

# Chapitre 35

## Suivi thérapeutique pharmacologique du valproate

Abd El Kader Ait Tayeb, Antoine Petitcollin, Zoubir Djerada, Céline Verstuylt

### Introduction et contextes d'utilisation

L'acide valproïque (acide 2-propylpentanoïque [ $C_8H_{16}O_2$ ]) est un médicament appartenant à la première génération d'antiépileptiques. Celui-ci est disponible en France depuis 1967. À ce jour, l'acide valproïque est disponible sous différentes galéniques : comprimés, solutions buvables, sirop, sachet-dose et formes injectables.

Son mécanisme d'action serait multiple. Il aurait tout d'abord un effet bloqueur des canaux sodiques voltage-dépendants induisant une diminution de l'excitabilité neuronale (par inhibition des potentiels d'action) et donc une diminution de l'activation des neurones glutamatergiques. Il serait également bloqueur des canaux calciques T. Enfin, il amplifierait la transmission GABAergique [1].

Le valproate dispose des indications suivantes :

- pour les maladies épileptiques :
  - traitement des épilepsies généralisées (crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques et syndrome de Lennox-Gastaut) en monothérapie ou en association chez l'enfant et l'adulte,
  - traitement des épilepsies partielles (crises partielles avec ou sans généralisation secondaire) en monothérapie ou en association chez l'enfant et l'adulte,
  - prévention chez l'enfant de la récurrence de crises après une ou plusieurs convulsions fébriles ou de convulsions fébriles compli-

quées en cas d'inefficacité de la prophylaxie par benzodiazépines ;

- pour le trouble bipolaire, chez l'adulte :
  - traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire,
  - traitement de maintien du trouble bipolaire si l'épisode maniaque a été traité par acide valproïque.

D'autres utilisations hors autorisation de mise sur le marché (AMM) existent comme dans le traitement des douleurs neuropathiques, la prophylaxie de la migraine, le trouble bipolaire de l'enfant et de l'adolescent, etc.

La prescription d'acide valproïque a été considérablement réduite ces dernières années devant le risque tératogène pendant la grossesse et le risque de troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant. Ainsi, chez la femme en âge de procréer, le valproate (ou n'importe lequel de ses dérivés) ne peut être introduit que si, et seulement si, la patiente présente une inefficacité ou une intolérance à l'ensemble des autres traitements. Dans ce cas, le traitement devra être introduit en association à un programme de prévention de la grossesse. De plus, une note de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) de 2023 indique également qu'il y aurait un risque augmenté de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont les pères auraient été traités par le valproate et ses dérivés dans les trois mois qui précèdent la conception. Les posologies du valproate et de ses dérivés sont indiquées dans le [tableau 35.1](#).

**Tableau 35.1.** Posologie du valproate et de ses dérivés.

	Chez l'adulte	Chez l'enfant
<b>Trouble bipolaire</b>		
Posologie d'introduction	750 mg/j ou 20 mg/kg/j	-
Posologie habituelle	1 000 mg à 2 000 mg/j	-
<b>Épilepsie – Forme per os</b>		
Posologie d'introduction	10-15 mg/kg/j	10-15 mg/kg/j
Posologie habituelle	20-30 mg/kg/j en 2-3 prises	30 mg/kg/j en 2-3 prises
<b>Épilepsie – Forme IV</b>		
Schéma classique	20-30 mg/kg/j en perfusion continue ou 4 perfusions/j	
Si urgence	Bolus de 15 mg/kg en 5 min puis perfusion continue à 1 mg/kg/h à adapter secondairement au STP (cible à 75 mg/L)	

## Relation exposition-effets

### Efficacité

Les études explorant les associations entre les concentrations plasmatiques et l'efficacité sont nombreuses et anciennes pour la plupart d'entre elles. Les premières données rétrospectives obtenues chez sept patients suggéraient déjà une concentration cible du valproate comprise entre 50 et 100 mg/L pour permettre un contrôle satisfaisant de l'épilepsie [2]. Dans un essai prospectif en triple-aveugle mené chez treize patients souffrant d'une maladie épileptique, une diminution de plus de 50 % de la fréquence des crises convulsives était retrouvée lorsque les concentrations plasmatiques atteignaient au moins 42-50 mg/L [3]. Cependant, l'intérêt du STP testé dans un essai multicentrique prospectif randomisé incluant 30 patients, et sur des critères d'efficacité du traitement, n'a pas été vérifié [4]. Turnbull et al. ont montré chez 54 patients que le seuil de 50 mg/L permettait le contrôle des crises généralisées tonico-cloniques, alors qu'un seuil de 70 mg/L était nécessaire pour le contrôle des épilepsies partielles [5] et ce résultat a été confirmé par Goggin et al. [6]. Chez les enfants, l'intervalle de concentration plasmatique de 43 et 86 mg/L a été proposé

