrome comme l'étosuxemide qui agit sur les épilepsies absences, ou la carbamazépine, phenobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine, lacosamide, gabapentine et prégabaline, qui traitent les crises partielles mais sont inefficaces ou peuvent même aggraver les crises généralisés⁽¹²⁾.

Antiépileptiques d'urgence :

Sont les benzodiazépines telles que le diazépam, le clonazépam, le clobazam et le nitrazépam. Ils ont des indications restreintes à leur utilisation chronique⁽¹¹⁾.

Suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des antiépileptiques

A. Définition

Selon l'Association internationale de suivi thérapeutique pharmacologique et de toxicologie clinique (IATDM-CT), le suivi thérapeutique pharmacologique est une spécialité clinique multidisciplinaire dont l'objectif est d'améliorer les soins aux patients en ajustant de manière individuelle la dose de certains médicaments (ceux pour lesquels l'expérience clinique ou les essais cliniques ont montré que cette pratique était bénéfique au patient), soit chez tous les patients, soit dans des populations particulières.

Il repose a priori sur des informations pharmacogénétiques, démographiques et cliniques et a posteriori sur la mesure des concentrations sanguines du médicament (suivi pharmacocinétique) ou de composés endogènes de substitution ou de paramètres biologiques d'effet (suivi pharmacodynamique)⁽⁶⁾.

Le suivi thérapeutique des médicaments par dosages sanguins représente un moyen d'augmenter la sécurité et l'efficacité de certains traitements, quand l'adaptation des posologies est délicate (marge thérapeutique étroite, effets difficilement mesurables). Cette approche ne remplace pas le suivi clinique, mais peut le compléter par des données objectives⁽¹¹⁾.

B. Critères pour l'utilité du STP

Le suivi et plus particulièrement le contrôle des concentrations ne présente un intérêt thérapeutique que si les critères suivants s'appliquent⁽¹²⁾ :

a. Clinique :

- Absence de signes d'efficacité clinique ou de toxicité facilement mesurables et/ou interprétables à court terme.
- Durée de la thérapie suffisante pour que les patients puissent bénéficier d'un programme de TDM.

b. Pharmacocinétiques :

- Disponibilité de données pharmacocinétiques sur le médicament,
- Paramètres pharmacocinétiques individuels peu prévisibles (variabilité intrinsèque ou facteurs confondants),
- Existence d'une relation entre la dose administrée et les concentrations sanguines sujette à d'importantes variations inter et intra-individuelles.

c. Pharmacodynamiques :

- Connaissances pharmacodynamiques adéquates sur le médicament,
- Existence d'une relation claire, réversible et consistante entre les concentrations sanguines en médicament et l'effet thérapeutique ou la toxicité,
- Présence d'un index thérapeutique faible. La marge ou zone thérapeutique (figure 1) est un concept important du STP. Elle est à comprendre comme la marge des concentrations plasmatiques qui est associée à un degré élevé d'efficacité thérapeutique et un risque bas de toxicité chez la majorité des patients. On parle d'une marge thérapeutique étroite, si les deux limites sont proches.

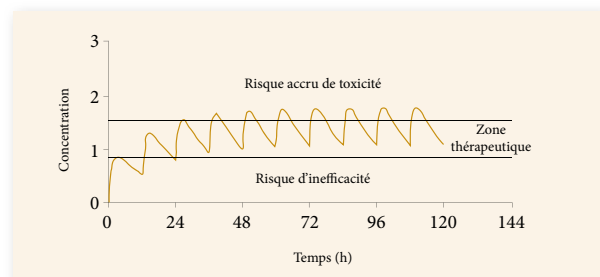


Figure 1 : Représentation de la zone thérapeutique⁽¹³⁾

d. Analytique :

- Disponibilité de méthodes analytiques fiables, précises, et reproductibles à un coût supportable.

