

CARBAMAZEPINE

DEFINITION

La carbamazépine est une molécule à propriétés anticonvulsivantes normothymiques, commercialisée en France sous le nom de Tégrétol®. Elle est indiquée dans le traitement de l'épilepsie, en prévention des récives de dépression au cours de la psychose maniaque-dépressive, dans le traitement des états maniaques ou hypomaniaques, et des névralgies faciales.

Synonymes : Tégrétol®, Tégrétol®LP.

INDICATIONS DU DOSAGE

Le rapport posologie de carbamazépine/concentration à l'équilibre varie selon la dose administrée et selon l'individu. Son dosage dans le sang permet de vérifier que la posologie est efficace, sans atteindre la zone de toxicité. Il permet ainsi une meilleure adaptation posologique.

Ce dosage est indiqué :

- 1) en cas d'inefficacité thérapeutique ;
- 2) en cas d'apparition de signes de surdosage : somnolence, vertiges, ataxie, troubles de la vue, sécheresse buccale... ou en cas d'intoxication aiguë dont les symptômes, apparaissant 1 à 3 heures après l'ingestion, sont neuromusculaires, cardiovasculaires, respiratoires, gastriques, avec troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma profond ou convulsions (enfant en bas âge) ;
- 3) en cas d'association à d'autres médicaments ou dans certaines situations cliniques risquant de modifier le métabolisme de la carbamazépine :
 - diminution de la concentration sérique de carbamazépine (risque de survenue de crises épileptiques), par augmentation de son métabolisme hépatique en cas d'association à :
 - d'autres antiépileptiques : phénobarbital (Gardénal®, Aparoxal®...), phénytoïne (Di-Hydan®, Dilantin®), primidone (Mysoline®).
 - NB : association au phénobarbital et à la primidone : diminution progressive des concentrations plasmatiques de carbamazépine et de son métabolite actif sans modification apparente de l'efficacité anticomitiale ; association à la phénytoïne : diminution réciproque des concentrations plasmatiques, augmentation du métabolisme, sans modification apparente de l'efficacité anticomitiale ;
 - la rifampicine (Rifadine®, Rimactan®), par induction enzymatique ;

- augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine, par inhibition de son métabolisme hépatique, en cas d'association aux médicaments suivants : acide valproïque (Dépakine®), valpromide (Dépamide®), acétazolamide (Défiltran®, Diamox®), cimétidine (Stomédine® ≥800 mg/j, les premiers jours de traitement), clarithromycine (Naxy®, Zeclar®), clonazepam (Rivotril®), danazol (Danatrol®), digoxine (Digoxine® Nativelle, Hémigoxine®), diltiazem (Tildiem®, Diacor®...), érythromycine (Abbotticine®, Ery®, Erythrocin®...), felbamate (Taloxa®), fluoxétine (Prozac®), fluvoxamine (Floxyfral®), josamycine (Josacine®), isoniazide (Rimifon®), vérapamil (Isoptine®), viloxazine (Vivalan®) ;

- diminution de la liaison de la carbamazépine à l'albumine plasmatique conduisant à majorer la fraction libre active avec un risque de surdosage (la carbamazépine est normalement liée à 80 % aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine). Ces situations sont :

- toute diminution de l'albuminémie (dénutrition, fuite rénale...),
- l'ictère (compétition avec la bilirubine),
- l'association avec d'autres médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques (par compétition) : salicylés, anti-inflammatoires non-stéroïdiens, phénytoïne...,
- femmes enceintes (augmentation de la fraction libre circulante).

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION, TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ RENSEIGNEMENTS INDISPENSABLES

Conformément à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale, toute demande de dosage de médicaments doit comporter impérativement : les raisons de la prescription (recherche d'efficacité ou de toxicité), l'heure du prélèvement, la date de début du traitement et/ou de l'éventuelle modification de posologie, les renseignements posologiques (quantité administrée, fréquence, voie d'administration), ainsi que l'âge, la taille et le poids du sujet lorsque cela est possible.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Prenez-vous des médicaments (cf. ci-dessus, liste des molécules susceptibles de modifier les concentrations plasmatiques de carbamazépine) ?

Grossesse ?

METHODES DE DOSAGE

Les techniques chromatographiques (chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, CLHP), bien que considérées comme « méthodes de comparaison » (en l'absence de méthodes de référence), ne sont pas de pratique courante.

Les méthodes actuellement utilisées sont des méthodes immunologiques, par compétition, en phase homogène ou hétérogène. Elles ne permettent pas de distinguer la carbamazépine de ses métabolites, en particulier de son principal métabolite actif, le 10,11-époxyde.

VALEURS DE REFERENCE

La zone thérapeutique en « résiduel » à l'état d'équilibre se situe entre 4 et 12 µg/ml (17 à 51 µmol/l). Des concentrations supérieures à 15 µg/ml (63 µmol/l) sont considérées comme toxiques.

Facteur de conversion : 1 µg/ml = 4,2337 µmol/
 1 µmol/l = 0,2362 µg/ml.

NB : la carbamazépine positive faussement le test de dépistage des antidépresseurs tricycliques.

RECHERCHE DE L'ALLELE HLA-A*3101

Des études récentes ont montré que certains allèles HLA pouvaient être considérés comme des facteurs de risque de survenue d'effets secondaires cutanés dus au Tégrétol®. Ces manifestations cutanées sont fréquentes et parfois sévères : elles vont de l'exanthème maculopapuleux (fréquence de survenue entre 5 et 10 %) au syndrome de Stevens Johnson (SSJ) voire au syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique (NET) : 1 à 6 cas pour 10 000 sujets exposés dans une population d'origine européenne (incidence plus élevée dans une population d'origine asiatique).

Des auteurs britanniques ont récemment montré que le variant HLA-A*3101, présent chez 2 à 5 % de la population nord-européenne, était un facteur majeur de prédisposition à l'ensemble des troubles cutanés liés au Tégrétol® : il multiplie par 12,4 le risque de syndrome d'hypersensibilité (IC 95 % : 1,3 à 121), par 8,3 celui d'exanthème maculopapuleux (IC 95 % : 3,6 à 19,4) et par 25,9, celui de SSJ/NET (IC 95 % : 4,9 à 116,2). Ainsi, la présence de cet allèle confère un risque de 26 % de réactions d'hypersensibilité à la carbamazépine contre environ 5 % dans la population générale et 3,8 % chez des sujets dépourvus de cet allèle. Compte tenu de la fréquence de cet allèle et des complications cutanées sous carbamazépine, de nouvelles recommandations pourraient être émises par des Sociétés savantes de neurologie pour recommander ce dépistage avant la prescription de carbamazépine.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Mialon A., *Dosage des médicaments*, tome II, Cahier BIOFORMA N° 18, Paris, janvier 2000, chapitre carbamazépine : 43-53.
- Dictionnaire Vidal®.
- McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, et al., *HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in European*, N Engl J Med. 2011;364(12):1134-1143.
- Bartoli M., Berny C., Danel V., et al, *Recommandations pour la prescription, la réalisation et l'interprétation des examens de biologie médicale dans le cadre des intoxications graves*, Ann Biol Clin 2012 ;70(4) :431-450.