pour optimiser l'efficacité du traitement [7]. Dans l'indication du trouble bipolaire, une revue de la littérature réalisée par Fleming et al. ont retrouvé que la plupart des patients traités par valproate présentaient une réponse thérapeutique satisfaisante pour des concentrations plasmatiques de 50 à 100 mg/L [8]. Dans une petite étude incluant sept patients, la concentration plasmatique moyenne de valproate était de  $67,6 \pm 12,0$  mg/L chez les patients répondeurs, alors que le seul patient non répondeur avait une concentration plasmatique de 60 mg/L [9]. Plus spécifiquement, pour le traitement de la manie dans le cadre d'un trouble bipolaire, Bowden et al. ont montré que 65,3 % des patients avaient une réduction des symptômes maniaques quand la concentration plasmatique en valproate était supérieure à 45 mg/L et que ce taux de réponse s'abaissait à 18,8 % quand la concentration était inférieure à 45 mg/L [10].

### Toxicité

Les effets indésirables les plus connus du valproate, outre les effets tératogènes, sont l'alopécie, la prise de poids, la somnolence/sédation, les symptômes digestifs aspécifiques (nausées, vomissements, etc.). Chez 54 patients traités, Turnbull et al. ont montré que les effets indésirables étaient plus fréquents à partir de la concentration plasmatique de 100 mg/L, même si certains pouvaient apparaître avant ce seuil [5]. De même, chez 65 patients, Bowden et al. ont montré une augmentation de la fréquence des effets indésirables à partir de 100 mg/L, de façon significative à partir de 125 mg/L [10]. Néanmoins, dans un essai multicentrique prospectif randomisé incluant 30 patients, l'usage du STP pour choisir la posologie de valproate ne permettait pas de réduire le risque d'effets indésirables par rapport à l'absence de recours au STP [4].

### Facteurs pouvant modifier la pharmacocinétique

Selon la forme, l'absorption du valproate (et de ses dérivés) est gastrique ou entérale. De même,

le temps d'atteinte de la concentration maximale ( $T_{max}$ ) varie selon la forme (solution buvable : 1-2 heures ; comprimés gastro-résistants : 3-6 heures ; formes à libération prolongée : 10-12 heures) [11]. La biodisponibilité est > 90 % [12]. La prise alimentaire peut ralentir l'absorption mais ne diminue pas la biodisponibilité [13]. Le valproate est très fortement lié aux protéines plasmatiques (en premier lieu à l'albumine) mais la liaison est saturable et décroît avec l'augmentation de la concentration plasmatique, ce qui contribue à la cinétique non linéaire du valproate [11, 14].

Madan et al. ont décrit que l'hypoalbuminémie (responsable d'une augmentation de la fraction libre) était associée à plus d'effets indésirables neurologiques chez les patients traités par valproate [15]. Le valproate passe faiblement dans le lait maternel (10-30 %) mais passe la barrière placentaire [16]. Le métabolisme du valproate est hépatique (> 90 %) et dépend principalement de la glucuroconjugaison (40-50 %), puis de la  $\beta$ -oxydation hépatique (30-40 %) et enfin de la voie des cytochromes P450 (hydroxylation via les CYP2A6, CYP2C9, CYP2B6  $\pm$  CYP2C19) [14]. La saturabilité de la glucuroconjugaison contribue aussi à la non-linéarité de la cinétique du valproate. Cette grande diversité du métabolisme explique en grande partie la variabilité pharmacocinétique interindividuelle et la mauvaise corrélation entre doses et concentrations [13]. Du fait d'une altération de son métabolisme, la prescription de valproate est contre-indiquée chez les patients souffrant d'hépatite, de porphyrie hépatique ou de pathologies mitochondriales. Moins de 5 % du valproate sont éliminés dans les urines sous forme inchangée [12]. Les métabolites sont majoritairement éliminés dans les urines et par la voie biliaire. La demi-vie d'élimination en monothérapie est de 12 à 16 heures chez l'adulte et 8 à 13 heures chez l'enfant. Il ne semble pas y avoir de lien entre le grand âge et le niveau d'élimination du valproate [11]. Selon le résumé des caractéristiques du produit, l'insuffisance rénale peut être associée à une augmentation des concentrations plasmatiques et une adaptation posologique pourrait être envisagée dans ce cas. Enfin, seule la fraction libre du valproate est éliminée par hémodialyse.

