

Dosage du panel d'anticrises de
nouvelle génération par LC-MS/MS
Annexes complémentaires

Le présent document contient les annexes complémentaires au rapport ayant pour titre *Dosage du panel d'anticrises de nouvelle génération par LC-MS/MS*. Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ces annexes et le rapport final sont accessibles en ligne dans la section [Publications](#) de notre site *Web*.

Renseignements

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
Téléphone : 418 643-1339
Télécopieur : 418 646-8349

2021, avenue Union, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
Téléphone : 514 873-2563
Télécopieur : 514 873-1369

inesss@inesss.qc.ca
www.inesss.qc.ca

Responsabilité

L'Institut rend accessibles les principales informations qui ont servi à la préparation du rapport *Dosage du panel d'anticrises de nouvelle génération par LC-MS/MS* aux lecteurs qui désirent plus de détails sur sa démarche scientifique.

Ce document n'a pas fait l'objet d'une révision linguistique. Il ne reflète pas forcément les opinions des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

ANNEXE A.....	1
Stratégie de repérage de l'information scientifique	1
ANNEXE B.....	2
Repérage de l'information de la littérature grise.....	2
ANNEXE C.....	3
Critères de sélection des publications	3
ANNEXE D.....	4
Sélection des études	4
ANNEXE E.....	6
Avantages et inconvénients des principales méthodes analytiques appliquées dans le suivi thérapeutique des anticrises.....	6
Résultats du sondage destiné aux laboratoires et aux cliniciens neurologues de la province	7
ANNEXE F.....	12
Synthèse des résultats, conclusions et informations d'intérêt extraits des études d'utilité clinique sélectionnées	12
ANNEXE G	32
Questionnaires destinés aux laboratoires et praticiens de la province du Québec	32
ANNEXE H.....	36
Évaluation de la qualité méthodologique des études sélectionnées.....	36
ANNEXE I	38
Analyse d'impact budgétaire	38
RÉFÉRENCES	40

LISTE DES TABLEAUX

Tableau A-1	Bases de données bibliographiques	1
Tableau B-1	Moteurs de recherche, sites Web de sociétés savantes et autres sources consultés.....	2
Tableau C-1	Critères de sélection des publications sur dosage d'un panel d'anticrises de nouvelle génération par LC-MS/MS.....	3
Tableau F-1	Caractéristiques et principaux résultats d'intérêt des études retenues sur la pertinence du suivi thérapeutique des anticrises de nouvelle génération	12
Tableau F-2	Caractéristiques et principaux résultats des organisations d'intérêt repérées ayant émis des lignes directrices sur la pertinence clinique du dosage d'un panel d'anticrises de nouvelle génération par LC-MS/MS	25
Tableau H-1	Évaluation de la qualité des études randomisées contrôlées repérées selon la grille RoB2.....	36
Tableau H-2	Évaluation de la qualité des études observationnelles repérées selon la grille ROBINS-E	37
Tableau I-1	Principaux paramètres de l'analyse d'impact budgétaire.....	38

LISTE DES FIGURES

Figure D-1	Diagramme de flux des articles sélectionnés pour la dimension clinique	4
Figure D-2	Diagramme de flux des articles sélectionnés pour la dimension économique	5

ANNEXE A

Stratégie de repérage de l'information scientifique

Tableau A-1 Bases de données bibliographiques

MEDLINE (Ovid)	
Date du repérage : 27 septembre 2022	
Limites : 2012- ; anglais, français	
Dernière mise à jour : 1 ^{er} juin 2023	
1	(antiseizure* OR anti-seizure* OR antiepilep* OR anti-epilep* OR anticonvuls* OR anti-convuls* OR AED\$1).ti
2	((epilep* OR seizure* OR convuls*) ADJ3 (medication* OR drug*)).ti
3	1 OR 2
4	*Drug Monitoring/ OR ((drug* OR medication*) ADJ2 monitor*).ti,ab,kf OR TDM.ti
5	3 AND 4
6	exp *Chromatography, Liquid/ OR (liquid chromatography ADJ5 mass spectromet*).ti,ab,kf
7	3 AND 6
8	(antiseizure* OR anti-seizure* OR antiepilep* OR anti-epilep* OR anticonvuls* OR anti-convuls*).ab,kf OR AED\$1.ti.
9	((((drug* OR medication*) ADJ2 monitor*) OR TDM).ti
10	epilep*.ti,ab,kf
11	8 AND 9 AND 10
12	(LC-MS* OR HPLC-MS* OR UPLC-MS*).ti,ab,kf
13	4 AND 10 AND 12
14	(LC-MS* OR HPLC-MS* OR UPLC-MS*).ti
15	10 AND 14
16	5 OR 7 OR 11 OR 13 OR 15
17	(exp Animals/ NOT (exp Animals/ and exp Humans/)) OR ((animal* OR boar* OR calf OR calves OR canine* OR cat OR cats OR cattle OR cow OR cows OR dog OR dogs OR equine OR feline* OR goat* OR hamster* OR lamb OR lambs OR mice OR monkey* OR mosquito* OR mouse OR murine* OR pig OR piglet* OR pigs OR porcine* OR primate* OR rabbit* OR rat OR rats OR rodent* OR sheep* OR swine* OR veterinar*).ti,ab,kf NOT (human* OR patient*).ti,ab)
18	16 NOT 17
19	*Budgets/ OR exp *"Costs and Cost Analysis"/ OR *Decision Trees/ OR *Economics, Medical/ OR *Economics, Pharmaceutical/ OR *"Fees and Charges"/ OR *Financial Management/ OR *Financial Support/ OR *Markov Chains/ OR exp *Models, Statistical/ OR *Monte Carlo Method/
20	(afford* OR budget* OR charge OR charges OR cheap* OR ((clinical OR critical OR patient) ADJ1 (path OR paths OR pathway*)) OR copayment* OR co-payment* OR cost* OR (decision ADJ2 (tree* OR analys* OR model*)) OR discount* OR economic* OR (expenditure* NOT energy) OR expens* OR ((federal* OR state* OR public* OR government*) ADJ2 funded) OR fee OR fees OR financ* OR income* OR ((increas* OR improv* OR more) ADJ1 access*) OR marginal analys* OR markov* OR monte carlo OR payment* OR pharmaco-economic* OR price* OR pricing* OR reimburs* OR save money OR saves OR saving money OR savings OR sensitivity analys* OR (statistic* ADJ2 model*) OR (valu* ADJ2 money) OR "willingness to pay").ti
21	19 OR 20
22	4 AND (3 OR 6 OR 10 OR 12) AND 21
23	18 OR 22

ANNEXE B

Repérage de l'information de la littérature grise

Tableau B-1 Moteurs de recherche, sites Web de sociétés savantes et autres sources consultés

Liste de contrôle pour la recherche de la littérature grise Sujet : Dosage d'un panel d'anticrises de nouvelle génération par LC-MS/MS Date de consultation : entre le 03/10/2022 et le 05/10/2022	
<i>Évaluation des technologies de santé – Guides de pratique</i>	Document sélectionné, N
INESSS (Institut national d'excellence en santé et en services sociaux) www.inesss.qc.ca	0
INSPQ (Institut national de santé publique du Québec) www.inspq.qc.ca	0
Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS/CADTH) www.cadth.ca	0
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) www.ahrq.gov	0
Australian Clinical Practice Guidelines (NHMRC) www.clinicalguidelines.gov.au	0
BC Guidelines www.bcguidelines.ca	0
Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) kce.fgov.be	0
ECRI Guidelines Trust guidelines.ecri.org	0
Guidelines International Network (G-I-N) www.g-i-n.net	0
Haute Autorité de Santé (HAS) www.has-sante.fr	0
Health Quality Ontario (HQO) www.hqontario.ca	0
Ontario Epilepsy Guidelines www.ontarioepilepsyguidelines.ca	1
Infobanque des guides de pratique clinique (AMC/CMA) www.jouleamc.ca	0
Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES) www.ices.on.ca	0
Institute of Health Economics (IHE) www.ihe.org	0
International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) www.inahta.org	0
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) www.nice.org.uk	1
New Zealand Guidelines Group (NZGG) www.health.govt.nz	1
Organisation mondiale de la Santé (OMS/WHO) www.who.int/fr	0
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) www.sign.ac.uk	1
TOTAL	4

ANNEXE C

Critères de sélection des publications

Tableau C-1 Critères de sélection des publications sur dosage d'un panel d'anticrises de nouvelle génération par LC-MS/MS

INCLUSIONS	Population	Patients traités avec des anticrises de nouvelle génération: femmes enceintes, maladie hépatobiliaire ou rénale connue, traitement avec des médicaments ayant des interactions connues, personnes âgées avec une diminution de la fonction hépatique ou rénale connue ou suspectée, soupçon de non-compliance ou soupçon de toxicité.
	Intervention	LC-MS/MS utilisée pour effectuer le dosage d'au moins 2 anticrises listés par le demandeur dans le suivi thérapeutique (<i>TDM : Therapeutic Drug Monitoring</i>) d'une personne atteinte d'épilepsie.
	Comparateur	Suivi clinique sans dosage thérapeutique Suivi clinique avec dosage simple (pas par panel)
	Paramètres d'intérêt (outcomes)	Performance clinique des analyses en LC-MS/MS dans le suivi thérapeutique de plusieurs anticrises de nouvelle génération et de leurs métabolites actifs. Bénéfice de santé pour le patient au niveau de la prise en charge, survie et la qualité de vie notamment dans la réduction de la toxicité dû au traitement et le contrôle des crises d'épilepsie.
	Types de publication	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Littérature scientifique primaire utilisant l'approche par panel ▪ Revues systématiques avec ou sans méta-analyses ▪ Rapports d'évaluation des technologies et des modes d'interventions en santé (ÉTMS) ▪ Guides de pratique clinique (GPC)
	Langue	Français, anglais
	Période de recherche	2012 à aujourd'hui
EXCLUSIONS	Population	Les données concernant l'utilisation de la LC-MS/MS pour d'autres populations.
	Intervention	Technologie autre que la LC-MS/MS pour effectuer le dosage des anticrises mentionnés ou pas par le demandeur.
	Types de publication	Résumés de conférence, revue narrative

Abréviations : LC-MS/MS : Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem.

ANNEXE D

Sélection des études

Figure D-1 Diagramme de flux des articles sélectionnés pour la dimension clinique

