

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITÉ de BLIDA 1



FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

Département de biologie et physiologie cellulaire

MEMOIRE DE MASTER EN BIOLOGIE

Option : Pharmacologie-Toxicologie

THEME

**Suivi thérapeutique pharmacologique de l'acide valproïque
par immunoanalyse**

Présenté par :

M^{lle} REZKALLAH Amina

Soutenu le : 09/07/2025

Devant le jury composé de :

| | | | |
|--------------------------|------------------------|---------------|---------|
| Dr. DOUAOURI.N | USDB1 | Présidente. | MCB |
| Dr. BOULESNAM S.L | USDB1 | Examinatrice. | Docteur |
| Dr. HELLAL. N | USDB1 | Promotrice. | MCB |
| Dr. KHALIL .N | Chef de service au CNT | | |

Promotion 2024 /2025

Dédicace

Je tiens à dédier ce mémoire à mes très chers parents, dont le soutien indéfectible, la bienveillance constante et les encouragements sans relâche ont été les piliers essentiels de ma réussite. Leur amour inconditionnel m'a toujours porté, même dans les moments les plus difficiles, et leur confiance en mes capacités a nourri ma détermination et ma persévérance.

À travers leurs sacrifices quotidiens, leur patience exemplaire et leur sagesse, ils m'ont transmis des valeurs fondamentales qui ont guidé mon parcours académique et personnel. Ce travail est le fruit de leur engagement silencieux et de leur foi inébranlable en mon potentiel.

Je leur exprime ma profonde gratitude et mon respect le plus sincère, en espérant que ce modeste accomplissement puisse leur témoigner toute ma reconnaissance et mon amour. Que ce mémoire soit le reflet de leur influence positive et de leur présence constante à mes côtés.

Remerciment

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à toutes les personnes qui ont contribué à l'aboutissement de ce mémoire de master.

Je remercie tout particulièrement **Dr.Hallal**, ma promotrice, pour son encadrement rigoureux, ses conseils éclairés et sa disponibilité constante tout au long de ce travail. Son expertise et son soutien ont été déterminants dans la réussite de ce projet.

Je souhaite également adresser mes sincères remerciements à **Dr. Khalil**, ma co-promotrice, pour son accompagnement attentif, ses recommandations précieuses et son appui tout au long de cette démarche ; sans oublier **Dr.Douaouri** et **Dr.Boulasnam** pour leur acceptation d'examiner ce travail.

Je remercie par ailleurs les membres du jury pour le temps consacré à l'évaluation de ce mémoire ainsi que pour leurs observations pertinentes, qui ont permis d'enrichir ce travail.

Je tiens également à exprimer ma gratitude à mes collègues et amis pour leur soutien moral et leurs encouragements durant cette période exigeante.

Enfin, j'adresse mes remerciements les plus sincères à ma famille, dont la patience, la confiance et le soutien indéfectible m'ont été d'un précieux secours.

À toutes et à tous, je témoigne ma profonde reconnaissance.

Résumé

Cette étude vise à évaluer l'apport du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de l'acide valproïque (valproate de sodium) chez des patients atteints de pathologies neurologiques, notamment l'épilepsie. Le dosage sérique a été effectué à l'aide d'une méthode immunoturbidimétrique compétitive automatisée (système Dimension Vista®), garantissant une quantification précise des concentrations plasmatiques.

Trois cas cliniques ont été examinés afin d'illustrer la variabilité interindividuelle des concentrations, indépendamment des posologies administrées. Les résultats ont mis en évidence un cas de sous-dosage (concentration < 50 µg/mL), évoquant une inefficacité thérapeutique ; un cas avec des concentrations dans l'intervalle thérapeutique (50–100 µg/mL), compatibles avec une réponse clinique attendue et un cas de surdosage sévère (> 225 µg/mL), à fort risque de toxicité, observé chez un nourrisson.

L'interprétation des dosages a intégré des facteurs cliniques et pharmacocinétiques tels que l'âge, les interactions médicamenteuses et le moment du prélèvement. Une attention particulière a été portée à la fraction libre de l'acide valproïque, biologiquement active, dont l'augmentation peut survenir dans certaines situations (hypoalbuminémie, insuffisance hépatique, interactions), sans élévation de la concentration totale, exposant ainsi à des effets indésirables non anticipés.