Le valproate, de par son métabolisme complexe, est impliqué dans de nombreuses interactions médicamenteuses. Les concentrations plasmatiques du valproate peuvent être diminuées par de nombreux autres antiépileptiques (la carbamazépine, l'éthosuximide, la lamotrigine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, la tiagabine et le topiramate) et d'autres classes médicamenteuses (entre autres l'amikacine, le cisplatine, l'éfavirenz, l'ertapénème, l'imipénème, le méthotrexate, la rifampicine ou encore le ritonavir). Une attention particulière doit également être apportée concernant la contraception œstroprogestative qui diminue significativement la concentration plasmatique du valproate. Enfin, certains traitements sont associés à une augmentation de sa concentration plasmatique (entre autres, le clobazam, le felbamate, le bupropion, la chlorpromazine, la cimétidine, l'érythromycine, l'isoniazide, le lithium, la sertraline et le vérapamil) [12, 14].

## Modalités pratiques

---

### Paramètres à mesurer

Pour l'acide valproïque, il est nécessaire de réaliser le prélèvement afin d'obtenir la concentration résiduelle ( $C_{min}$ ) à l'état d'équilibre des concentrations soit deux à quatre jours après l'introduction du traitement ou après la modification de la posologie en monothérapie. Dans l'idéal, le prélèvement devrait avoir lieu avant la prise du traitement du matin [13, 14, 17].

### Cibles d'exposition

Les zones thérapeutiques cibles de l'acide valproïque sont comparables quelle que soit l'indication (prise en charge d'une épilepsie ou d'un trouble bipolaire). L'objectif est une  $C_{min}$  comprise entre 50 et 100 mg/L (346-693  $\mu\text{mol/L}$  ; facteur de conversion : 6,93). Il est à noter que dans les épisodes maniaques du trouble bipolaire, une concentration plasmatique allant jusqu'à 120 mg/L peut être tolérée [17]. Concernant le seuil d'alerte, il est de 120 mg/L dans les deux indications.

**Tableau 35.2.** Interprétation et éléments du dialogue clinicobiologique.

Concentration	Interprétations et commentaires
Cmin comprise entre 50-100 mg/L	Zone thérapeutique En cas d'effets indésirables, il serait nécessaire de rechercher une cause à celle-ci (par ex. : hypoalbuminémie, pathologies mitochondriales, etc.)
Cmin < 50 mg/L	En cas de posologie usuelle, s'assurer de l'observance et rechercher un défaut d'absorption. Rechercher également la présence d'un inducteur enzymatique augmentant le métabolisme du valproate (tout particulièrement en cas de coprescription d'antiépileptique)
Cmin > 100 mg/L	Un contrôle de la concentration devrait être pratiqué avant toute modification de dose. Différents facteurs peuvent être recherchés, notamment : la prise concomitante d'un médicament inhibiteur du métabolisme du valproate, une erreur de prise ou une insuffisance hépatique/rénale
Cmin > 120 mg/L	Seuil d'alerte. Le clinicien doit être immédiatement prévenu, une diminution de la posologie/un arrêt temporaire du traitement peut être recommandé(e), accompagné(e) d'un suivi de la décroissance de la concentration

## Interprétation et éléments du dialogue clinicobiologique

Le recours au STP de l'acide valproïque est pertinent du fait de sa forte variabilité pharmacocinétique interindividuelle, de la mauvaise corrélation entre la posologie et les concentrations plasmatiques, de l'existence de très nombreuses interactions médicamenteuses. En pratique, il peut être utile lors de l'introduction du traitement, une fois l'état d'équilibre atteint, pour l'individualisation des posologies. Ensuite, il pourra être recommandé en cas d'absence de réponse thérapeutique satisfaisante, en cas d'apparition d'effets indésirables, en cas d'association médicamenteuse ou pour s'assurer de l'observance du patient (tableau 35.2).

## Niveau de preuve de l'intérêt du STP

Selon Hiemcke et al. [17] et Schoretsanitis et al. [18], le dosage plasmatique du valproate est une recommandation de NIVEAU 2. Il est donc

**Tableau 35.3.** Modalités pratiques du STP de l'acide valproïque.

Horaire de prélèvement	Juste avant une administration (pour mesure de concentration résiduelle)
Nature du prélèvement	Sang total
Contenant	Tube héparinate de lithium ou tube sec sans gel
Conservation en préanalytique	Stabilité dans le sang total : 48 h à 15-25 °C [19]
Protection de la lumière	Non
Nature de la matrice analysée	Plasma ou sérum
Conservation	- 18 à - 20 °C pendant un mois (plasma/sérum) [20]

RECOMMANDÉ pour la titration du traitement, tout particulièrement dans les populations particulières (pathologies sous-jacentes, interactions médicamenteuses, absence de contrôle de la pathologie, effets indésirables) [17, 18].