Volet clinique

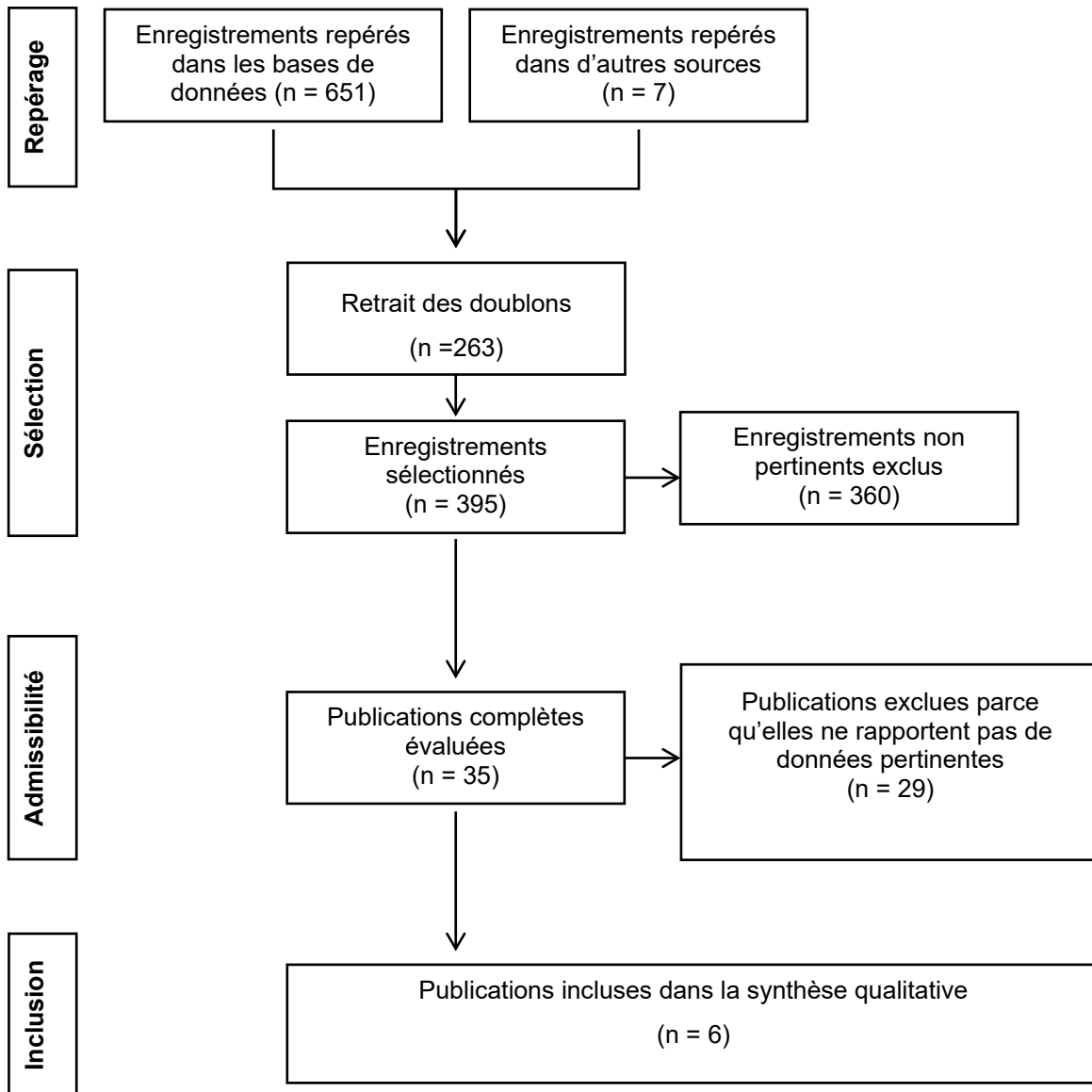
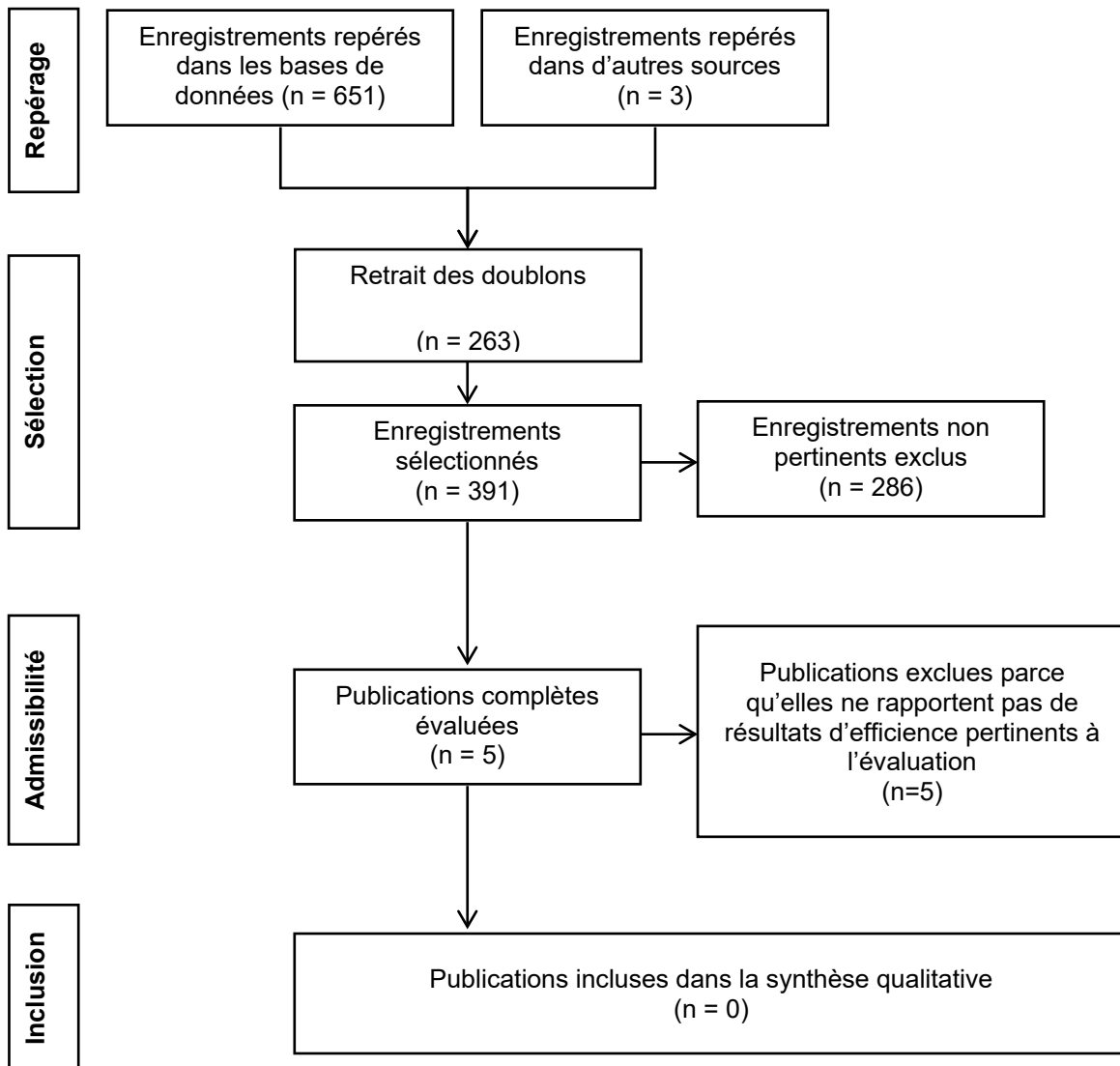


Figure D-2 Diagramme de flux des articles sélectionnés pour la dimension économique



ANNEXE E

Avantages et inconvénients des principales méthodes analytiques appliquées dans le suivi thérapeutique des anticrises

- Tableau adapté de [Seger et Salzman, 2020; Jaworska *et al.*, 2016]

Méthodes Chromatographiques <i>GC-MS/MS, LC-MS/MS</i>	Méthodes Immunologiques <i>ACMIA, CEDIA, CMIA, ELISA, EMIT, FPIA, MEIA, PETNIA</i>
Permettent la séparation des composés individuels en fonction de leurs propriétés physicochimiques. Une fois séparés, la technique de spectrométrie de masse permet l'identification des composés.	Le composé est détecté par sa liaison avec un anticorps spécifique.
Avantages	Avantages
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Méthodes robustes avec une haute spécificité et sensibilité. ▪ Relativement exemptes d'interférences. ▪ Capacités de réaliser des analyses en multiplex. ▪ Réactivité croisée réduite entre les médicaments et métabolites. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Petite quantité d'échantillon (<100µL). ▪ Exécution sur plateforme automatisée en continu. ▪ Préparation de l'échantillon n'est pas requise.
Limites	Limites
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Résultat rapide à produire. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Variabilité dans le résultat entre les laboratoires. ▪ Effets des matrices sur le résultat. ▪ Haute expertise technique requise. ▪ Coûts élevés pour l'installation, la formation du personnel et validation de la méthode. ▪ Besoin de préparation des échantillons. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Plusieurs étapes sont nécessaires pour le dosage du composé. ▪ Impossibilité de réaliser les analyses multiplex ▪ Spécificité et sensibilité réduites. ▪ Réactivité croisée des anticorps. ▪ Effets des matrices sur le résultat : Interférences de la bilirubine, de l'hémoglobine, de l'hyperglycémie, de la teneur en lipides, en protéines, en anticorps endogènes. ▪ Non applicables à tous les médicaments et les métabolites.

* GC-MS/MS : La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse en tandem ; LC-MS/MS : La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem ; ACMIA : Antibody Conjugate Magnetic Immunoassay ; CEDIA : cloned enzyme donor immunoassay ; CMIA : Chemiluminescent Microparticle Immunoassay ; ELISA : enzyme immunoassay ; EMIT : Enzyme Multiplied Immunoassay Technique ; FPIA : Fluorescence Polarization Immunoassay ; MEIA : Microparticle Enzyme Immunoassay ; PETNIA : Particle-Enhanced Turbidimetric Inhibition Immunoassay.

Résultats du sondage destiné aux laboratoires et aux cliniciens neurologues de la province

➤ Les anticrises de première génération

Centre - Laboratoire	Anticrises de première génération suivis (Volumétrie annuelle moyenne)	Technique utilisée	Analyse multiplexe	Temps réponse	Envois Québec hors établissement (Volumétrie annuelle moyenne)
Montréal-Centre	Acide valproïque (7500) Phénobarbital (180) Phénytoïne (1600) Carbamazépine (1900)	Immunoessais automatisés (Trousse commerciales)	Non	2h (internes) 4h (externes)	Non
CHU STJ - Service de biochimie :	Phénobarbital (130 - 141) Phénytoïne (94 - 131) Acide valproïque (324 - 345)	Immunoessais automatisés (Trousse commerciales)	Non	2h	Carbamazépine (Hôpital Maisonneuve-Rosemont : 102 - 127) Temps réponse: 2 jours
CUSM	Phénobarbital Acide valproïque Phénytoïne Clobazam et norclobazam Carbamazépine Éthosuximide (entre 172 et 312) Carbamazépine Carbamazépine-10,11-époxyde	Immunoessais automatisés Phénobarbital, Carbamazépine, Acide valproïque, Phénytoïne (Trousse commerciales) HPLC Éthosuximide, Carbamazépine, Clobazam	Lamotrigine, Oxcarbazépine / oxcarbazépine Ethosuximide HPLC 100% Carbamazépine, Carbamazépine-10,11-époxyde HPLC 100% Clobazam, norclobazam HPLC 100%	1 à 2 semaines	Non
CIUSSS Mauricie-Centre-du-Québec	Phénobarbital (321 à 357) Carbamazépine (1919 à 2141) Acide valproïque (6097 à 6824) Phénytoïne (2162 à 2920)	Immunoessais automatisés (Trousse commerciales)	Non, mais sur le même échantillon (1 % des demandes contiennent plus de 1 anticrise)	De 1h à 6h	Clobazam (13 à 21) Diazépam, Lorazépam : CTQ Clonazépam : CHUM (3) Éthosuximide : CHUL (5 à 22) Primidone : HEJ (9) Temps réponse : 2 à 4 semaines

Centre - Laboratoire	Anticrises de première génération suivis (Volumétrie annuelle moyenne)	Technique utilisée	Analyse multiplexe	Temps réponse	Envois Québec hors établissement (Volumétrie annuelle moyenne)
CISSS Chaudière Appalaches	Acide valproïque (1894 à 2037) Carbamazépine (969 à 1036) Phénobarbital (237 à 239) Phénytoïne (1113 à 1115)	Immunoessais automatisés (Trousses commerciales)	Non, mais tous les médicaments sont réalisés sur le même tube de prélèvement.	1h	Non
CHU de Québec-HEJ	Phénytoïne (809 à 1348) Carbamazépine (1001 à 1161) Phénobarbital (273 à 594) Acide valproïque (2986 à 3468) Primidone (123 à 153) Clobazam et métabolite (118 à 140) Phénytoïne libre (28 à 29) Éthosuximide (45 à 88)	Immunoessais automatisés (Trousses commerciales) HPLC-UV (Clobazam, Phénytoïne libre) LC-MS/MS (Éthosuximide)	18% des phénytoïnes accompagnées d'un autre anticrise (surtout phénobarbital, carbamazépine, lamotrigine, clobazam). 5% des carbamazépinés accompagnées d'un autre anticrise (surtout lamotrigine, clobazam)	le jour même sauf primidone une fois par semaine Clobazam, Phénytoïne libre 2 semaines.	Non
CHUM	Acide valproïque (1160) Carbamazépine (300) Phénytoïne (540)	Immunoessais automatisés (Trousses commerciales)	Non	24h à 7 jours	Non

➤ Les anticrises de nouvelle génération

Centre - Laboratoire	Anticrises de nouvelle génération suivis (Volumétrie annuelle moyenne)	Technique utilisée/ Ressources disponibles pour effectuer la LC-MS/MS	Temps réponse annoncé	Envois Québec hors établissement (Volumétrie annuelle moyenne)
Montérégie-Centre	Non réalisé localement, volumétrie régionale insuffisante	N/A La grappe ne possède aucun LC-MS/MS.	N/A	LEV (CHUM) LMT (CHUQ, CUSM, CHUM) Environ 10 échantillons Temps réponse < 3 semaines
CHU SJ - <i>Service pharmacologie clinique</i>	LEV (148) LCS et métabolite LMT et métabolite	HPLC MS/MS (maison) Ressources disponibles. La grappe du CHU SJ possède 8 LC-MS/MS	Moins d'une semaine (mais peut dépendre selon l'urgence)	LMT (CUSM) (<10) Temps réponse : 5 semaines
CUSM	LMT (5200) OXC (172 à 312) CLB	HPLC Ressources humaines disponibles, mais modernisation de l'équipement nécessaire. Le CUSM possède 2 LC-MS/MS.	1 à 2 semaines	Non
CIUSSS Mauricie-Centre-du-Québec	Non réalisé localement	N/A Ressources humaines disponibles, centre prêt à développer une analyse multiplexe par LC-MS/MS pour répondre aux besoins régionaux. Le centre ne possède aucun LC-MS/MS	N/A	LMT : CHUM (164 à 212) LEV : CHUM OXC : CUSM Temps réponse : 2 à 4 semaines
CISSS Chaudière Appalache	Non réalisé localement	N/A LC-MS/MS non disponible mais pourrait développer une offre régionale pour plusieurs analytes en plus des anticrises	N/A	Non

Centre - Laboratoire	Anticrises de nouvelle génération suivis (Volumétrie annuelle moyenne)	Technique utilisée/ Ressources disponibles pour effectuer la LC-MS/MS	Temps réponse annoncé	Envois Québec hors établissement (Volumétrie annuelle moyenne)
CHU de Québec-HEJ	LMT (1000) CLB (118 à 140)	HPLC-UV (CLB, LMT, PHT libre) Ressources humaines et matérielles disponibles. La grappe du CHU de Québec possède 7 LC-MS/MS	LMT : une fois par semaine. CLB : 2 semaines	OXC : CUSM (27) 6 à 8 semaines LEV : CHUM (<5) 1 mois ; 1 semaine si urgence.
CHUM	LEV (de 393 à 478) LMT (de 133 à 146) TPM (15)	LC-MS/MS Ressources humaines et matérielles disponibles. Le CHUM possède 7 LC-MS/MS	2 semaines	OXC : CUSM BRV, LCS, PGB, GBP, ZNS: Hors Québec (rare)

BRV : *brivaracétam*; CLB : clobazam ; GBP : gabapentine ; LCM : *lacosamide* ; LEV : *lévétiracétam* ; LMT : *lamotrigine* ; OXC : *oxcarbazépine* ; PGB : *prégabaline* ; PHT : *phénytoïne* ; TPM : *topiramate* ; VPA : acide valproïque ; ZNS : zonisamide.