Les résultats confirment la pertinence du STP dans la pratique clinique, en tant qu'outil d'optimisation de la posologie, de prévention des toxicités, et d'individualisation du traitement, notamment dans les contextes cliniques à haut risque.

Ces résultats soulignent la nécessité d'intégrer systématiquement le suivi thérapeutique pharmacologique du valproate dans la prise en charge personnalisée, et ouvrent la voie à des recherches futures sur le dosage de la fraction libre et l'utilisation d'outils d'aide à la décision clinique pour affiner encore l'ajustement posologique.

Mots clés : Suivi thérapeutique pharmacologique, Acide valproïque, variabilité interindividuelle, Concentration pharmaceutique, Concentration plasmatique, Fraction libre, individualisation.

Abstract

This study aims to evaluate the contribution of therapeutic drug monitoring (TDM) of valproic acid (sodium valproate) in patients with neurological disorders, particularly epilepsy. Serum drug levels were measured using an automated competitive immunoturbidimetric method (Dimension Vista® system), ensuring accurate quantification of plasma concentrations.

Three clinical cases were analyzed to illustrate the interindividual variability in drug levels, regardless of the administered dosage. The results revealed one case of underdosing (concentration $< 50 \mu\text{g/mL}$), suggesting therapeutic inefficacy; one case within the therapeutic range ($50\text{--}100 \mu\text{g/mL}$), consistent with expected clinical response; and one case of severe overdose ($> 225 \mu\text{g/mL}$), with a high risk of toxicity, observed in an infant.

Interpretation of the serum levels took into account clinical and pharmacokinetic factors such as age, drug interactions, and timing of the blood sample. Particular attention was given to the free fraction of valproic acid—the pharmacologically active form—whose increase may occur in certain conditions (hypoalbuminemia, hepatic impairment, interactions), without a corresponding rise in total concentration, potentially leading to unexpected adverse effects.

The findings confirm the relevance of TDM in clinical practice as a valuable tool for dosage optimization, toxicity prevention, and personalized treatment, especially in high-risk clinical contexts.

These results highlight the importance of systematically integrating valproate TDM into personalized patient care and pave the way for future studies on free fraction measurement and the development of clinical decision-support tools to further refine dosage adjustments.

Keywords: Therapeutic drug monitoring (TDM), Valproic acid, interindividual variability, Pharmaceutical concentration, Plasma concentration, Free fraction and individualization of treatment

ملخص

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم مساهمة مراقبة الأدوية العلاجية (TDM) لحمض الفالبرويك (فالبروات الصوديوم) لدى المرضى الذين يعانون من اضطرابات عصبية، وخاصة "الصرع". قُيسَت مستويات الدواء في المصل باستخدام طريقة قياس العكارة المناعية التنافسية الآلية (نظام Dimension Vista®)، مما يضمن دقة تحديد تراكيزات البلازما.

حُلَّت ثلاث حالات سريرية لتوضيح التباين بين الأفراد في مستويات الدواء، بغض النظر عن الجرعة المُعطاة. كُثِفَت النتائج عن حالة واحدة من نقص الجرعة (تركيز < 50 ميكروغرام/مل)، مما يشير إلى عدم فعالية العلاج؛ وحالة واحدة ضمن النطاق العلاجي (100-50 ميكروغرام/مل)، بما يتوافق مع الاستجابة السريرية المتوقعة؛ وحالة واحدة من جرعة زائدة شديدة (> 225 ميكروغرام/مل)، مع ارتفاع خطر السمية، لوحظت لدى رضيع.

وُضِعَت في الاعتبار عند تفسير مستويات المصل العوامل السريرية والحركية الدوائية مثل العمر، وتفاعلات الأدوية، وتوقيت أخذ عينة الدم. أُولى اهتمام خاص للجزء الحر من حمض الفالبرويك - الشكل الفعال دوائيًّا - الذي قد تحدث زيادته في حالات معينة (نقص ألبيومين الدم، اختلال وظائف الكبد، التفاعلات الدوائية)، دون أن يقلِّله ارتفاع في التركيز الكلي، مما قد يؤدي إلى آثار جانبية غير متوقعة.

تؤكد النتائج أهمية قياس TDM في الممارسة السريرية كأداة قيمة لتحسين الجرعات، والوقاية من السمية، والعلاج الشخصي، وخاصة في السياقات السريرية عالية الخطورة.