C. Intérêt du STP dans le traitement antiépileptique

L'apport pour le clinicien du dosage des médicaments antiépileptiques dans le plasma peut s'expliquer par quelques constats⁽¹³⁾ :

- La relation concentration plasmatique/effets cliniques est assez nette pour la plupart des médicaments antiépileptiques. L'observation d'un grand nombre de patients

a permis de déterminer pour chaque antiépileptique, avec plus ou moins de précision, une zone indicative de concentrations efficaces. Ces observations constituent une aide précieuse au traitement, permettant d'amener directement les concentrations dans la zone efficace et donc d'être plus rapidement efficace. Ceci est très important puisque l'effet thérapeutique recherché (diminution du nombre de crises par unité de temps), est souvent long et difficile à apprécier, les crises chez certains patients pouvant être très espacées dans le temps. Il est important de préciser que la zone thérapeutique optimale n'est qu'une indication approximative basée sur une observation statistique et qu'il convient de traiter le patient et non le taux sanguin.

- A l'exception de l'acide valproïque, de l'éthosuximide et des benzodiazépines, les médicaments antiépileptiques ont un index thérapeutique réduit.
- La toxicité est directement liée aux concentrations plasmatiques.
- D'un point de vue pharmacocinétique, il a été noté pour certains médicaments antiépileptiques que les concentrations plasmatiques n'augmentent pas toujours de façon proportionnelle avec l'augmentation de la dose.
- Lorsque le traitement nécessite l'association de plusieurs antiépileptiques, ou que d'autres médicaments sont utilisés simultanément, les dosages plasmatiques peuvent aider à gérer dans de meilleures conditions d'éventuelles interactions médicamenteuses complexes.

De même, certains paramètres physiopathologiques, comme l'état des fonctions rénales et hépatiques, sont à prendre en compte car ils peuvent avoir une forte influence sur les concentrations plasmatiques.

D. Indication du STP pour les médicaments antiépileptiques

Le dosage des concentrations plasmatiques des antiépileptiques apporte souvent des renseignements cliniques utiles dans les situations suivantes^[14] :

- En début de traitement pour ajuster la dose administrée : il sera nécessaire d'effectuer le dosage quand la concentration sera à l'équilibre ;
- En cas de modification de la dose, ou d'une co-prescription : la modification de la dose, même mineure, peut entraîner une très forte variation des concentrations plasmatiques (ex. : la phénytoïne).

Les associations de médicaments peuvent également accroître les concentrations.

Des dosages seront de nouveau effectués quand les concentrations plasmatiques sont à l'équilibre ;

- En cas d'échec du traitement : ceci est important pour connaître la raison de la résistance au traitement. Il est possible de cette manière de savoir si la résistance est due à une non observance du traitement par le patient ou à une métabolisation très rapide ; à moins qu'il ne s'agisse d'une réelle inefficacité d'origine pharmacologique ;
- En cas d'intoxication : quand un sujet développe des signes ou des symptômes d'une intoxication, le dosage des concentrations plasmatiques permet de savoir si l'antiépileptique est imputé ;
- En cas d'affection intercurrente ou de modification physiologique (ex : la grossesse) : la cinétique des anti-convulsivants peut être modifiée ;
- En contrôle de routine : ceci permet de connaître la concentration plasmatique efficace pour un patient donné et constituer une référence individuelle en cas de problèmes ultérieurs. Chez un adulte bien équilibré, les dosages de routine ne doivent pas excéder 1 à 2 dosages par an. Pour que ces dosages soient efficaces, il est nécessaire de les rapporter au poids, à l'âge, au sexe, à la thérapeutique associée et au temps écoulé entre la dernière prise et le prélèvement.

E. Paramètres pharmacocinétiques à prendre en considération

- **Pic plasmatique ou concentration maximale (C_{max})** : la plus forte concentration plasmatique en principe actif obtenue après administration du médicament^[15].
- **Concentration minimale (C_{min})** : la plus faible concentration réellement obtenue entre deux administrations^[15].
- **Taux résiduel ($C_{rés}$)** : la concentration plasmatique obtenue à la fin d'un intervalle d'administration d'un médicament soit juste avant la prise suivante de celui-ci quelle que soit la voie d'administration et après avoir atteint un état d'équilibre « steady state »^[15].
- **L'aire sous la courbe ASC ou AUC « Area Under Curve »** : correspond à l'intégrale de la concentration plasmatique sur un intervalle de temps défini. Son principal intérêt est de permettre la mesure de la biodisponibilité d'un médicament^[16].
- **État d'équilibre** : L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques d'un principe actif est défini comme un état de stabilité des concentrations moyennes évoluant entre deux limites C_{max} et C_{min} si les apports du médicament compensent les quantités éliminées. Théoriquement cet état, est atteint au bout de 6 demi-vies lorsque leur administration se fait toutes les demi-vies et pour une même dose^[17].