➤ Sondage destiné aux cliniciens neurologues de la province

Population	Anticrises prescrits (% des répondants)	Polythérapie	Mise en place du suivi thérapeutique	Fréquence du suivi thérapeutique	Temps réponse	Remarques de l'utilité du suivi thérapeutique
Adultes de tout âge avec des épilepsies pharmaco-sensibles et pharmaco-résistantes. Femmes enceintes. Enfants/pédiatrie. Des cas de non-adhérence thérapeutique.	LMT, LEV (100%) LCM (68%) BRV, OXC, ESL, TPM, CBZ*, VPA*, CBZ, PHT* (25% à 50%) GBP, PMP, PHB (< 25 %)	De 20% à 60% des cas	Oui : 31/32 neurologues ont mentionné utiliser le suivi thérapeutique dans au moins 1 situation clinique. Les femmes enceintes (19/32), Les personnes âgées sous plusieurs traitements, Les patients avec des comorbidités hépatiques ou rénales, Suspicion de toxicité.	Variable selon le médicament et la condition clinique (grossesse, co-morbidité, effets indésirables, toxicité, non-adhérence) Dosage 1 fois par mois chez les femmes enceintes. OXC, LMT, PHT* : dosage environ 3 mois après l'initiation d'un médicament et annuel.	Variable selon le médicament (de quelques jours à plusieurs mois). Selon la majorité des neurologues questionnés, le temps de réponse actuel est trop long, et ce, quel que soit le médicament prescrit et la condition clinique.	Un suivi thérapeutique est utile lorsqu'il est associé à un temps de réponse court en particulier dans le cadre du suivi de femmes enceintes, de l'adhérence du médicament, des interactions médicamenteuses, de la réduction des effets indésirables et de la prévention des récurrences.

*Anticrises d'ancienne génération

BRV : *brivaracétam* ; LCM : *lacosamide* ; LMT : *lamotrigine* ; LEV : *lévétiracétam* ; OXC : *oxcarbazépine* ; TPM : *topiramate* ; ESL : *eslicarbazépine acétate* ; PGB : *prégabaline* ; PHT : *phénytoïne* ; CBZ : *carbamazépine* ; VPA : *acide valproïque* ; GBP : *gabapentine* ; PMP : *perampanel* ; PHB : *phénobarbital*.

ANNEXE F

Synthèse des résultats, conclusions et informations d'intérêt extraits des études d'utilité clinique sélectionnées

Tableau F-1 Caractéristiques et principaux résultats d'intérêt des études retenues sur la pertinence du suivi thérapeutique des anticonvulsifs de nouvelle génération

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
<p>[Aicua-Rapun et al., 2020]</p> <p>Suisse</p>	<p>Un essai randomisé contrôlé 2016-2017</p> <p>Population : 151 patients atteints d'épilepsie âgés de plus de 18 ans ont été traités avec des anticonvulsifs de nouvelle génération en mono- ou polythérapie (lamotrigine, lévétiracétam, oxcarbazépine, lacosamide, topiramate, zonisamide, brivaracétam, prégabaline), soit au début de traitement, soit nécessitant ajustement posologique en raison d'une inefficacité thérapeutique ou d'effets indésirables.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les patients ont été randomisés en deux groupes : 76 ont eu le suivi thérapeutique "de routine" et 75 ont eu le suivi thérapeutique "de sauvetage". ▪ Les anticonvulsifs les plus 	<p>Chaque patient a été suivi pendant 1 an (3 ou 4 visites en clinique) avec prélèvement sanguin à chaque visite ; la période d'inclusion = 18 mois.</p> <p>Prise du médicament au moins 6 heures avant ou après la visite pour éviter un niveau de pic au moment de l'échantillonnage.</p> <p>Le dosage a été effectué suivant les plages de référence recommandées par l'ILAE.</p> <p>L'échec du traitement a été utilisé comme résultat principal de l'essai. Il a été défini par la survenue de l'un des éléments suivants : ≥ 2 convulsions avec altération de la conscience ; état de mal épileptique (une crise durant > 5 minutes) ; besoin d'un anticonvulsif</p>	<p>Titre : <i>Therapeutic Drug Monitoring of Newer Antiepileptic Drugs: A Randomized Trial for Dosage Adjustment</i> https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31714640/</p> <p>Objectif : Le but de l'étude était d'évaluer l'utilité clinique du suivi thérapeutique "systématique" ou "de sauvetage" des anticonvulsifs de nouvelle génération par un essai randomisé contrôlé de patients adultes épileptiques chez qui un traitement à base d'anticonvulsifs de nouvelle génération a été initié ou a nécessité un ajustement.</p> <p>Paramètres : Proportions de patients chez qui un traitement avec des anticonvulsifs de nouvelle génération a été initié ou a nécessité un ajustement.</p> <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>La rétention globale</i> : Elle était similaire dans les deux groupes (56 % dans l'ensemble ; 58 % dans le groupe suivi thérapeutique systématique et 53 % dans le groupe suivi thérapeutique de sauvetage (p = 0,6, régression de Cox). - <i>Niveau plasmatique des anticonvulsifs</i> : Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été rapportée sur l'ajustement de dose par augmentation ou diminution (p = 	<p>La mise en place d'un suivi thérapeutique systématique des anticonvulsifs de nouvelle génération n'est pas justifiée, car il semble n'apporter qu'un modeste bénéfice clinique chez les patients.</p> <p>Un suivi thérapeutique pourrait être utile en cas de suspicion de toxicité associée à des effets indésirables, d'interaction médicamenteuse, de grossesse, d'un changement pharmacocinétique du médicament, et d'une déficience hépatique et rénale.</p> <p>Limites :</p> <p>Les critères d'évaluation choisis étaient très stricts : la survenue de ≥ 2 crises avec perte de conscience chez les patients résistants aux anticonvulsifs.</p> <p>La taille de l'échantillon faible ce qui a pu affecter la significativité des résultats et l'utilité du suivi thérapeutique du topiramate, de l'oxcarbazépine ou du lacosamide.</p> <p>L'étude a évalué plusieurs anticonvulsifs de nouvelle génération, ce qui forme</p>

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
	<p>prescrits étaient lamotrigine (66 participants) et lévétiracétam (31), suivi de zanosamide (21), topiramate (9), lacosamide (6) et oxcarbazépine (4).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 55 % des patients étaient sous monothérapie. ▪ 87 (57 %) des patients ont été recrutés en raison d'ajustements posologiques et 64 (42%) en raison de l'introduction d'un nouveau anticrise, dont 17 (26 %) étaient naïfs au traitement. <p>La majorité des patients avaient une épilepsie focale (75,5 %) et la moitié des patients avaient une épilepsie résistante au traitement.</p>	<p>complémentaire, ou besoin d'interrompre le traitement étudié pour manque d'efficacité ou effets indésirables du médicament.</p> <p>Les paramètres d'inefficacité thérapeutique considérés sont : apparition de crises avec perte de conscience, besoin de changer de traitement en raison d'une efficacité insuffisante, de la survenue d'état de mal épileptique.</p> <p>Le dosage des anticrises a été réalisé par chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem.</p>	<p>0,7, chi carré).</p> <p>- <i>L'efficacité des anticrises</i> : Lorsque tous les paramètres d'inefficacité ont été considérés, aucune différence de rétention entre le groupe suivi thérapeutique systématique (65 %) et le groupe suivi thérapeutique de sauvetage (66 %,) n'a été enregistrée p = 0,9).</p> <p>- <i>Le effets indésirables des anticrises</i> : 45 % des patients ont déclaré un événement indésirable au moins une fois pendant la période de suivi. La survenue des événements indésirables graves était similaire dans les deux groupes (3,9 % en suivi thérapeutique systématique vs 1,3 % en suivi thérapeutique de sauvetage, p = 0,6 chi carré) tout le long de l'étude.</p>	<p>un groupe hétérogène dont l'interprétation de certains résultats obtenus n'est pas claire.</p> <p>Les médecins traitants étaient des neurologues expérimentés spécialisés en épilepsie; par conséquent, les conclusions n'ont pas pu être appliquées aux patients traités par des neurologues généralistes de première ligne.</p> <p>Les patients incapables de donner leur consentement tels que ceux ayant des déficiences intellectuelles ou cognitives ont été exclus bien que pouvant représenter un groupe important pour le suivi thérapeutique. Sachant qu'ils seraient les moins aptes à rapporter les effets indésirables.</p> <p>Notes :</p> <p>D'autres recherches sont nécessaires, car l'étude a évalué l'utilité du suivi thérapeutique pour prévenir l'échec du traitement, mais elle n'a pas évalué le bénéfice potentiel du suivi thérapeutique après l'échec du traitement.</p>
[Yin <i>et al.</i> , 2022] Chine	<p>Étude primaire rétrospective 2014-2020 (données cliniques d'un centre d'épilepsie)</p> <p>Population : 56 grossesses de 53 femmes (43 sur monothérapie et 13 sur polythérapie) ; âgée de 18 ans et plus ; diagnostic d'épilepsie basé sur les recommandations</p>	<p>Les concentrations sériques des anticrises ont été activement utilisés pour le suivi thérapeutique, et les ajustements des doses ont été basés sur la concentration des patientes avant la grossesse.</p> <p>Les échantillons de sang ont été prélevés à un état</p>	<p>Titre : <i>Pharmacokinetic changes for newer antiepileptic drugs and seizure control during pregnancy</i> https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35037389/</p> <p>Objectif : Le but de l'étude était d'étudier les changements pharmacocinétiques des nouveaux médicaments anticrises et d'évaluer la fréquence des crises et les facteurs de risque responsables de l'augmentation des crises pendant la grossesse chez les femmes épileptiques.</p>	<p>Les anticrises de nouvelle génération ont une forte augmentation de la clairance associée à une diminution de la concentration plasmatique pendant la grossesse. Pendant la grossesse, un ajustement des doses doit suivre les changements de clairances. Le suivi thérapeutique est utile avant et pendant la grossesse avec la planification d'au moins un suivi par trimestre en</p>