تُبرز هذه النتائج أهمية دمج قياس TDM لحمض الفالبرويك بشكل منهجي في رعاية المرضى الشخصية، وتمهد الطريق لدراسات مستقبلية حول قياس الجزء الحر وتطوير أدوات دعم القرار السريري لتحسين تعديلات الجرعات بشكل أكبر.

الكلمات المفتاحية: مراقبة الأدوية العلاجية (TDM)، حمض الفالبرويك، التباين بين الأفراد، التركيز الدوائي، تركيز البلازما، تخصيص العلاج

Liste des abréviations

AE : anti épileptique.

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de sang.

AVP : Acide valproïque.

EDTA : Ethylenediamine tetraacetic acid.

Elisa : dosage immuno-enzymatique.

EMIT : Enzyme multiplied immunoassay technique.

FAB : Franco-américano-britannique.

FNS : Formule numération sanguine.

FPIA : test immunologique par polarisation de fluorescence.

GC : Chromatographie en phase gazeuse.

HB : Hémoglobine.

HDAC : histones désacétylases.

HPLC : Chromatographie Liquide Haute Performance.

ILAE : International League Against Epilepsy .

IMC : Indice de masse corporelle.

IR : spectroscopie infrarouge.

IV : Intraveineuse.

LC-MS/MS : La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

RCP : Résumé des caractéristiques du produit.

RIA : dosage radio-immunologique .

SC : Surface corporelle.

SFPT : Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique.

SNC : Système nerveux central.

TDM : Thérapeutique Drug Monitoring.

UGT : Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase.

UV-Vis : Spectroscopie ultraviolet-visible.

MTC : concentration toxique minimale.

MEC : concentration minimale efficace.

GABA : Gamma-aminobutyric acid

HDACi : inhibiteur des histones désacétylases

Table des matière

Dédicace

Remerciement

Abstract

Liste des abréviations

| | |
|--|------------------------------|
| Résumé..... | 4 |
| Introduction..... | 1 |
| CHAPITRE 1 : SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE STP..... | 5 |
| 1. Introduction..... | 5 |
| 2. Définition du suivi thérapeutique pharmacologique | 5 |
| 3. Médicaments concernés par le Suivi Thérapeutique Pharmacologique..... | 5 |
| 4. Utilité du Suivi Thérapeutique Pharmacologique | 6 |
| 5. Processus de Suivi Thérapeutique Pharmacologique | 7 |
| 6. Facteurs influençant la variabilité interindividuelle | 8 |
| 7. Justification du suivi thérapeutique pharmacologique..... | 8 |
| 8. Limites et Défis du Suivi Thérapeutique Pharmacologique | 9 |
| 9. Méthodes d'Analyse..... | 9 |
| 10. Moment du Prélèvement | 10 |
| CHAPITRE 2 : L'ACIDE VALPROÏQUE..... | 13 |
| 1. Histoire de développement de l'acide valproïque | 13 |
| 2-Description de la plante Valeriana officinalis | 14 |
| 3. Aspects thérapeutiques | 17 |
| 4. Effets antiépileptiques et antiépileptogènes du valproate..... | 17 |
| 5. Effets neuroprotecteurs du valproate de sodium | 17 |
| 6. Troubles cognitifs associés au valproate de sodium | 18 |
| 7. Troubles du spectre autistique | 19 |
| 8. Efficacité clinique de l'acide valproïque dans l'épilepsie | 19 |
| 9. Efficacité clinique de l'acide valproïque en oncologie | 20 |
| 10. Mécanisme d'action de l'acide valproïque | 21 |
| 11. Effets épigénétiques l'acide valproïque..... | 23 |
| 12. Pharmacocinétique de l'acide valproïque..... | 24 |
| 13. Principaux effets indésirables et toxicité de l'acide valproïque | 25 |
| 14. Interactions médicamenteuses..... | 27 |
| 15. Posologie et mode d'administration du valproate | Error! Bookmark not defined. |
| 16. Suivi thérapeutique de l'acide valproïque | 30 |