F. Protocole du STP des médicaments antiépileptiques

La décision d'individualiser le traitement à partir d'un dosage de médicament antiépileptique n'a de sens que si des données correctes sont obtenues lors du TDM. Ceci ne dépend pas uniquement de l'analyse et du laboratoire, mais aussi des étapes préalables.

• Phase pré-analytique :

La phase pré-analytique est précédée par la décision de la thérapie médicamenteuse, le régime thérapeutique et l'administration du médicament. Elle se termine avec le transport de l'échantillon. Avant de demander un dosage, il est alors nécessaire de se demander quelle est la probabilité du patient d'être dans une situation clinique où le STP peut apporter une plus value au traitement, respectivement, d'avoir besoin d'une adaptation du régime thérapeutique. La réponse définit l'indication du STP. Si le STP est indiqué, il faut décider quel(s) test(s) apporte(nt) une bonne information^[18].

a. Demande d'analyse

Récolte souvent des informations sur le patient, le prélèvement et le traitement :

- Date et heure exacte du prélèvement
- Date et heure exacte de la dernière prise de médicament
- Schéma posologique actuel (dose, fréquence, voie d'administration)
- Date de début de traitement ou du dernier changement posologique
- Données démographiques (âge, poids, taille, sexe, grossesse)
- Données médicales (indication au traitement, insuffisances d'organes éliminateurs)
- Co-médications, consommation de tabac ou d'alcool
- Indication au dosage (inefficacité, toxicité, etc.)
- Identité du prescripteur (à qui adresser l'interprétation)

Ces informations sont très utiles voire indispensables pour interpréter correctement le résultat et répondre au questionnement clinique^[12].

b. Prélèvement

Le prélèvement pour un STP est soumis à certaines contraintes, puisque la concentration du médicament dépend fortement du moment du prélèvement par rapport au début du traitement et la dernière administration, mais aussi de la voie d'administration et de la formulation galénique.

En règle générale, tout échantillon devra être recueilli au moment où le maximum d'informations utiles pourront

être rassemblées. Ainsi, les prélèvements seront réalisés lorsque l'état d'équilibre est atteint, c'est-à-dire cinq à sept demi vies après le début du traitement ou après la dernière modification posologique.

En effet, c'est à ce moment que la détermination des concentrations plasmatiques en médicament fournit le plus de renseignements utiles à la personnalisation de la posologie. Le choix d'une mesure de concentration maximale ou minimale dépend du médicament.

Un dosage effectué trop tôt va sous-estimer la concentration à l'équilibre et peut conduire à de fausses conclusions^[19].

L'analyse se fait généralement dans le sérum, parfois dans le plasma ou le sang complet. Une matrice alternative est la salive qui a l'avantage d'être non invasif et économique, elle est documentée entre autres pour la phénytoïne et la carbamazépine. Le choix est guidé par la technique analytique et les caractéristiques de la substance. D'autres facteurs pouvant influencer la concentration mesurée sont le matériel pour le prélèvement de l'échantillon (tube, bouchon) et les conditions de transport et de stockage^[18].

Pour le dosage des antiépileptiques, le sang est prélevé dans un tube sans gel séparateur, sec ou hépariné. Oxalate et EDTA sont acceptables s'ils sont compatibles avec la méthode de dosage.

L'échantillon est de préférence conservé à 2 – 8°C avant l'acheminement proprement dit, qui peut se faire à température ambiante. Au laboratoire, l'échantillon subit un prétraitement : centrifugation et séparation du sérum ou du plasma. Pour un dosage différé, la conservation doit se faire à 2 – 8°C pendant 1 semaine, -20°C si au-delà^[20].

• Phase analytique :

La phase analytique commence avec la préparation de l'échantillon (centrifugation, ultrafiltration pour le dosage de la fraction libre) et se termine avec la vérification du résultat.