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
	<p>de ILAE de 2014.</p> <p>Les critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientes avec un dysfonctionnement cardiopulmonaire, rénal ou hépatique ; ▪ Patientes avec une co-administration de médicaments connus pour affecter l'évolution de la grossesse ; ▪ Situation de non-adhérence ou d'incapacité à tenir des calendriers quotidiens pour les doses des anticrises, les types et le nombre de crises ; ▪ Patientes avec une maladie cérébrale progressive et retard mental important : dépression, schizophrénie ou autres troubles mentaux graves ; ▪ Patientes qui n'ont pas permis la collecte des données cliniques ou le suivi thérapeutique. 	<p>stable de > 5 jours après le dernier ajustement posologique et un état de jeûne avant la dose du matin.</p> <p>Le dosage des anticrises a été réalisé par chromatographie en phase liquide à haute performance.</p> <p>Les niveaux plasmatiques des anticrises ont été utilisés pour calculer la clairance relative de chaque médicament à différents moments pendant la grossesse.</p> <p>Analyse du suivi thérapeutique complet ou de la fréquence des crises a été rapportée à toutes les patientes sur monothérapies ou sur polythérapie de lévétiracétam associée à la lamotrigine ou à l'oxcarbazépine.</p> <p>Seules les femmes avec des niveaux basiques d'anticrises avec au moins une mesure de concentration par trimestre de grossesse ont été évaluées pour déterminer la fréquence des crises.</p>	<p>Paramètres : Proportions sous monothérapie ou polythérapie sans interaction de la lamotrigine, le lévétiracétam et l'oxcarbazépine, incluant l'âge à la conception, les antécédents de grossesse, le type et la fréquence des crises au cours des neuf mois avant et pendant la grossesse.</p> <p>Résultats :</p> <p>- <i>La clairance :</i></p> <p>Une augmentation significative de la clairance de chaque anticrise a été rapportée avec la progression de la grossesse. La clairance maximale moyenne a été multipliée par 3,42 pour la lamotrigine et 2,78 fois pour le lévétiracétam ($p < 0,001$). Aucun changement significatif n'a été observé du premier trimestre au troisième trimestre de grossesse.</p> <p>- <i>Niveau plasmatique des anticrises :</i></p> <p>La dose quotidienne totale des anticrises a significativement augmenté au cours de la grossesse pour compenser la diminution de la concentration plasmatique causée par une clairance accrue, stabilisant ainsi le contrôle des crises.</p> <p>- <i>Fréquence des crises :</i></p> <p>Sur 56 grossesses, 25 (44,6 %) ont eu une fréquence des crises augmentée à n'importe quel stade de la grossesse. 16 sur 24 (66,7 %) des femmes enceintes ayant eu des convulsions avant la grossesse ont connu une augmentation de la fréquence des crises pendant la grossesse. 9 (28,1%) des 32 femmes enceintes sans crise pendant les 9 premiers mois avant la grossesse ont subi une aggravation des crises pendant la grossesse à n'importe quel trimestre.</p>	<p>particulier chez les femmes dont les crises ne sont pas bien contrôlées avant la grossesse.</p> <p>Un contrôle des crises durant les 9 mois avant la grossesse pourrait réduire les risques de crises pendant la grossesse.</p> <p>Limites :</p> <p>Le nombre d'anticrises et la taille de l'échantillon jugée petite.</p> <p>Les informations cliniques jugées non précises dans certains cas.</p> <p>Une préférence a été donnée à la monothérapie pour étudier les caractéristiques pharmacocinétiques des anticrises, car elle permet de mieux comprendre les effets spécifiques des anticrises pendant la grossesse.</p> <p>L'effet du polymorphisme de l'uridine-diphosphate glucuronosyltransferase (UGT, une enzyme impliquée dans le métabolisme de LTG) n'a pas été considéré dans cette étude.</p> <p>Notes :</p> <p>Étant donné la grande variabilité des facteurs de risque associés à la détérioration du contrôle des crises pendant la grossesse, les études devraient se focaliser sur la période avant la grossesse.</p>

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
<p>[Voinescu et al., 2018]</p> <p>États-Unis</p>	<p>Étude prospective observationnelle (données cliniques) 2002-2007</p> <p>Population : 40 femmes atteintes d'épilepsie âgée de 16 ans et plus, prévoyant de concevoir ou <16 semaines d'âge gestationnel.</p> <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ patientes âgées de moins 16 ans ; ▪ patientes atteintes de maladie thyroïdienne non contrôlée ; ▪ patientes atteintes d'une grave anémie ; ▪ patientes consommant de l'éthanol ou de drogues illicites ; ▪ patientes atteintes d'un dysfonctionnement rénal ou hépatique ; ▪ patientes ayant des idées suicidaires ou une maladie cérébrale évolutive ; ▪ patientes avec une mauvaise observance connue de l'antécrise ou avec une incapacité à maintenir les crises. 	<p>Les visites ont eu lieu tous les 1 à 3 mois pendant la grossesse et la première année post-partum. Les recommandations pour ajuster les doses des antécises étaient basées sur les types de crise et de l'épilepsie, la fréquence des crises, les antécédents d'effets indésirables liés à la médication et les concentrations des antécises avant la grossesse. Les concentrations plasmatiques ont été mesurées par chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à l'ultra-violet à l'aide d'une trousse Chromsystems. Les analyses de la fréquence des crises étaient limitées aux participants sous monothérapie tout au long de la grossesse, avec un historique complet des crises (à partir de 1 an avant la grossesse jusqu'à son terme) et des concentrations à partir de la ligne de base chez les femmes non enceintes et au moins 1 trimestre.</p>	<p>Titre : <i>Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy</i> https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30185446/</p> <p>Objectif : Le but de l'étude était de caractériser les changements de clairance au cours de la grossesse des différents médicaments antécises: lévétiracétam, oxcarbazépine, topiramate, phénytoïne et valproate. Aussi, de déterminer si une diminution de la concentration sérique des antécises est associée à une augmentation de la fréquence des crises.</p> <p>Paramètres : Proportion de femmes atteintes d'épilepsie avant ou au début de la grossesse et ont été suivies tout au long de la grossesse et de la première année post-partum avec des rapports quotidiens sur les doses d'antécises, l'adhérence et les crises.</p> <p>Résultats :</p> <p>- <i>Modifications de la clairance des antécises :</i></p> <p>Un changement significatif de la clairance comparativement à la clairance de base du lévétiracétam a été observé au cours du premier trimestre, et au deuxième trimestre pour l'oxcarbazépine et le topiramate : le lévétiracétam 1,71 fois [IC95 % : 1,42 – 2,06] (p = 0,0001) ; l'oxcarbazépine 1,63 [IC95 % : 1,38 – 1,93] fois (p = 0,0001) et le topiramate 1,39 [IC95 % : 1,042 – 1,851] fois (p = 0,025). Ces valeurs persistaient pendant le troisième trimestre.</p> <p>- <i>Fréquence des crises :</i></p> <p>15 femmes sous monothérapie ont eu une augmentation de la fréquence des crises au cours du premier, du deuxième trimestre. Durant tous les trimestres, la fréquence des crises était significativement associée à un ratio des concentrations des antécises (RTC) inférieur : au premier trimestre (p = 0,012), au deuxième trimestre (p = 0,042), et pour toute la grossesse (p = 0,004), mais pas pour le troisième trimestre. De plus (RTC <0.65) était</p>	<p>Une mise en place d'un suivi thérapeutique précoce et tout le long de la grossesse permettrait l'ajustement des doses des antécises et éviter une aggravation de la fréquence des crises.</p> <p>Limites :</p> <p>La taille de l'échantillon jugée petite. L'étude n'a pas directement comparé les résultats sur la fréquence des crises des patientes avec un suivi thérapeutique par rapport aux patientes sans suivi thérapeutique. Le recrutement des patientes a été effectué avant le 2009 avant que le suivi thérapeutique ne soit une pratique courante. L'étude n'a pas pris en considération l'évolution temporelle de la fréquence des crises et les changements de doses des antécises à des intervalles de temps plus étroits. Des facteurs supplémentaires qui peuvent affecter la fréquence des crises n'ont pas été inclus dans cette étude : le stress, la privation de sommeil, et l'hormone et les concentrations neuro-actives de stéroïdes.</p> <p>Notes :</p> <p>Il s'agit d'une petite étude préliminaire qui ne permet pas d'avoir des conclusions définitives. Cette étude suggère des résultats cliniquement pertinents qui</p>

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
			associé avec aggravation des crises et avec stabilité et amélioration fréquence des crises (RTC >0.65).	nécessitent une confirmation avec des essais de plus grand nombre d'échantillons.
[Thangaratnam <i>et al.</i> , 2018] Royaume-Uni	<p><u>Étude quantitative</u></p> <p>Un essai randomisé contrôlé (données de cinquante cliniques d'obstétrique et/ou d'épilepsie) 2011-2015</p> <p>Population : 257 femmes atteintes d'épilepsie (divisées en deux groupes, le groupe suivi thérapeutique (n = 127) ; le groupe surveillance des caractéristiques cliniques (n = 130) enceintes sous anticrise avec une grossesse viable (< 24 semaines de gestation). Femmes sous monothérapie (lamotrigine, carbamazépine, phénytoïne ou carbamazépine) ou sous polythérapie (lamotrigine avec carbamazépine, phénytoïne ou lévétiracétam).</p> <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientes âgées de moins 16 ans ; ▪ Patientes avec un état de mal épileptique documenté au cours de 	<p>Les patientes présentant une diminution $\geq 25\%$ du taux sérique d'anticrise de base ont été randomisées en deux stratégies ; suivi thérapeutique des anticrises et suivi des caractéristiques cliniques. Les patientes ont été régulièrement surveillées pour les niveaux sériques des anticrises à des intervalles mensuels jusqu'à 6 à 8 semaines après l'accouchement. Les femmes sans réduction des taux sériques des anticrises ont continué à être surveillées dans le groupe non randomisé, et ont été randomisées si leurs taux sériques des anticrises étaient en dessous de 25 % à tout moment jusqu'à l'accouchement. Le critère de jugement principal était la détérioration des crises, définie par le temps écoulé avant la première crise, y compris la première et les crises ultérieures après randomisation, sur toute la période de suivi incluant 6 semaines après l'accouchement.</p>	<p>Titre : <i>AntiEpileptic drug Monitoring in PREgnancy (EMPIRE): a double-blind randomised trial on effectiveness and acceptability of monitoring strategies</i> https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29737274/</p> <p>Objectif : Le but de l'étude était de déterminer chez les femmes enceintes atteintes d'épilepsie, l'effet du suivi thérapeutique d'un anticrise supplémentaire sur la réduction de la détérioration des crises par rapport à la surveillance des caractéristiques cliniques après une réduction des taux sériques des médicaments.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Déterminer s'il existe une relation entre le niveau de réduction des taux sériques des anticrises et les convulsions. • Évaluer les effets des deux stratégies sur les complications de la grossesse. • Déterminer l'effet de deux stratégies de suivi sur la qualité de vie. • Pour évaluer s'il existe une différence dans l'exposition totale aux anticrises entre les deux groupes randomisés. • Évaluer les effets indésirables des anticrises chez toutes les femmes exposées aux médicaments. <p>Paramètres : Les femmes enceintes atteintes d'épilepsie sous un ou plusieurs des antiépileptiques suivants : lamotrigine, carbamazépine, phénytoïne ou lévétiracétam. Les femmes présentant une diminution $\geq 25\%$ du taux sérique d'anticrise de base ont été randomisées en deux stratégies ; suivi thérapeutique des anticrises et suivi des caractéristiques cliniques.</p> <p>Résultats :</p>	<p>Il n'y a aucune preuve pour soutenir la mise en place d'un suivi thérapeutique en routine des anticrises de nouvelle génération pendant la grossesse.</p> <p>La stratégie de mise en place d'un suivi thérapeutique ne semble pas offrir un avantage supplémentaire dans le contrôle des crises en comparaison avec celle basée sur les caractéristiques cliniques.</p> <p>Aucune augmentation des complications maternelles ou fœtales à court terme n'a été enregistrée avec la stratégie de mise en place d'un suivi thérapeutique par rapport à une stratégie d'observation clinique, cependant le développement neurologique à long terme des bébés exposés à des taux sériques d'anticrises plus élevés nécessite une évaluation plus approfondie.</p> <p>Limites : La taille de l'échantillon randomisé jugée petite. Les données sur le valproate de sodium n'ont pas été rapportées, car les niveaux de cet anticrise pendant</p>

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
	<p>la dernière année ou crises non épileptiques au cours des 2 dernières années ;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientes sous polythérapie sans lamotrigine ou monothérapie ou polythérapie au valproate de sodium ; ▪ Patientes ayant participé à tout essai sous placebo, ou de médicaments expérimentaux pendant la grossesse ; ▪ Patientes ayant un trouble d'apprentissage important ; ▪ Patientes avec des antécédents d'abus d'alcool ou de drogues au cours des 2 dernières années ; ▪ Patientes ayant exprimé l'intention de ne pas prendre des anticrises pendant la grossesse ; ▪ Patientes incapables de remplir le journal des crises ou de se souvenir avec précision de la fréquence des crises. 		<p>- Niveau plasmatique des anticrises :</p> <p>Aucune différence significative n'a été rapportée les deux groupes pour le délai avant la première crise (HR 0,82, IC à 95 % 0,55 à 1,2) ou le délai avant les crises multiples (HR 1,34, IC à 95 % 0,70 à 2,6). Des taux plus élevés de la lamotrigine ou du lévétiracétam dans le sang ombilical ont été rapportés dans le groupe du suivi thérapeutique par rapport au groupe du suivi des caractéristiques cliniques (des différences moyennes ajustées de 0,55 mg/l ; IC à 95 % 0,11 à 1,0 mg/l et 7,8 mg/l ; IC à 95 % 0,86 à 14,8 mg/l), respectivement). Les résultats de la carbamazépine entre les deux groupes étaient similaires dans les deux groupes.</p> <p>- Effets indésirables des anticrises :</p> <p>Soixante et une (61) femmes ont subi un ou plusieurs effets indésirables graves entre le moment du consentement et 6 semaines après la naissance.</p> <p>L'événement indésirable grave le plus fréquent était l'admission à l'hôpital pour des convulsions, ce qui a contribué à 37 % des événements indésirables graves dans le groupe suivi thérapeutique, à 40 % dans le groupe non randomisé, et à près de la moitié (1/2) des événements indésirables dans le groupe de surveillance des caractéristiques cliniques.</p> <p>Les autres effets indésirables maternels représentaient environ un quart (1/4) des effets indésirables graves dans chaque groupe.</p> <p>Les malformations congénitales représentaient près d'un quart (1/4) dans chaque groupe, bien que cela était moins fréquent dans le groupe de la surveillance des caractéristiques cliniques (18 %).</p> <p>La distribution des événements indésirables graves ne différait pas entre chaque groupe.</p> <p>- Fréquence des crises :</p> <p>En comparaison avec le groupe non randomisé et des</p>	<p>la grossesse sont considérés comme peu fiables, et il n'est pas pratique courante au Royaume-Uni de mesurer ses niveaux de valproate pendant (ou hors) la grossesse.</p> <p>Au lieu des taux sériques des anticrises avant la grossesse, ceux au départ de la grossesse étaient utilisés comme alternative pour détecter toute diminution ce qui a pu affecter les résultats dans ces cas.</p> <p>Une réduction de 25% a été déterminée comme seuil de randomisation des femmes. Il est possible que l'effet soit différent pour d'autres valeurs du cut-off.</p> <p>Notes :</p> <p>Les risques de détérioration des crises pour divers seuils de diminution des anticrises nécessitent une évaluation plus approfondie.</p>