| | |
|---|-----------|
| Matériel et Méthodes..... | 33 |
| 1. Contexte de l'étude | 33 |
| 2. Description de l'étude | 33 |
| 2.1. Type d'étude | 33 |
| 2.2. Sélection des cas | 33 |
| 2.3. Critères d'inclusion..... | 33 |
| 2.4. Lieu d'étude | 34 |
| 2.5. Données cliniques et thérapeutiques..... | 34 |
| 3. Méthodologie | 35 |
| 3.1. Phase pré-analytique | 35 |
| 3.1.1. Recueil des informations | 35 |
| 3.1.2. Fiche de renseignements des patients (Voir annexe) | 35 |
| 3.1.3. Prélèvements | 35 |
| 4. Phase analytique | 35 |
| 4.1. Principe de dosage | 36 |
| 4.2. Mode opératoire..... | 37 |
| 4.3. Calcul des résultats | 37 |
| 4.4. Valeurs de référence | 37 |
| Résultats et Discussion..... | 39 |
| Conclusion | 44 |
| Conclusion Générale..... | 45 |
| References bibliographiques..... | 47 |
| Annexes | |

Liste des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1: Recommandations posologiques du valproate selon la population..... | 29 |
| Tableau 2: Données cliniques et thérapeutiques des patients inclus dans l'étude | 34 |
| Tableau 3: Intervalles thérapeutiques sériques de l'acide valproïque selon l'indication clinique | 38 |
| Tableau 4: Interprétation des concentrations plasmatiques en acide valproïque | 38 |
| Tableau 5: Résultats du dosage sérique de l'Acide valproïque | 40 |

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1: (a) Structure de l'acide valproïque, (b) structure de l'acide valérique | 14 |
| Figure 2: <i>Valeriana officinalis</i> en début de floraison (Belgique) | 16 |
| Figure 3: Automate Dimension EXL 200 (SIEMENS)..... | 36 |

Introduction

Introduction

L'acide valproïque (VPA) est un antiépileptique de première génération largement utilisé dans

le traitement des épilepsies généralisées ou partielles, tant chez l'adulte que chez l'enfant. Son efficacité repose sur plusieurs mécanismes : la potentialisation de la neurotransmission GABAergique, l'inhibition des canaux sodiques et calciques voltage-dépendants, ainsi que la réduction de l'hyperexcitabilité neuronale (Bentué-Ferrer et al., 2010). Toutefois, la gestion thérapeutique du VPA reste complexe en raison de sa pharmacocinétique non linéaire, fortement influencée par l'âge, le statut nutritionnel, la fonction hépatique et les nombreuses interactions médicamenteuses possibles (Moussaoui & Tahraoui, 2018). Le valproate se lie de

manière importante aux protéines plasmatiques (principalement l'albumine) et est métabolisé principalement par le foie, avec une élimination urinaire sous forme de métabolites glucuroconjugués. Sa demi-vie varie entre 8 et 20 heures chez l'adulte.

Dans ce contexte, le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) s'impose comme un outil incontournable pour assurer la sécurité et l'efficacité du traitement. Il permet de vérifier la compliance, d'ajuster la posologie en fonction des concentrations plasmatiques mesurées, de prévenir la survenue d'effets indésirables (notamment hépatiques, neurologiques ou hématologiques), et d'identifier les interactions médicamenteuses, fréquentes notamment avec d'autres antiépileptiques ou antidépresseurs (El Housni & Benkirane, 2016). Ce suivi repose

en général sur la mesure des concentrations sériques résiduelles, avec une plage thérapeutique cible située entre 50 et 100 µg/mL, bien que des ajustements soient nécessaires selon la réponse clinique et le type d'épilepsie traité (Moussaoui & Tahraoui, 2018).

En outre, le caractère potentiellement tératogène du valproate justifie des précautions spécifiques, en particulier chez les femmes en âge de procréer, avec une information claire sur les risques et une contraception rigoureuse (Bentué-Ferrer et al., 2010). Le STP s'inscrit donc dans une approche thérapeutique globale, individualisée et sécurisée.

La présente étude s'inscrit dans cette dynamique. Elle vise à évaluer l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique chez des patients traités par valproate de sodium pour des pathologies neurologiques, à travers l'analyse de cas cliniques aux profils contrastés. Elle met l'accent sur les liens entre concentration sérique, posologie, paramètres cliniques, et efficacité thérapeutique, tout en soulignant l'importance de la fraction libre du valproate dans certaines

Introduction

situations cliniques particulières. Ce travail est structuré en deux grandes parties. La première partie, de nature bibliographique, est consacrée à l'état de l'art et comprend deux chapitres :
Chapitre 1 : le suivi thérapeutique pharmacologique (STP), ses principes, objectifs et applications cliniques.