Les méthodes analytiques utilisées pour le STP sont essentiellement les méthodes immunologiques, et chromatographiques (notamment LC/UV, LC/MS et LC/MSMS). Les méthodes immunologiques sont souvent choisies pour les médicaments dosés couramment parce qu'elles présentent plusieurs avantages : le résultat est obtenu dans un délai très court, la demande en expertise technique est faible et le degré d'automatisation est haut ce qui permet facilement d'en disposer 24/24 heures^[18].

• Phase post-analytique :

Cette phase commence avec la communication du résultat et se termine avec la réponse au questionnement

clinique et l'effet sur la prise en charge du patient. La communication du résultat peut contenir, à côté du résultat lui-même, différentes informations supplémentaires en fonction de l'organisation du STP dans l'institution : la marge thérapeutique (idéalement pour la population et pour l'indication spécifique), un commentaire d'interprétation et des questions spécifiques, voire une proposition d'adaptation posologique et de suivi du traitement.

Après validation analytique du dosage, le praticien reçoit du laboratoire le résultat (exemple : 3,5 mg/l) et les marges thérapeutiques correspondant à la méthode utilisée (exemple : 0,8-2,0 mg/l). Comme pour d'autres résultats de laboratoires spécialisés, une interprétation clinique se doit d'apporter une valeur ajoutée au praticien. Outre l'interprétation du résultat, certains aspects supplémentaires sont à prendre en compte.

Le résultat obtenu a toujours une certaine imprécision qui est liée à la variabilité analytique et pré-analytique. Cette dernière est fonction de la précision pharmaceu-

tique (dose administrée), des conditions de l'administration, du prélèvement, etc.

D'un point de vue pharmacocinétique, l'adaptation d'une posologie se fonde sur la connaissance des caractéristiques usuelles du médicament dosé (paramètres décrivant l'absorption, la distribution, la liaison protéinique, la clairance hépatique ou rénale), mais aussi de leur variabilité et des facteurs les influençant.

Parmi les plus fréquents de ces facteurs figurent les variables démographiques (âge, sexe, poids, taille), les modifications physiopathologiques (insuffisances rénale ou hépatique, autres comorbidités), les interactions médicamenteuses, la nourriture, les conditions particulières (pédiatrie, grossesse, obésité) et les polymorphismes pharmacogénétiques (dont le rôle est de mieux en mieux apprécié).

La finalité de ces études et interprétation consiste à fonder une stratégie formelle d'adaptation posologique sur la base d'une concentration mesurée chez un patient lors du STP [12,18].

Tableau I : Caractéristiques des principaux antiépileptiques dans les TDM [5]

Technique de dosage	Recommandation de TDM	Délai d'équilibration	Moment(s) de prélèvement	Intervalle thérapeutique
Antiépileptiques << traditionnels >>				
Acide valproïque^a	• Réponse insatisfaisante	2-3 jours	Résiduel (minimum 6h postdose) ^g	50-100 mg/l
Carbamazépine^{b,c}	• Immunoessais • Suspicion de toxicité	7-12 jours ^d		4-12 mg/l
Ethosuximide	• HPLC/GC • Altérations physiopathologiques	5-10 jours		40-100 mg/l
Phénobarbital	• Interactions	15-25 jours		10-40 mg/l
Phénytoïne^e	• Immunoessais En routine, au début du traitement	8-15 jours		10-20 mg/l
Primidone^f	• HPLC • Réponse insatisfaisante • Suspicion de toxicité • Altérations physiopathologiques • Interactions	1-4 jours		5-12 mg/l
<p>(a) Liaison forte et saturable aux protéines plasmatiques. La mesure de la fraction libre peut donc être justifiée dans certaines situation.</p> <p>(b) Dans certaines situations, la mesure du métabolite actif (carbamazépine10, 11-époxyde) peut être justifiée,</p> <p>(c) Selon les immunoessais utilisés, une réactivité croisée est possible avec le métabolite actif de la carbamazépine.</p> <p>(d) Après auto-induction (environ quatre semaines de traitement), la demi-vie (25-50 h) diminue (11-27 h).</p> <p>(e) Pharmacocinétique non linéaire. Du fait de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, la mesure de la fraction libre peut être justifiée dans certaines situations.</p> <p>(f) Le phénobarbital (métabolite actif) doit toujours être mesuré simultanément.</p>				

Conclusion

Le but du Suivi Thérapeutique Pharmacologique des médicaments antiépileptiques est d'individualiser les schémas thérapeutiques pour obtenir la réponse optimale avec une toxicité minimale. Cependant, une prescription rationnelle du STP, une collaboration avec les analystes et une éducation sanitaire des patients épileptiques est recommandée pour un bénéfice optimal.