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
	<p><u>Étude qualitative</u></p> <p>Population : 32 femmes (21 ont participé à l'essai randomisé contrôlé et 11 ont accepté seulement de participer au questionnaire.</p> <p>Femmes issues de diverses régions géographiques et milieux socioculturels, avec des antécédents variés liés à l'épilepsie et présentant de différents symptômes</p>	<p><u>Étude qualitative</u></p> <p>Une analyse narrative a été adoptée, car cette méthode a beaucoup à apporter aux études sur les maladies chroniques. Les questions de recherche ont été explorées de manière empirique au moyen d'entretiens semi-structurés utilisant les narrations des patientes. Les femmes ont participé à 2 ou 3 entretiens, qui ont été enregistrés avec leur</p>	<p>taux sériques d'antiépileptiques stables, il n'y avait pas d'augmentation des crises dans le groupe du suivi des caractéristiques cliniques (rapport de cotes 0,93, IC à 95 % 0,56 à 1,5) ou dans le groupe du suivi thérapeutique (rapport de cotes 0,93, IC à 95 % 0,56 à 1,5).</p> <p>Dans le groupe du suivi thérapeutique, l'augmentation de l'exposition à la dose des anticrises chez les femmes sur la monothérapie et la polythérapie a induit une hausse des taux sanguins dans le cordon ombilical de la lamotrigine (des différences moyennes ajustées de 0,55 mg/l, IC à 95 % 0,11 à 1,0 mg/l) et du lévétiracétam (des différences moyennes ajustées de 7,8 mg/l, IC à 95 % 0,86 à 14,8 mg/l) par rapport au groupe du suivi des caractéristiques cliniques.</p> <p>Aucune différence significative dans les taux de la carbamazépine dans le sang ombilical n'a été rapportée entre les deux groupes.</p> <p><u>Étude qualitative</u></p> <p>Objectif : L'objectif de cette étude était de mieux comprendre la façon dont les femmes donnent un sens à la vie avec l'épilepsie et la prise en charge des anticrises pendant la grossesse.</p> <p>Paramètres :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Expériences des femmes vivant avec l'épilepsie avant de tomber enceintes. ▪ Les préoccupations des femmes concernant la prise en charge de l'épilepsie pendant la grossesse. ▪ Les stratégies des femmes pour équilibrer les risques et les avantages pour elles-mêmes et leurs bébés par rapport aux médicaments. 	<p><u>Étude qualitative</u></p> <p>La façon dont les femmes donnaient un sens à leurs expériences de grossesse et d'épilepsie ont été façonnées à la fois par la biographie et le contexte social.</p> <p>Les femmes qui ont eu peu de crises ou qui ont eu des crises bien contrôlées ont déclaré qu'elles se sentaient « chanceuses » et pensaient</p>

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
	neurologiques.	<p>permission et transcrits textuellement.</p> <p>Les premiers entretiens ont eu lieu pendant les grossesses. Les deuxièmes entretiens ont eu lieu environ 6 semaines après l'accouchement.</p> <p>Les premiers entretiens ont duré environ 1 heure et les seconds entretiens ont duré environ une demi-heure.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les perceptions des femmes de la responsabilité maternelle dans le contexte de l'épilepsie. ▪ Les influences sur la prise de décision des femmes dans la gestion de l'épilepsie et de la grossesse. ▪ Les réflexions postnatales des femmes sur l'expérience de la grossesse, de l'accouchement, et la prise en charge de l'épilepsie. ▪ Les raisons pour lesquelles les femmes ont refusé de participer à l'essai (pour les participantes qui ont refusé l'essai randomisé). <p>Résultats :</p> <p>- <i>Expériences de vie avec l'épilepsie avant de tomber enceinte:</i> Les expériences des femmes sont très diverses. Cette diversité se reflète dans le spectre des types et des fréquences de crises subies et le nombre d'années qu'ils ont vécu avec l'épilepsie. Certaines femmes ont été diagnostiquées depuis l'enfance, d'autres n'ont reçu un diagnostic que plus récemment et/ou après une première grossesse.</p> <p>- <i>Préoccupations liées à la gestion de l'épilepsie et à la grossesse:</i> La gestion quotidienne de l'épilepsie avant de tomber enceinte était devenue routinière et normalisée. La grossesse devient souvent une étape où les femmes doivent réfléchir à leur état et à son impact sur leur santé et celle de leur bébé.</p> <p>- <i>Stratégies pour équilibrer les risques et les avantages pour eux-mêmes et leurs bébés en relation aux médicaments:</i> Les participantes atteintes d'épilepsie se sont demandé d'avoir ou non des enfants compte tenu de leur contexte clinique. La plupart des femmes avaient planifié leur grossesse (n = 22) et 2 femmes avaient été informées contre le fait d'avoir des enfants en raison de leur état (un par un médecin et un par leur partenaire). Les femmes ont pris leurs décisions de gestion des anticrises en pesant les risques sur la santé de leurs bébés, sur leurs propres santés et sur d'autres aspects de</p>	<p>qu'ils étaient confrontés à moins de difficultés et de stigmatisation que ceux qui étaient plus « graves » ou « réels » épilepsie.</p> <p>Les participantes ne considéraient pas leur épilepsie comme un « handicap », mais plutôt comme un problème de santé chronique qu'elles pourraient gérer en prenant des médicaments et/ou en évitant les déclencheurs de crises, y compris la fatigue, la consommation d'alcool et le stress.</p> <p>Les participantes ont déclaré avoir adopté une variété de stratégies pour atténuer et équilibrer les risques de convulsions et tératogènes des anticrises, y compris réduire, arrêter, poursuivre et augmenter leurs médicaments pendant la grossesse. La plupart de ces stratégies de gestion reposaient sur le désir de préserver la santé de leur bébé.</p> <p>Les résultats suggèrent qu'une tension peut exister entre le professionnel de la santé sur l'adhérence aux médicaments et l'expérience du doute des patientes. Les femmes peuvent avoir l'impression que les professionnels de la santé ont des priorités différentes d'elles, car ce sont les femmes qui vivront avec les conséquences</p>

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
			<p>leurs vies comme la nécessité de conserver leur permis de conduire. Certaines femmes ont estimé qu'il était important de continuer à prendre leurs médicaments pendant leur grossesse pour minimiser le risque des crises. D'autres femmes ont choisi d'arrêter ou de réduire leur médication au cours du premier trimestre en raison de la perception que le fœtus était à risque accru de malformations à ce moment.</p> <p>- <i>Perceptions de la responsabilité maternelle dans le contexte de l'épilepsie</i>: Bien que les décisions des femmes passaient de l'arrêt, de la réduction, du maintien et de l'augmentation de leurs anticonvulsifs au cours de leurs grossesses, la très grande majorité des raisons de ces décisions étaient fondées sur un sentiment de responsabilité maternelle envers leurs bébés.</p> <p>- <i>Influences sur la prise de décision dans la prise en charge de l'épilepsie et de la grossesse</i>: Les femmes avaient de nombreuses influences sur leur prise de décision dans la gestion de l'épilepsie et la grossesse. Elles ont pris des décisions concernant leur dosage en consultation avec leur neurologue, infirmière en épilepsie ou sage-femme en épilepsie. Elles ont pris des décisions par rapport aux effets sur leurs corps, les antécédents de la maladie et les symptômes annonciateurs de crises. Les perceptions de la responsabilité maternelle dans le contexte de l'épilepsie ont également été façonnées par des considérations pour le bien-être de leurs bébés.</p> <p>- <i>Réflexions postnatales sur le vécu de la grossesse et de l'accouchement, et la prise en charge de l'épilepsie</i> : Elles ont été façonnées par le travail et les résultats des grossesses. La majorité des femmes ont déclaré avoir donné naissance à des bébés qui n'avaient pas de problème de santé apparent lié à la prise d'anticonvulsifs. Pour de telles femmes, leurs opinions sur le fait d'avoir une grossesse tout en gérant l'épilepsie étaient positives.</p> <p>- <i>Raisons du refus de participer à l'essai randomisé</i> : 11 femmes ont refusé de participer à l'essai randomisé. 6 femmes de ce groupe a choisi de ne pas participer dans</p>	<p>des régimes médicamenteux et les effets tératogènes sur leurs bébés. Les femmes éprouvent des sentiments de culpabilité et de responsabilité maternelles pour leurs bébés nés avec des problèmes de santé ou des anomalies.</p> <p>Limites : Cette étude a été menée incluant uniquement les femmes qui ont choisi d'avoir des enfants, il existe un risque de biais, car celles qui ont des enfants peuvent avoir des crises mieux gérées et moins de symptômes négatifs et d'effets indésirables associés à leurs médicaments.</p> <p>Cette étude qualitative comprend d'autres limites telles que l'utilisation d'un échantillon auto-sélectionné et l'incapacité de capturer les expériences des participantes en matière de crise pendant la grossesse. Ces expériences de crise ont été capturées que rétrospectivement par le biais d'entretiens postnatals.</p> <p>Notes : Cette étude est la deuxième réalisée dans le but d'examiner directement les expériences de des grossesses des femmes tout en gérant l'épilepsie et leurs médicaments,</p>

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
			l'essai, car le processus de randomisation n'était pas acceptable pour eux. Elles craignaient qu'elles puissent être intégrées à la stratégie de suivi des caractéristiques cliniques et auraient leur le dosage de leurs médicaments augmenté juste après une crise et non lorsque leur taux sanguin a diminué, avec des effets négatifs pour elle et/ou leurs bébés.	
[Thompson et al., 2008] Royaume-Uni	<p>Étude primaire qualitative (des entretiens qualitatifs exploratoires)</p> <p>Population : 15 femmes en âge de procréer atteintes d'épilepsie et sous traitement d'anticrises ; Âgées de 20 à 40 ans ; 10 femmes avaient au moins un enfant ; 5 femmes n'avaient jamais été enceintes.</p> <p>Elles présentent des symptômes de troubles neurologiques ; La gravité des crises varie d'un état jugé sans aucune gravité à relativement grave en rapport avec la fréquence et l'intensité dans semaine précédente. La plupart avaient été diagnostiqués à l'enfance ou l'adolescence, suggérant qu'il y avait eu un certain nombre d'années pendant lesquels des problèmes liés à la</p>	<p>Les entretiens ont été menés soit en face à face au domicile des femmes ou par téléphone ; dans ce dernier cas pour s'assurer que la vaste zone géographique la répartition des participants s'est maintenue lorsque les contraintes de temps ne permettaient pas de longs voyages. Aucune différence n'a été relevée entre les données obtenues par les deux méthodes.</p> <p>Les entretiens ont duré en moyenne 2 h, avec une plage entre 1h et 3h. Tous ont été enregistrés avec la permission des femmes et ils ont été transcrits textuellement par un transcripteur.</p>	<p>Titre : <i>Chronic illness, reproductive health and moral work: women's experiences of epilepsy</i> https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18322030/</p> <p>Objectif : Le but de cette étude était d'explorer les expériences reproductives de femmes atteintes d'épilepsie, et de souligner la complexité des attentes morales en tant que femmes cherchant à éviter les décisions douteuses et des actions qui pourraient attirer l'attribution de la négligence ou la déviance.</p> <p>Paramètres : L'impact des expériences des femmes atteintes d'épilepsie sur leurs vies reproductives.</p> <p>Résultats : Certaines femmes ont déclaré avoir reçu de bons soins de santé, d'autres ont déclaré avoir reçu des informations inadéquates et que les conseils ont été donnés trop tard pour leur permettre de prendre les mesures appropriées.</p> <p>- <i>La contraception :</i> Les tentatives des femmes pour effectuer le travail moral d'éviter une grossesse non planifiée n'étaient pas toujours soutenues par des pratiques et des conseils de santé. Certaines des femmes ont rapporté que leurs praticiens étaient utiles, ceux qui ont reçu des informations inexacts ou des conseils inadéquats ont dû faire face à des conséquences.</p>	<p>La prise en charge à la fois de l'épilepsie et de la santé reproductive des femmes implique un travail avec une dimension morale importante, dont la réalisation dépend des conseils appropriés et opportuns des praticiens.</p> <p>Limites : Cette étude a été menée avec un petit échantillon de 15 femmes, les résultats restent limités dans leur portée. Étant donné la diversité caractère opportuniste du recrutement, il n'a pas été possible de calculer un taux de réponse des participantes. Les femmes ont été invitées à remplir le formulaire de l'échelle nationale de gravité des crises d'épilepsie. Il est basé à la fois sur la fréquence et l'intensité des crises subies au cours de la semaine précédente. Le barème indique donc fréquence récente des crises; cependant, les entretiens ont porté sur les expériences des femmes sur un certain nombre d'années.</p>