Chapitre 2 : l'acide valproïque, ses propriétés pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et les enjeux cliniques associés à son usage.

La deuxième partie, expérimentale, regroupe :

Chapitre 3 : le matériel et les méthodes utilisées pour le dosage et l'analyse des concentrations sériques du valproate.

Chapitre 4 : la présentation des résultats obtenus, leur interprétation clinique, et une discussion intégrant les données de la littérature.

Enfin, une conclusion générale résume les principales observations de l'étude et souligne les apports du STP dans la gestion clinique des traitements à base de valproate.

Des perspectives sont également proposées, ouvrant la voie à des approfondissements futurs, notamment sur : le dosage de la fraction libre du valproate dans des contextes à risque (hypoalbuminémie, interactions médicamenteuses) ; l'intégration d'outils d'aide à la décision clinique pour un ajustement plus individualisé des posologies ; et l'élargissement des indications du STP à d'autres populations vulnérables, telles que les enfants, les personnes âgées ou les femmes enceintes.

Quel est le rôle et l'importance de suivi thérapeutique pharmacologique dans le traitement des patients traités par le valproate de sodium ?

Partie

Bibliographique

Chapitre 1

**SUIVI THERAPEUTIQUE
PHARMACOLOGIQUE STP**

CHAPITRE 1 : SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE STP :**1. Introduction**

Certains médicaments ne sont efficaces que lorsqu'ils atteignent une concentration sérique à l'état d'équilibre particulière, et cette efficacité dépend fortement de l'obtention des effets thérapeutiques escomptés chez les patients (Abdul-Aziz et al., 2020). Une méthode pouvant être utilisée pour surveiller les concentrations à l'état d'équilibre des médicaments afin de garantir l'atteinte des propriétés pharmacologiques souhaitées est le **suivi thérapeutique pharmacologique (STP)**.

2. Définition du suivi thérapeutique pharmacologique (STP)

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) a été défini par (Hiemke et ses collègues, 2018) comme un « outil de gestion du patient qui permet d'adapter la posologie du ou des médicaments à chaque patient en combinant la quantification des concentrations de médicament dans le sang, les informations sur les propriétés du médicament, et les caractéristiques du patient ».

Donc Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) ou Therapeutic Drug Monitoring (TDM) Consiste en une mesure de la concentration plasmatique d'un médicament afin de déterminer si une adaptation individuelle de posologie est nécessaire pour optimiser l'efficacité thérapeutique tout en minimisant les effets indésirables Bakır, G. (2018).

3. Médicaments concernés par le Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)

Les principales indications du STP reposent sur les caractéristiques des médicaments et des situations cliniques où la mesure des concentrations plasmatiques apporte une valeur ajoutée significative au suivi du patient :

Médicaments à marge thérapeutique étroite : Ceux dont la différence entre la dose efficace et la dose toxique est faible (ex. digoxine, lithium, anticonvulsivants comme la phénytoïne) Bakır, G. (2018).

Le STP permet de maintenir la concentration dans une « fenêtre thérapeutique » spécifique, évitant ainsi sous-dosage (inefficacité) ou surdosage (toxicité). Mouthon, G. (2009)

Variabilité pharmacocinétique importante : Médicaments dont la concentration plasmatique varie fortement d'un patient à l'autre en raison de facteurs comme l'âge, la fonction rénale ou hépatique, interactions médicamenteuses(Smith et Brown, 2018).

Le suivi permet d'ajuster la dose en fonction de la concentration réellement atteinte .

Médicaments avec effets thérapeutiques difficiles à évaluer cliniquement : Par exemple, certains immunosuppresseurs (cyclosporine) ou antipsychotiques où l'effet clinique n'est pas toujours directement observable ou mesurable rapidement.

Traitements prophylactiques : Pour des médicaments utilisés afin de prévenir une condition (ex. prévention des crises d'épilepsie, rejet de greffe), où l'absence d'événement est l'objectif et le suivi des concentrations plasmatiques assure une protection optimale (Smith et Brown, 2018).

Risque de toxicité grave ou effets secondaires sévères : Le suivi est crucial pour éviter des complications sévères liées à des concentrations plasmatiques élevées, notamment pour les médicaments cardiotoxiques, neurotoxiques, ou immunosuppresseurs.