## Modalités de prélèvement, acheminement, conservation et aspects analytiques

Les modalités pratiques du STP de l'acide valproïque sont décrites dans le tableau 35.3.

De nombreuses méthodes ont été utilisées pour le dosage du valproate mais les plus fréquemment utilisées à ce jour sont les méthodes immunologiques (immunoenzymologique, immunodosage par inhibition turbidimétrique) [14].

## Références

- [1] Bordet B, Carton L, Deguil J, Dondaine T. Neuro-psychopharmacologie. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2019.
- [2] Schobben F, van der Kleijn E, Gabreëls FJM. Pharmacokinetics of di-n-propylacetate in epileptic patients. Eur J Clin Pharmacol 1975 ; 8 : 97-105.
- [3] Gram L, Flachs H, Wurtz-Jørgensen A, Parnas J, Andersen B. Sodium Valproate, Serum level and clinical effect in epilepsy : A controlled study. Epilepsia 1979 ; 20 : 303-11.
- [4] Jannuzzi G, Cian P, Fattore C, Gatti G, Bartoli A, Monaco F, et al. A Multicenter randomized controlled trial on the clinical impact of therapeutic drug monitoring in patients with newly diagnosed epilepsy. Epilepsia 2000 ; 41 : 222-30.

- [5] Turnbull DM, Rawlins MD, Weightman D, Chadwick DW. Plasma concentrations of sodium valproate : Their clinical value. *Ann Neurol* 1983 ; 14 : 38-42.
- [6] Goggin T, Casey C, Callaghan N. Serum levels of sodium valproate, phenytoin and carbamazepine and seizure control in epilepsy. *Ir Med J* 1986 ; 79 : 150-56.
- [7] Henriksen O, Johannessen SI. Clinical and pharmacokinetic observations on sodium valproate - A 5-year follow-up study in 100 children with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1982 ; 65 : 504-23.
- [8] Fleming J, Chetty M. Therapeutic monitoring of valproate in psychiatry : How far have we progressed ? *Clin Neuropharmacol* 2006 ; 29 : 350-60.
- [9] Vasudev K, Goswami U, Kohli K. Carbamazepine and valproate monotherapy: Feasibility, relative safety and efficacy, and therapeutic drug monitoring in manic disorder. *Psychopharmacology* 2000 ; 150 : 15-23.
- [10] Bowden CL, Janicak PG, Orsulak P, Swann AC, Davis JM, Calabrese JR, et al. Relation of serum valproate concentration to response in mania. *Am J Psychiatry* 1996 ; 153 : 765-70.
- [11] Bentué-Ferrer D, Tribut O, Verdier MC. Suivi thérapeutique pharmacologique du valproate. *Thérapies* 2010 ; 65 : 233-40.
- [12] Patsalos PN. *Antiepileptic Drug Interactions. A Clinical Guide*. 3<sup>e</sup> éd. Cham : Springer International Publishing ; 2016.
- [13] 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 : 1239-76.
- [14] Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy : A 2018 update. *Ther Drug Monit* 2018 ; 40 : 526-48.
- [15] Madan A, Donovan PJ, Risetto T, Trenerry H, Lander CM. Monitoring for valproate and phenytoin toxicity in hypoalbuminaemia : A retrospective cohort study. *Brit J Clinical Pharma* 2021 ; 87 : 4341-53.
- [16] Shawahna R, Zaid L. Concentrations of antiseizure medications in breast milk of lactating women with epilepsy : A systematic review with qualitative synthesis. *Seizure* 2022 ; 98 : 57-70.
- [17] 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 : e1.
- [18] Schoretsanitis G, Paulzen M, Unterecker S, Schwarz M, Conca A, Zernig G, et al. TDM in psychiatry and neurology : A comprehensive summary of the consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology, update 2017; a tool for clinicians. *World J Biol Psychiatry* 2018 ; 19 : 162-74.
- [19] Chetty M. The stability of anticonvulsant drugs in whole blood. *Ther Drug Monit* 1994 ; 16 : 491-4.
- [20] Wen D, Chen Z, Yang C, Liu H, Li H, Chen J, et al. A rapid and simple HPLC-MS/MS method for the simultaneous quantification of valproic acid and its five metabolites in human plasma and application to study pharmacokinetic interaction in Chinese epilepsy patients. *J Pharm Biomed Anal* 2018 ; 149 : 448-56.