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
	reproduction pourraient être discutés.		<p>- <i>Planification préconceptionnelle</i> :</p> <p>Les femmes ont attiré l'attention sur le conflit entre leur compréhension initiale entre le travail moral d'être une « bonne mère » et une « bonne patiente ». Cela peut impliquer de réconcilier les connaissances entre la prévention des risques et la nécessité de poursuivre le traitement. Un tel apprentissage était parfois le résultat de leur expérience plutôt que des conseils opportuns et précis de leurs praticiens.</p> <p>- <i>Grossesse, Naissance et Allaitement</i> :</p> <p>Anxiété à propos de l'effet des anticrises sur leurs bébés a continué pour certaines femmes pendant la grossesse, prolongeant le conflit entre le travail moral pour être une « bonne mère » et une « bonne patiente » qui avait été vécu préconceptionnellement. Pour leurs praticiens, être une bonne mère était être un bon patient; cependant, là où les praticiens divergent dans leurs opinions, les femmes se sont retrouvées avec un conflit résolu.</p> <p>- <i>Parentalité et sécurité des enfants</i> :</p> <p>Par rapport à leur capacité à entreprendre le travail moral de la parentalité et assurer la sécurité de leurs bébés, les femmes notamment les nouvelles mères s'inquiètent de ce qui pourrait arriver s'ils avaient une crise, mais peu les praticiens semblaient aborder ces angoisses.</p>	
[Grundmann et al., 2017] République Tchèque	<p>Étude primaire rétrospective 2001-2014 (données cliniques d'un centre hospitalier)</p> <p>Population : 3118 échantillons prélevés de 1137 patients âgés de plus de 15 ans (711 femmes, 426 hommes)</p>	<p>La thérapie combinée a été comparée à la monothérapie de la lamotrigine, à la trithérapie et à la bithérapie. L'influence du suivi thérapeutique à long terme a été comparée par rapport aux cinq premières années de son implantation.</p>	<p>Titre : <i>Lamotrigine Drug Interactions in Combination Therapy and the Influence of Therapeutic Drug Monitoring on Clinical Outcomes of Adult Patients</i> https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28682924/</p> <p>Objectif : Le but de l'étude était d'évaluer l'impact du suivi thérapeutique chez les patients sous la lamotrigine et de déterminer les interactions médicamenteuses, en particulier ceux sous trithérapie d'anticrises.</p>	<p>Un nombre plus élevé de niveaux supra-thérapeutiques a été trouvé dans les combinaisons avec l'acide valproïque, malgré des doses plus faibles de la lamotrigine. Les inducteurs d'enzymes hépatiques, tels que carbamazépine et la phénytoïne ont compensé partiellement l'effet inhibiteur de l'acide</p>

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
		<p>Les interactions médicamenteuses ont été évaluées à l'aide du calcul de la clairance de la lamotrigine.</p> <p>Le dosage des anticrises a été réalisé par chromatographie en phase liquide à haute performance (la lamotrigine, la phénytoïne, clonazépam, la lévétiracétam, la carbamazépine et son métabolite actif) et par chromatographie en phase gazeuse (le topiramate et l'acide valproïque)</p>	<p>Paramètres : L'influence des interactions médicamenteuses en combinaison avec la lamotrigine et le rôle du suivi thérapeutique des anticrises chez des patients adultes.</p> <p>Résultats :</p> <p>- <i>Les interactions médicamenteuses :</i></p> <p>L'acide valproïque induit une diminution de 66% la clairance de la lamotrigine en bithérapie, et de 35 % et 31 % en trithérapie avec la carbamazépine et la phénytoïne respectivement.</p> <p>La carbamazépine et la phénytoïne ont induit une augmentation de 52% et 96% de la clairance de la lamotrigine en bithérapies respectivement, et de 88% en trithérapie.</p> <p>Le clonazépam, le lévétiracétam et le topiramate n'ont pas eu d'effet sur la clairance de la lamotrigine.</p> <p>La plage thérapeutique de la lamotrigine a été dépassée dans 1 % des cas en monothérapie, et dans 4 % à 5 % des cas en combinaison avec d'autres anticrises.</p> <p>54 % des résultats se trouvaient dans la plage thérapeutique entre 2001-2005 ; 60 % à 62 % entre 2006-2014.</p> <p>- <i>Effets indésirables et fréquence des crises :</i></p> <p>Des effets indésirables dus aux anticrises ont été signalés dans 88 cas et ils sont survenus fréquemment dans la plage thérapeutique entre 2001 et 2005 : 6.7% entre 2001 et 2005 ; 2.4% entre 2006-2009 (p < 0.0001 comparée à 2001-2005) ; et de 1,1 % entre 2010 et 2014 (p < 0,0001 comparée à 2001-2005, p < 0,05 comparée à 2006-2009)</p> <p>Les crises sont survenues plus souvent quotidiennement et mensuellement entre 2001-2006 et chez les patients avec une combinaison de 3 ou 4 anticrises.</p>	<p>valproïque.</p> <p>Une diminution de la fréquence des crises et de l'incidence des effets indésirables a été observée après la mise en place du suivi thérapeutique.</p> <p>Les résultats suggèrent que le suivi thérapeutique pourrait offrir aux cliniciens la possibilité d'obtenir un traitement des patients plus optimal à base d'anticrises.</p> <p>Limites :</p> <p>Difficile de distinguer la raison à cause de laquelle les effets indésirables n'ont pas été rapportés : Absence d'effets indésirables ou la non-adhérence.</p> <p>Difficile de déterminer la relation de cause à effet, chez les patients avec des niveaux supra-thérapeutiques et un mauvais contrôle des crises.</p> <p>143 échantillons ont été prélevés chez des patients avec un probable diagnostic psychiatrique. Ce groupe de patients était difficile à identifier dans la base de données, car un diagnostic n'était régulièrement enregistré qu'après 2014 pour les besoins de l'assurance maladie.</p>

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
			<p><u>Avant l'utilisation du suivi thérapeutique (2001-2005)</u> 11% crises/jour ; 41% crises/mois ; 28% peu de crises/an ; 20% sans crises.</p> <p><u>Utilisation précoce du suivi thérapeutique (2006-2009)</u> 7% crises/jour ; 22% crises/mois ; 25% peu de crises/an ; 46% sans crises.</p> <p><u>Utilisation à long terme du suivi thérapeutique (2010-2014)</u> 6% crises/jour ; 25% crises/mois ; 30% peu de crises/an ; 39% sans crises.</p>	

Tableau F-2 Caractéristiques et principaux résultats des organisations d'intérêt repérées ayant émis des lignes directrices sur la pertinence clinique du dosage d'un panel d'anticrises de nouvelle génération par LC-MS/MS

ORGANISATION [AUTEURS, ANNÉE] TYPE DE DOCUMENT PAYS HYPERLIEN	TITRE DU DOCUMENT (DATE DE PUBLICATION) RECOMMANDATIONS, POSITIONS ET AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT
<p>Ontario Epilepsy Guidelines</p> <p>Guide de pratique clinique (version 2.0)</p> <p>Ontario, Canada</p> <p>https://ontarioepilepsyguidelines.ca/updated-management-guidelines/</p>	<p>Titre : <i>Clinical Guidelines for the Management of Epilepsy in Adults and Children</i> (mars 2020)</p> <p>Recommandations</p> <p>La décision de faire le suivi thérapeutique dans un cas particulier le patient dépend finalement du jugement clinique du médecin traitant [Aicua-Rapun <i>et al.</i>, 2020]. Le suivi thérapeutique de l'épilepsie peut être considéré dans les situations cliniques suivantes [Patsalos <i>et al.</i>, 2008]:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Existence des incertitudes dans le diagnostic différentiel notamment par la présence de signes ou symptômes évocateurs d'une potentielle toxicité des anticrises due à la concentration, ou lorsque la toxicité est difficile à évaluer cliniquement (par exemple, chez les jeunes enfants ou chez les patients présentant un handicap mental). ✓ Détection d'une altération de la pharmacocinétique (et, par conséquent, des doses requises) est suspectée, en raison d'une grossesse, d'une maladie hépatique ou rénale ou d'interactions médicamenteuses. ✓ Suspicion de non-observance thérapeutique du patient. <p>Il n'y a aucune preuve pour recommander la routine des tests sanguins (numération sanguine et enzymes hépatiques) avant ou pendant le traitement d'anticrises. Dans des circonstances spéciales et dépendantes du cadre clinique, les tests sanguins peuvent être considérés notamment avant une chirurgie, les adultes sous médication à base d'inducteurs enzymatiques, les tests de la fonction hépatique lorsqu'il y a un risque d'affection hépatique en présence de comorbidités ou d'autres thérapies susceptibles d'affecter la physiologie du foie ou encore la présence d'anomalies mineures asymptomatiques dans les résultats des tests qui ne représentent pas nécessairement une indication de changement de médicament.</p>
<p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</p> <p>Guide de pratique clinique</p> <p>Écosse</p> <p>https://www.sign.ac.uk/</p>	<p>Titre : <i>Diagnosis and management of epilepsy in adults</i> (mai 2015, révisé 2018)</p> <p>Recommandations</p> <p>Il n'y a aucune indication pour une surveillance de routine des concentrations des anticrises. La surveillance de la concentration sanguine doit être entreprise pour répondre à une question clinique spécifique ; est-ce qu'une adhérence imparfaite au protocole thérapeutique pourrait expliquer le mauvais contrôle des crises ? Des connaissances spécialisées sont nécessaires pour interpréter les résultats des tests, car la pharmacocinétique de certains anticrises n'est pas linéaire à cause des interactions pharmacocinétiques qui peuvent avoir lieu. Ceci est particulièrement important compte tenu de l'absence d'une fourchette cible utile pour la majorité des anticrises. Dans les situations où le métabolisme des médicaments est susceptible de changer, la mesure des taux sanguins d'anticrises peut être utile, par exemple pendant la grossesse.</p>

ORGANISATION [AUTEURS, ANNÉE] TYPE DE DOCUMENT PAYS HYPERLIEN	TITRE DU DOCUMENT (DATE DE PUBLICATION) RECOMMANDATIONS, POSITIONS ET AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT
ur-guidelines/diagnosis-and-management-of-epilepsy-in-adults/	<p>La surveillance systématique des concentrations de médicaments antiépileptiques n'est pas indiquée. La mesure peut parfois être utile dans les circonstances suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ajustement de la dose de phénytoïne. ✓ Évaluation de l'observance. ✓ Évaluation de la toxicité. ✓ Situations où le métabolisme des médicaments est susceptible de changer, par exemple la grossesse. ✓ Perte de contrôle inexplicable des crises. ✓ La mesure de la concentration sanguine des médicaments anticrises est mieux supervisée par un spécialiste de l'épilepsie. <p>Pendant la grossesse, la valeur de la surveillance plasmatique des anticrises est incertaine. Les taux plasmatiques totaux peuvent être trompeurs et la relation entre les niveaux des anticrises libres et le contrôle des crises est complexe. La surveillance du niveau plasmatique peut à l'occasion, être utile lorsqu'il y a des inquiétudes au sujet de la toxicité ou de l'observance du traitement.</p> <p>Comme la clairance de la lamotrigine augmente tout le long de la grossesse, la surveillance des concentrations circulantes de lamotrigine, bien que peu disponible, peut également être un outil utile pour faciliter l'ajustement de la dose pendant la grossesse et pendant la période post-partum. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer les meilleures pratiques dans la gestion du dosage de la lamotrigine chez les femmes enceintes avec l'épilepsie.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Pendant la grossesse, adaptation posologique de la plupart des anticrises (à l'exception de lamotrigine et lévétiracétam) ne doivent être envisagés qu'en cas de modification de la fréquence des crises ou si une toxicité est suspectée. ✓ Les professionnels de santé doivent savoir qu'il peut être nécessaire d'augmenter la dose de lamotrigine pendant la grossesse. Pour éviter la neurotoxicité post-partum, la dose de lamotrigine doit être réduite au début de la puerpéralité. ✓ Comme les concentrations d'anticrises peuvent chuter pendant la grossesse, les professionnels de la santé doivent être conscients qu'il peut être nécessaire d'augmenter la posologie. ✓ Si le contrôle des crises se détériore pendant la grossesse, d'autres facteurs affectant les niveaux d'anticrises pendant la grossesse doivent être pris en compte (par exemple vomissements, interactions avec d'autres médicaments).