Situations cliniques spécifiques : Grossesse, insuffisance rénale ou hépatique, interactions médicamenteuses, ou modifications physiologiques pouvant altérer la pharmacocinétique du médicament (Robbert et al 2023).

Donc le STP s'applique principalement aux médicaments pour lesquels l'évaluation clinique de l'efficacité ou de la toxicité est insuffisante sans dosage plasmatique. Il est particulièrement indiqué lorsque :

- la concentration sanguine est étroitement liée à l'effet du traitement,
- la marge thérapeutique est étroite,
- le médicament n'est pas transformé en métabolites actifs significatifs.

Parmi les classes les plus concernées figurent les **antibiotiques, glycosides, antiépileptiques, anti-inflammatoires, antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques et thymorégulateurs**. Il est également recommandé dans le cadre de traitements nécessitant une adaptation fine de la posologie, comme les **immunosuppresseurs** ou certains **antibiotiques spécifiques**. (Pierre Marquet, 2018).

4. Utilité du Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)

Le Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) est **particulièrement important dans certains cas spécifiques et en présence de variabilités cliniques**, comme chez les patients atteints de maladies rénales ou hépatiques, ainsi que d'autres affections affectant les fonctions vitales de l'organisme. En effet, la prise de médicaments dans ces contextes peut modifier le métabolisme des substances actives dans le corps, ce qui peut conduire à une **accumulation des médicaments** et augmenter le **risque d'effets indésirables**.

La valeur clinique du STP repose principalement sur la **mesure des concentrations plasmatiques** de médicaments afin d'atteindre la **fenêtre thérapeutique**. Cette fenêtre thérapeutique, ou **plage thérapeutique**, correspond à l'intervalle de concentrations plasmatiques dans lequel l'effet thérapeutique attendu est obtenu (Paci et al., 2014).

- Une concentration supérieure à la valeur maximale de cette plage (c'est-à-dire la concentration toxique minimale ou *MTC*) peut entraîner des effets toxiques.

• Une concentration inférieure à la valeur minimale de la plage (c'est-à-dire la concentration minimale efficace ou *MEC*) peut entraîner des effets subthérapeutiques. Cependant, au fil du temps, le STP a démontré son utilité dans d'autres indications cliniques justifiant la **mesure des concentrations médicamenteuses**, notamment (Kang et al., 2009) :

- le **suivi de l'observance** du traitement,
- la **personnalisation du traitement** lors de modifications précoces,
- l'ajustement des **posologies**,
- le **diagnostic d'un traitement médicamenteux insuffisant**,
- la **prévention de la toxicité**,
- la **détection et le suivi des interactions médicamenteuses**,
- l'**orientation du processus d'arrêt du traitement**.

5. Processus de Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)

Le STP est un processus multidisciplinaire qui nécessite l'intervention d'une équipe de professionnels de santé pour être correctement réalisé. Cela inclut les **médecins**, qui rédigent les ordonnances, les **infirmiers(ères)**, qui administrent les médicaments, les **préleveurs sanguins** (phlébotomistes), qui collectent les échantillons de sang, les **coursiers** et **agents hospitaliers**, qui transportent les échantillons vers le laboratoire, les **techniciens de laboratoire**, qui mesurent les concentrations médicamenteuses, ainsi que les **pharmaciens**, qui accompagnent l'équipe clinique afin d'assurer la bonne mise en œuvre du STP.

Buclin et ses collègues (2020) ont proposé cinq étapes sous forme de questions à se poser lors de la mise en œuvre du STP :

- a. Ce médicament est-il un bon candidat pour le STP ?
- b. Quelle est la plage normale de concentration pour ce médicament ?
- c. Quel est l'objectif thérapeutique en termes de concentration du médicament ?
- d. Comment ajuster la posologie pour atteindre les concentrations cibles ?

Kang et Lee (2009) ont proposé un protocole détaillé illustrant les étapes du processus de STP :

1. Un médicament est choisi pour produire un effet thérapeutique précis chez un patient ayant un diagnostic médical sous-jacent.
2. Un schéma posologique est prescrit (dose, voie, moment et fréquence d'administration) dans le but d'atteindre une concentration plasmatique cible.
3. Le médicament prescrit est administré.
4. L'évaluation de la réponse du patient est réalisée, et les concentrations plasmatiques du médicament sont mesurées. Ces mesures proviennent généralement du plasma, ce

qui implique une ponction veineuse chez le patient pour le prélèvement de l'échantillon.