Date de soumission :

10 Février 2018.

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.


Références

1. Quet F. Outils épidémiologiques pour l'étude de l'épilepsie en zone tropicale, intérêts et applications: Université de Limoges; 2010.
2. Kamélia H. Journée mondiale de l'épilepsie : 350.000 Algériens concernés. Elmoudjahid. 2014 6-03-2014.
3. Bahbiti Y, Benazzouz B, Moutaouakil F, Ouichou A, El Hessni A, Mesfioui A. Etude anthropologique et épidémiologique de l'épilepsie dans la région de Tanger (Maroc). Antropo. 2013;29.
4. Lepanto L. Le traitement de l'épilepsie pharmacorésistante par la stimulation du nerf vague. 2011.
5. Widmer N, Werner D, Grouzmann E, Eap C, Marchetti O, Fayet A, et al. Suivi thérapeutique des médicaments (II) La pratique clinique. Revue médicale suisse. 2008(165):1649-60.
6. Committee IE. Definitions of TDM & CT New York USA 2004 [updated 2017].
7. Fisher R, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross J, Elger C, et al. . Définition clinique pratique de l'épilepsie. Epilepsia. 2014;Epilepsia(4):475-82.
8. Runge S, Greganti A, Masson P. Médecine interne de Netter: Elsevier Masson; 2011.
9. Souchet B. La grossesse de la femme épileptique: risques pour le fœtus et le nouveau né 2004.
10. Lucas B. Le patient épileptique à l'officine 2014.
11. vaudois LDdpcdChu. Suivi thérapeutique des médicaments (TDM) 2015 [cited 2017]. Available from: http://www.chuv.ch/pcl/pcl_home/pcl-prestations/pcl-prestations-tdm.htm.
12. Widmer N, Csajka C, Grouzmann E, Decosterd LA, Buclin T, Biollaz J. Suivi thérapeutique des médicaments (I) Les principes. Revue médicale suisse. 2008;4(165):1644-8.
13. Bouër R, Saivin S, Houin G. Adaptation de la posologie des antiépileptiques. Revue Française des Laboratoires. 1998;1998(304):63-8.
14. Odou P, Robert H, Décaudin B, Odou P, Robert H. Traitement des épilepsies et des
15. États de mal épileptique. Pharmacie clinique et thérapeutique 2008:775.
16. Garraffo R, Lavrut T. Signification clinique des corrélations pharmacocinétique/pharmacodynamie des antibiotiques chez les patients de réanimation. Réanimation. 2005;14(4):264-75.
17. Couprie C, Lacarelle B, Blin O. Bioéquivalence et équivalence thérapeutique en psychiatrie. L'Encéphale. 2004;30(2):167-70.
18. Millet B, Vanelle J, Benyaya J. Paramètres pharmacocinétiques du médicament et rappel de quelques paramètres statistiques. Prescrire les psychotropes 2nd ed. Paris: Elsevier Masson; 2014. p. 33.
19. Zaugg C. Evaluation et optimisation du "Therapeutic Drug Monitoring" en
20. néonatalogie: Université de Genève Ecole de pharmacie Genève-Lausanne; 2010.
21. Abdessadek M, Magoul R, Amarti A, El Ouezani S, Khabbal Y, editors. Personnalisation posologique des médicaments Quel apport du suivi thérapeutique pharmacologique? Annales de Biologie Clinique; 2014.
22. Royer-Morrot M, Bouliou R, Rey E. Suivi thérapeutique pharmacologique de l'acide valproïque. EMC -Biologie médicale. 2006;1(1):1-3.

Retrouvez nos numéros publiés en 2016 sur

www.el-hakim.net



 [elhakim.revuemedicale](https://www.facebook.com/elhakim.revuemedicale)

 [el_alg](https://twitter.com/el_alg)

 [linkedin.com/in/el-hakim](https://www.linkedin.com/in/el-hakim)