ORGANISATION [AUTEURS, ANNÉE] TYPE DE DOCUMENT PAYS HYPERLIEN	TITRE DU DOCUMENT (DATE DE PUBLICATION) RECOMMANDATIONS, POSITIONS ET AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Pour les femmes enceintes atteintes d'épilepsie, la surveillance de routine des concentrations d'anticrises n'est pas indiquée. Cependant, la mesure des concentrations d'anticrises peut être utile dans les circonstances suivantes : pour l'ajustement de la dose de phénytoïne, évaluation de l'observance de l'anticrise et suspicion de toxicité de l'anticrise. ✓ L'interprétation des niveaux sanguins des anticrises est mieux réalisée par un spécialiste de l'épilepsie. ✓ Les questions relatives à la surveillance de la concentration sanguine des anticrises doivent être discutées avec le patient.
<p>The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</p> <p>Guide de pratique clinique</p> <p>Royaume-Uni</p> <p>www.nice.org.uk/guidance/ng217</p>	<p>Titre : <i>Epilepsies in children, young people and adults</i> (27 avril 2022)</p> <p>Le comité a reconnu l'importance potentielle du suivi thérapeutique des anticrises pendant la grossesse. Cependant, les preuves disponibles se limitaient à une seule étude [Thangaratinam <i>et al.</i>, 2018]. Le comité a convenu que les preuves n'étaient pas concluantes, de sorte que le groupe a basé les recommandations sur sa propre expérience et les conseils de la MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) concernant la surveillance des niveaux de la carbamazépine, de la lamotrigine, du lévétiracétam, d'oxcarbazépine, du phénobarbital ou de la phénytoïne en cas d'utilisation pendant la grossesse. Le comité a noté que des tests sur place sont souvent disponibles dans les centres d'épilepsie tertiaires pour certains anticrises, notamment la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital. Ils ont reconnu que la phénytoïne et le phénobarbital ne sont généralement pas pris par les filles et les femmes qui envisagent une grossesse. Le comité a également convenu que la surveillance avant la conception des niveaux de médicaments anticrises devrait être envisagée chez les femmes et les filles à risque d'aggravation de leurs crises pendant la grossesse et a formulé une recommandation basée sur le consensus du comité. Le comité a souligné l'importance d'obtenir les niveaux de médicaments anticrises avant la conception comme niveau de référence pour comparer et titrer lors de la surveillance des niveaux de médicaments pendant la grossesse.</p> <p>Recommandations</p> <p>Organisez des examens de suivi réguliers (au moins annuels) pour les adultes épileptiques et l'un des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Un trouble d'apprentissage, ✓ Épilepsie résistante aux médicaments, ✓ un risque élevé de mort subite inattendue chez les épileptiques, ✓ Une comorbidité grave, comme des problèmes psychosociaux, cognitifs ou de santé mentale complexes, ✓ Les patients qui prennent des anticrises associés à des effets indésirables à long terme ou à des interactions médicamenteuses, ✓ Les patientes capables de tomber enceintes et qui prennent du valproate ou tout autre médicament anticrises tératogène à haut risque.

<p>ORGANISATION [AUTEURS, ANNÉE] TYPE DE DOCUMENT PAYS HYPERLIEN</p>	<p>TITRE DU DOCUMENT (DATE DE PUBLICATION) RECOMMANDATIONS, POSITIONS ET AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT</p>
	<p>Discutez des examens de suivi avec les enfants et les jeunes atteints d'épilepsie et leurs familles et soignants, le cas échéant, et convenez d'une fréquence d'examens réguliers qui soient :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Adaptés individuellement aux besoins, aux préférences et à la nature de l'épilepsie de l'enfant ou de l'adolescent, ✓ Au moins tous les 12 mois. <p>Le suivi thérapeutique de l'épilepsie peut être mis en place dans les situations suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Crises incontrôlées. ✓ Effets indésirables des médicaments anticrises. ✓ Une condition clinique nécessitant une surveillance plus étroite (comme une grossesse ou une insuffisance rénale) ✓ Mauvais suivi du protocole thérapeutique de part du patient.
<p>Paediatric Neurology Clinical Network</p> <p>Guide de pratique clinique</p> <p>Nouvelle-Zélande</p> <p>https://starship.org.nz/guidelines/epilepsy-guidelines-and-pathways-for-children-and-young-people/</p>	<p>Titre : <i>Epilepsy - guidelines and pathways for children and young people</i> (21 février 2021)</p> <p>Les lignes directrices ont été adaptées des lignes directrices du NICE, 2016 sur l'épilepsie pédiatrique et sont fondées sur des données probantes là où elles existent. Son objectif est de définir les meilleures pratiques de prise en charge de l'épilepsie pour les enfants néo-zélandais.</p> <p>Recommandations</p> <p>N'effectuez pas systématiquement des tests sanguins réguliers pour les effets indésirables potentiels de l'anticrise ou la surveillance de l'anticrise (à l'exception de la phénytoïne) - ne faites des tests sanguins que si cela est cliniquement indiqué.</p> <p>Si un enfant se présente avec des effets indésirables potentiels de l'anticrise à son médecin généraliste ou à son pédiatre, le seuil des tests sanguins doit être bas.</p> <p>Les indications pour la surveillance des taux sanguins des anticrises sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Suspicion de non-observance de la médication prescrite. ✓ Suspicion de la toxicité médicamenteuse. ✓ Ajustement de la dose de phénytoïne. ✓ Gestion des interactions pharmacocinétiques (par exemple, modifications de la biodisponibilité, modifications de l'élimination et co-médication avec des médicaments en interaction)

ORGANISATION [AUTEURS, ANNÉE] TYPE DE DOCUMENT PAYS HYPERLIEN	TITRE DU DOCUMENT (DATE DE PUBLICATION) RECOMMANDATIONS, POSITIONS ET AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Conditions cliniques spécifiques: État de mal épileptique, défaillance d'organe et certaines situations de grossesse. <p>Des exemples de tests sanguins :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ avant la chirurgie - plaquettes chez les patients sous valproate de sodium
<p>The TDM task force of the Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP)</p> <p>[Hiemke <i>et al.</i>, 2018]</p> <p>Guide de pratique clinique/Énoncé de consensus d'experts</p> <p>Allemagne</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28910830/</p>	<p>Titre : <i>Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017</i> (janvier 2018)</p> <p>Objectifs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identifier les indications d'utilisation du suivi thérapeutique en psychiatrie et neurologie ; • Identifier les niveaux de recommandations pour utiliser du suivi thérapeutique ; • Vérifier les plages de référence des laboratoires pour guider la pharmacothérapie ; • Définir des seuils de toxicité lorsque les concentrations de médicaments sont jugées trop élevées ; • Établir des recommandations pour les interprétations ; • Établir des recommandations pour combiner le suivi thérapeutique avec des tests pharmacogénétiques ; • Déterminer les paramètres pharmacocinétiques nécessaires à l'interprétation des résultats du suivi thérapeutique. <p>Revue de la littérature</p> <p>Les lignes directrices mises à jour ont été préparées par le groupe interdisciplinaire composé de psychiatres, neurologues, psychothérapeutes, pharmacologues, biochimistes, pharmaciens et chimistes des hôpitaux universitaires et établissements de soins en Allemagne, en Suisse, en Autriche et en Italie. Les informations extraites des versions antérieures des guides de pratique clinique, de 1400 articles identifiés dans PubMed, des caractéristiques de produits, des rapports pharmacologiques et des revues de chimie clinique ont été utilisés dans la rédaction de cette mise à jour des lignes directrices.</p> <p>Recommandations</p> <p>En neurologie et psychiatrie (incluant l'épilepsie), le suivi thérapeutique peut être mis en place dans les situations suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Prévention des rechutes en raison d'une observance incertaine des médicaments. ✓ Adhésion incertaine aux médicaments. ✓ Absence d'amélioration clinique avec les doses recommandées. ✓ Rechute sous traitement d'entretien. ✓ Détermination de la concentration optimale de médicament individuel lorsque le patient a atteint le résultat clinique souhaité. ✓ Récidive des symptômes sous les doses adéquates. ✓ Amélioration clinique et des effets indésirables avec les doses recommandées. ✓ Traitement en association avec un médicament connu pour son potentiel d'interaction ou suspecté d'interaction médicamenteuse. ✓ Utilisation de médicaments contrefaits par le patient. ✓ Présence d'une particularité génétique concernant le métabolisme des médicaments (déficit génétique, multiplication des gènes).

ORGANISATION [AUTEURS, ANNÉE] TYPE DE DOCUMENT PAYS HYPERLIEN	TITRE DU DOCUMENT (DATE DE PUBLICATION) RECOMMANDATIONS, POSITIONS ET AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Patient avec une ethnie différentielle. ✓ Patient avec un poids corporel anormalement élevé ou faible. ✓ Patient enceinte ou allaitante. ✓ Patient enfant ou adolescent. ✓ Patient âgé (> 65 ans). ✓ Patient avec une déficience intellectuelle. ✓ Patient psychiatrique médico-légal. ✓ Affaire judiciaire liée aux médicaments neuropsychiatriques. <p>Mesures en laboratoire</p> <p>Les paramètres fondamentaux de la validation analytique dans le suivi thérapeutique comprend : 1) l'exactitude, 2) la précision, 3) la sélectivité, 4) sensibilité, 5) reproductibilité et 6) stabilité. La validation implique documenter que les caractéristiques de performance de la méthode sont adaptés et fiables pour la procédure analytique prévue.</p> <p>La LC-MS/MS est la plus sensible et sélective. Cette technique peut être appliquée avec une préparation minimale d'échantillon telle que la précipitation des protéines et la dilution. De plus, elle permet l'analyse simultanément de nombreux composés. Cependant, les principaux inconvénients de la LC-MS/MS sont des coûts d'équipement élevés et la nécessité d'un personnel bien formé. D'autre part, la quantification peut être compromise en raison des effets de la matrice et de la suppression d'ions. Ces effets peuvent être minimisés par une bonne séparation chromatographique de la matrice et de l'analyte d'intérêt et l'utilisation d'étalons isotopiquement marqués stables pour l'étalonnage interne, de préférence analogues deutérés. La LC-MS/MS est aujourd'hui la méthode analytique préférée pour le suivi thérapeutique des médicaments neuropsychiatriques dans de nombreux laboratoires spécialisés. Son application dans un contexte de suspicion de toxicité médicamenteuse est avantageuse en raison de la grande sélectivité de la spectrométrie de masse dans l'identification des médicaments et leurs métabolites.</p>
<p>American Academy of Neurology</p> <p>Guide de pratique clinique</p> <p>États-Unis https://n.neurology.org/content/73/2/142</p>	<p>Titre : <i>Practice Parameter update: Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): Vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding</i> (14 juillet 2009)</p> <p>Objectif : Réévaluer les données probantes sur les difficultés de gestion liées aux soins des femmes atteintes d'épilepsie pendant la grossesse, y compris l'utilisation préconception d'acide folique, l'utilisation prénatale de vitamine K, le risque de maladie hémorragique du nouveau-né, les implications cliniques du transfert placentaire et du lait maternel des anticrises, les risques de l'allaitement et les changements dans les niveaux d'anticrises pendant la grossesse.</p> <p>Revue de la littérature Un comité de 20 membres a évalué les preuves disponibles sur la base d'une revue de littérature structurée et d'une classification des articles pertinents publiés entre 1985 et octobre 2007.</p>

<p>ORGANISATION [AUTEURS, ANNÉE] TYPE DE DOCUMENT PAYS HYPERLIEN</p>	<p><i>TITRE DU DOCUMENT</i> (DATE DE PUBLICATION) RECOMMANDATIONS, POSITIONS ET AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT</p>
	<p><i>Recommandations</i></p> <p>Les études examinées fournissent des preuves à l'appui de la surveillance active des niveaux d'anticrises pendant la grossesse, particulièrement pour la lamotrigine où les changements dans les niveaux étaient associés à des augmentations de la fréquence des crises. Il semble raisonnable d'individualiser cette surveillance pour chaque patiente dans le but de maintenir un niveau proche du niveau préconceptionnel, vraisemblablement auquel la femme atteinte d'épilepsie avait un bon contrôle des crises. Cependant, les études examinées ne permettent pas de déterminer si la mise en place d'une surveillance active des anticrises entraînerait une amélioration dans le contrôle des crises pendant la grossesse.</p>

ANNEXE G

Questionnaires destinés aux laboratoires et praticiens de la province du Québec

Questionnaire destiné aux co-directeurs Optilab sur les modalités du dosage des anticrises.

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) d'évaluer la pertinence d'effectuer le dosage des anticrises de nouvelle génération par LC-MS/MS (suivi thérapeutique). Dans le but de broser un tableau plus précis de la situation actuelle en matière d'offre de services pour le dosage des anticrises dans les grappes du Québec, l'équipe de projet de l'INESSS a élaboré un court sondage.

À cet effet, l'INESSS sollicite votre collaboration à titre de codirecteur afin de faire suivre ce sondage aux personnes concernées au sein de votre grappe. Notez que les résultats seront utilisés uniquement dans le but de broser le portrait des pratiques actuelles relatives au suivi thérapeutique des anticrises au Québec.