5. Un modèle pharmacocinétique est établi et appliqué en fonction de la réponse spécifique du patient.
6. Enfin, les posologies (ainsi que la fréquence et le moment d'administration) sont ajustées jusqu'à l'atteinte des concentrations cibles.

Il est important de noter que dans le STP, **il n'existe pas de règle posologique universelle applicable à tous les patients**. Le dosage est ajusté en fonction de la **réponse individuelle du patient**, telle que reflétée par les concentrations mesurées du médicament.

6. Facteurs influençant la variabilité interindividuelle

Le STP prend en compte les **variabilités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques interindividuelles**, car :

1. les effets des médicaments varient selon l'âge, le sexe, la maladie sous-jacente, le génotype, l'observance du traitement et les comorbidités du patient ;
2. les patients diffèrent dans leur capacité à **absorber, distribuer, métaboliser et éliminer** les médicaments (Hiemke et al., 2018).

Le STP permet d'adapter la dose d'un médicament en fonction de la concentration sanguine mesurée, tenant compte de la variabilité interindividuelle pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme, élimination) et pharmacodynamique (réponse biologique au médicament). Cette adaptation vise à maximiser les chances de succès thérapeutique tout en limitant les effets indésirables (Djeffal et Benyahia, 2019).

Certains médicaments présentent une grande variabilité entre patients (ex. aminosides comme l'amikacine), liée à des facteurs comme l'âge, le poids, la fonction rénale, ou des interactions médicamenteuses. Le STP permet de prendre en compte ces paramètres pour individualiser la dose (Yilmaz E et Yilmaz S, 2024).

7. Justification du STP

Justification du STP Pour qu'un médicament soit éligible au titre du STP, il est nécessaire qu'il présente à la fois (Claudia Zaugg, 2010) :

Une relation concentration-effet pharmacologique (thérapeutique ou toxique) meilleure que sa relation dose-effet : Il existe une meilleure corrélation entre l'intensité de l'action pharmacologique des AE et leurs concentrations plasmatiques qu'avec leur posologie.

Une grande variabilité interindividuelle de la relation dose-concentration (la même dose ne produit pas la même quantité chez tous les patients), ceci est dû à plusieurs facteurs dont essentiellement (Pierre Marquet, 2004).

Pharmacogénétique : Conséquences des variations cinétiques et dynamiques héréditaires en termes d'efficacité et toxicité.

8. Limites et Défis du Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)

Certaines limitations peuvent réduire l'efficacité du STP, mais elles sont généralement liées à des aspects techniques ou méthodologiques de sa mise en œuvre, plutôt qu'à la théorie ou à la pertinence pratique du suivi lui-même.

La première limitation concerne le moment du prélèvement de l'échantillon. Les concentrations maximales (pic) et minimales (creux) des médicaments varient selon les substances. Si l'échantillon est prélevé trop tôt ou trop tard par rapport au moment d'administration, cela peut entraîner des résultats faussement trop élevés ou trop faibles.

La deuxième limitation concerne le volume de l'échantillon. Bien que les laboratoires n'aient besoin que d'un petit volume de sérum pour mesurer les concentrations, il n'est pas rare que les médecins ou infirmiers(ères) réalisant la ponction veineuse remplissent insuffisamment les tubes de prélèvement. Un volume inadéquat peut conduire à des résultats erronés ou imprécis. Enfin, le STP n'est pas toujours utile pour guider les posologies de tous les médicaments. Certains médicaments ne présentent ni une concentration stable à l'état d'équilibre, ni une **fenêtre thérapeutique étroite**. Pour ces médicaments, l'utilisation du STP pourrait même **retarder l'initiation ou l'adaptation du traitement** en créant une complexité inutile.

Ainsi, **il est essentiel que les cliniciens évaluent soigneusement l'intérêt du STP** avant d'instaurer un traitement. Les concentrations plasmatiques doivent être **interprétées en fonction des tendances observées, et corrélées avec le moment d'administration du médicament et le moment du prélèvement**.

9. Méthodes d'Analyse

Il existe plusieurs méthodes analytiques permettant de réaliser le Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) (Gawade, 2016).