Questions

1- Votre laboratoire effectue-t-il le suivi thérapeutique (*TDM = Therapeutic Drug Monitoring*) des médicaments anticrises (incluant les projets de recherche) ?

Oui / Non

Si vous avez répondu non, veuillez passer à la question 2 (envois autre grappe).

✓ Si vous avez répondu oui, veuillez répondre aux questions suivantes :

- De quel(s) anticrise(s) s'agit-il ?
- Par quelle technique d'analyse ?
- Est-ce qu'une trousse commerciale est utilisée, si oui laquelle ?
- Faites-vous le dosage de plusieurs médicaments sur le même échantillon (multiplexe) ? Si oui quels médicaments ? Et quel % de la volumétrie cela représente-t-il ?
- Quel est le temps réponse moyen ?
- Quel est le nombre d'analyses réalisé annuellement au cours des 3 dernières années (ventilé par anticrises le cas échéant) ?

2- Effectuez-vous des envois d'échantillons dans d'autres grappes (à l'intérieur du réseau) ?
Oui/Non

Si vous avez répondu non, veuillez passer à la question 3 (envois hors Québec).

Si vous avez répondu oui, veuillez répondre aux questions suivantes :

- Où ? Dans quel laboratoire ?
- Pour quel(s) anticrise(s) ?
- Par quelle technique d'analyse (si connue) ?
- Est-ce qu'une trousse commerciale est utilisée, si oui laquelle (si connue) ?
- Est-ce qu'ils font le dosage de plusieurs médicaments sur le même échantillon ?
Si oui quels médicaments ? Quel % de vos envois cela représente-t-il ?
- Quel est le temps réponse moyen ?
- Quel est le nombre d'envois réalisés annuellement au cours des 3 dernières années (ventilés par anticrise le cas échéant) ?

3- Effectuez-vous des envois d'échantillons hors Québec (à l'extérieur du réseau) ? oui/non

Si vous avez répondu non, veuillez passer à la question 4.

Si vous avez répondu oui, veuillez répondre aux questions suivantes :

- Où ? Dans quel laboratoire ?
- Pour quel(s) anticrise(s) ?
- Par quelle technique d'analyse (si connue) ?
- Est-ce qu'une trousse commerciale est utilisée, si oui laquelle (si connue) ?
- Est-ce qu'ils font le dosage de plusieurs médicaments sur le même échantillon ?
Si oui quels médicaments ? Quel % de vos envois cela représente-t-il ?
- Quel est le temps réponse moyen ?
- Quel est le nombre d'envois réalisés annuellement au cours des 3 dernières années (ventilés par anticrise le cas échéant) ?

- 4- Selon vous, y aurait-il des avantages pour votre laboratoire d'effectuer le suivi thérapeutique des anticrises par LC-MS/MS ? Si oui lesquels ?

- 5- Si ce n'est pas déjà le cas, avez-vous les ressources nécessaires (humaines et matérielles) pour réaliser le suivi thérapeutique de plusieurs anticrises par LC-MS/MS selon une approche multiplexe/par panel ?

Questionnaire destiné aux cliniciens neurologues sur le suivi thérapeutique des patients atteints d'épilepsie.

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) d'évaluer la pertinence d'effectuer le dosage des anticrises de nouvelle génération par LC-MS/MS (suivi thérapeutique-TDM). Dans le but de dresser un tableau plus précis de la situation actuelle en matière d'utilisation du TDM pour le dosage des anticrises dans les établissements hospitaliers du Québec, l'équipe de projet de l'INESSS a élaboré un court sondage. À cet effet, l'INESSS sollicite votre collaboration à titre d'association représentant les neurologues du Québec pour faire suivre ce sondage à vos membres. Notez que les résultats seront utilisés uniquement dans le but de dresser le portrait des pratiques actuelles relatives au suivi thérapeutique des anticrises au Québec.

Questions

1- Effectuez-vous le suivi de patients atteints d'épilepsie ?

Si vous avez répondu non, le sondage ne s'adresse pas à vous, merci.

Si vous avez répondu oui, veuillez répondre aux questions suivantes :

- Pouvez-vous préciser les populations concernées par votre pratique ?
- Quels sont les anticrises les plus souvent utilisés chez chacune de ces populations?
- Parmi ces sous-populations, quelle proportion est traitée avec plus d'un anticrise (estimation) ? Si oui, avec quelle combinaison de médicaments (précisez par sous-population) ?
- Est-ce que vous prescrivez des dosages d'anticrises pour effectuer le suivi thérapeutique ? (Veuillez préciser par population/situations cliniques/fréquence)
- Quel est le temps réponse de ces analyses ? Est-ce cliniquement acceptable ?
- Le suivi thérapeutique des anticrises offre-t-il des bénéfices cliniques pour les différentes populations que vous suivez ? Si oui pouvez-vous préciser ?

2- Avez-vous d'autres remarques à nous communiquer d'ordre clinique, populationnel, organisationnel, technique, économique, socioculturel ? Y a-t-il des enjeux particuliers à soulever avec le dosage thérapeutique des anticrises ?

ANNEXE H

Évaluation de la qualité méthodologique des études sélectionnées

Tableau H-1 Évaluation de la qualité des études randomisées contrôlées repérées selon la grille RoB2

Domaine	Jugement du risque de biais	
	[Thangaratinam <i>et al.</i> , 2018]	[Aicua-Rapun <i>et al.</i> , 2020]
Risque de biais lié au processus de randomisation	Faible	Faible
Risque de biais dû aux écarts par rapport aux interventions prévues (effet de l'affectation à l'intervention)	Faible	Faible
Risque de biais dû à des écarts par rapport aux interventions prévues (effet de l'adhésion à l'intervention)	Quelques préoccupations	Quelques préoccupations
Données manquantes sur les résultats	Faible	Faible
Risque de biais dans la mesure du résultat	Quelques préoccupations	Quelques préoccupations
Risque de biais dans la sélection du résultat rapporté	Quelques préoccupations	Quelques préoccupations

Tableau H-2 Évaluation de la qualité des études observationnelles repérées selon la grille ROBINS-E

Domaine	Jugement du risque de biais		
	[Voinescu <i>et al.</i> , 2018]	[Grundmann <i>et al.</i> , 2017]	[Yin <i>et al.</i> , 2022]
Risque de biais dû à la confusion	Quelques préoccupations	Quelques préoccupations	Quelques préoccupations
Risque de biais lié à la mesure de l'exposition	Quelques préoccupations	Quelques préoccupations	Quelques préoccupations
Risque de biais dans la sélection des participants à l'étude	Faible	Faible	Faible
Risque de biais dû aux interventions post-exposition	Quelques préoccupations	Quelques préoccupations	Quelques préoccupations
Risque de biais dû à des données manquantes	Élevé	Élevé	Élevé
Risque de biais découlant de la mesure des résultats	Quelques préoccupations	Quelques préoccupations	Quelques préoccupations
Risque de biais dans la sélection du résultat rapporté	Faible	Faible	Faible

ANNEXE I

Analyse d'impact budgétaire

Tableau I-1 Principaux paramètres de l'analyse d'impact budgétaire

	Valeur ou intervalle de valeurs	Sensibilité	Référence
Scénario <i>statu quo</i>			
Volumétrie annuelle (2021-2022)			
Dosage de la lamotrigine	3 240	-	Données MSSS (lamotrigine :code :30690, 21-22) ; Sondages réalisés auprès des laboratoires québécois (lévétiracétam, topiramate, oxcarbazépine) Registres des envois hors Québec (2021-2022)
Dosage du lévétiracétam	585	-	
Dosage du topiramate	15	-	
Dosage de l'oxcarbazépine	312	-	
Envois hors Québec	2	-	
Augmentation annuelle des dosages d'anticrises de nouvelle génération	0 %	+ 5 %	
Nouveau scénario			
Nombre de femmes enceintes au Québec, par année	83 700		Institut de la statistique du Québec (2020-2021)
Prévalence de l'épilepsie chez les femmes enceintes	0,42 %	0,38 – 0,48 %	Basée sur la prévalence de l'épilepsie chez la femme adulte rapportée par Gilmour et al. (2016)
Proportion des femmes enceintes épileptiques traitées avec un anticrise de nouvelle génération	95 %	90 – 100 %	Opinion d'experts
Taux d'utilisation du suivi thérapeutique pour le dosage des anticrises chez les femmes enceintes	90 – 100 %	-	Opinion d'experts
Nombre de dosages, par grossesse	11	4 – 15	Opinion d'experts (1 suivi pré-grossesse ; mensuellement durant la grossesse et 1 suivi post-partum)
Proportion de dosages d'anticrises de nouvelle génération réalisés hors grossesse (par rapport au nombre total de dosage)	20 – 40 %	-	Opinion d'experts
Nombre de personnes âgées entre 0 et 17 ans au Québec, par année	1 652 991	-	Institut de la statistique du Québec (projection moyenne pour les années 2024-à 2026)
Prévalence de l'épilepsie chez la population pédiatrique (0 à 17 ans)	0,29 %	0,23 – 0,36 %	Gilmour et al. (2016)
Proportion des cas pédiatriques traités par un anticrise de nouvelle génération	75 – 95 %	-	Opinion d'experts
Proportion de ces cas qui nécessitent un suivi thérapeutique	30 - 60 %	-	Opinion d'experts
Nombre de dosage chez la population pédiatrique, par année	1 – 3	-	Opinion d'experts
Parts de marché du panel d'anticrises (<i>trousse ChromSystem MassTOX^{MC}</i>) de nouvelle génération par LC-MS/MS,			Opinion d'experts
An 1	70 %	± 10 %	
An 2	85 %	± 10 %	
An 3	100 %	- 10 %	
Intrants économiques			
VP* - Panel d'anticrises (<i>trousse ChromSystem MassTOX^{MC}</i>) de nouvelle génération par LC-MS/MS	28,82**	± 20 %	Établissement demandeur (2023)

	Valeur ou intervalle de valeurs	Sensibilité	Référence
VP* - Dosage de la lamotrigine	41	± 10 %	Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale (2022-2023) (code : 30690)
Coût lié au dosage du lévétiracétam, du topiramate et de l'oxcarbazepine †	Non considéré		s.o.
Coût moyen d'un envoi hors Québec pour le dosage d'un anticrise de nouvelle génération	22,18**	± 10 %	Registre des envois hors Québec (2021-2022)
Frais de transport liés aux envois inter-grappe	2,7	± 10 %	Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale (2022-2023) (code : 70002)
Frais de transport liés aux envois hors Québec	111	± 10 %	Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale (2022-2023) (code : 70006)

Abréviations : VP : valeur pondérée; s.o. : sans objet

* La valeur pondérée est une valeur relative qui reflète les ressources nécessaires (humaines et matérielles) à la réalisation d'une procédure de biologie médicale.

† Les coûts de ces dosages n'ont pas été considérés, puisqu'ils ne sont pas inscrits au *Répertoire*.

** Les valeurs ont été indexées en dollars 2023 à partir de l'indice des prix à la consommation à l'aide de la feuille de calcul de l'inflation de la Banque du Canada disponible à : <https://www.banqueducanada.ca/taux/reenseignements-complementaires/feuille-de-calcul-de-linflation/>

RÉFÉRENCES

- Aicua-Rapun I, Andre P, Rossetti AO, Ryvlin P, Hottinger AF, Decosterd LA, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Newer Antiepileptic Drugs: A Randomized Trial for Dosage Adjustment. *Ann Neurol* 2020;87(1):22-9.
- Grundmann M, Koristkova B, Brozmanova H, Kacirova I. Lamotrigine Drug Interactions in Combination Therapy and the Influence of Therapeutic Drug Monitoring on Clinical Outcomes of Adult Patients. *Ther Drug Monit* 2017;39(5):543-9.
- Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018;51(1-02):9-62.
- Jaworska A, Fornasaro S, Sergio V, Bonifacio A. Potential of Surface Enhanced Raman Spectroscopy (SERS) in Therapeutic Drug Monitoring (TDM). A Critical Review. *Biosensors (Basel)* 2016;6(3)
- Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008;49(7):1239-76.
- Seger C et Salzmann L. After another decade: LC-MS/MS became routine in clinical diagnostics. *Clin Biochem* 2020;82:2-11.
- Thangaratnam S, Marlin N, Newton S, Weckesser A, Bagary M, Greenhill L, et al. AntiEpileptic drug Monitoring in PREgnancy (EMPiRE): a double-blind randomised trial on effectiveness and acceptability of monitoring strategies. *Health Technol Assess* 2018;22(23):1-152.
- Thompson D, Thomas H, Solomon J, Nashef L, Kendall S. Chronic illness, reproductive health and moral work: women's experiences of epilepsy. *Chronic Illn* 2008;4(1):54-64.
- Voinescu PE, Park S, Chen LQ, Stowe ZN, Newport DJ, Ritchie JC, Pennell PB. Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy. *Neurology* 2018;91(13):e1228-e36.
- Yin X, Liu Y, Guo Y, Zhao L, Li G, Tan X. Pharmacokinetic changes for newer antiepileptic drugs and seizure control during pregnancy. *CNS Neurosci Ther* 2022;28(5):658-66.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