1. **La spectrophotométrie et la fluorométrie** : ces techniques offrent une sensibilité dans l'ordre du $\mu\text{g/ml}$.
2. **La chromatographie sur couche mince (CCM)** : elle permet d'identifier et de quantifier les médicaments, mais elle est moins sensible et demande plus de temps.
3. **La chromatographie liquide à haute performance (CLHP ou HPLC) et la chromatographie en phase gazeuse (CPG)** : ce sont des méthodes très sensibles, précises et spécifiques. Cependant, l'extraction et la détérioration des colonnes au fil du temps peuvent limiter leur efficacité, surtout en cas de besoin urgent.

4. **Le dosage radio-immunologique (RIA)** : il s'agit également d'une méthode très sensible et précise, mais qui nécessite l'utilisation d'un radionucléide.
5. **Le test immuno-enzymatique (ELISA)** : proche du RIA sur le plan méthodologique, il ne requiert toutefois pas de traceur radioactif.
6. **Le dosage par immunoessai en polarisation de fluorescence (FPIA)** : cette technique combine la fixation protéique avec la polarisation de fluorescence pour mesurer directement la concentration du médicament.
7. **Types d'échantillons**

Grâce aux avancées en pharmacométrie, le Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) peut désormais être réalisé à partir de **divers types de fluides biologiques** (Bucci et al. 2020). Les échantillons ne sont plus limités au sang, bien que ce dernier reste le **plus couramment utilisé** en raison de la familiarité et de la précision des mesures qu'il permet. Cependant, le prélèvement sanguin implique souvent des ponctions veineuses douloureuses pour le patient. Parmi les autres types d'échantillons, on retrouve :

1. La salive, qui constitue une alternative fiable et non invasive pour doser certaines concentrations médicamenteuses ;
2. L'air expiré, actuellement utilisé principalement pour la détection de l'alcool ;
3. L'urine ;
4. Les selles ou le méconium, dans certains contextes spécifiques.

Plus récemment, le liquide interstitiel ainsi que les gouttes de sang séché (DBS) sont à l'étude comme alternatives prometteuses. Ces méthodes permettent une surveillance moins invasive, car elles nécessitent des volumes sanguins très réduits ou évitent complètement la ponction (Edelbroek et al., 2009).

10. Moment du Prélèvement

Le moment du prélèvement est un facteur clé pour obtenir des concentrations médicamenteuses précises et fiables, indispensables à l'ajustement des posologies (Buclin et al., 2020). Il dépend essentiellement de l'objectif thérapeutique visé : mesurer la concentration maximale (pic) ou la concentration minimale (creux) du médicament, afin d'évaluer à la fois les effets souhaités et les risques de toxicité.

- Si l'on cherche à déterminer le pic plasmatique, l'échantillon doit être prélevé après l'administration du médicament.
- Si l'on souhaite évaluer la concentration résiduelle (trough), le prélèvement doit se faire juste avant la dose suivante.

En raison de la variabilité pharmacocinétique propre à chaque médicament, le moment exact du prélèvement peut différer d'un traitement à l'autre. Il est donc essentiel que les cliniciens tiennent compte des caractéristiques pharmacologiques de chaque molécule afin de programmer correctement les prélèvements.

Selon (Gawade ,2016), cinq facteurs peuvent compromettre le moment optimal du prélèvement :

- a. Un prélèvement trop précoce ou trop tardif par rapport à l'heure de la prise,
- b. Un retard dans le prélèvement pour des médicaments potentiellement toxiques,
- c. Des variations dans la cinétique de distribution des médicaments,
- d. Des erreurs posologiques, comme un mauvais dosage ou l'oubli d'une dose de charge,
- e. L'utilisation inappropriée de l'intervalle posologique en lien avec les concentrations maximales ou minimales attendues.

Chapitre 2

L'ACIDE VALPROÏQUE (AVP)

CHAPITRE 2 : L'ACIDE VALPROÏQUE (AVP)**1. HISTOIRE ET DEVELOPPEMENT DE L'ACIDE VALPROÏQUE (VPA)**

L'acide valproïque (VPA), également appelé acide 2-propylvalérique, est un acide gras à chaîne courte et ramifiée, initialement synthétisé en 1882 par le chimiste américain Beverley Burton. À l'origine, le VPA était utilisé uniquement comme solvant organique, en raison de sa

bonne solubilité dans les solvants organiques et, sous forme de sel de sodium, dans l'eau (Burton, 1882 ; Henry, 2003).

Pendant de nombreuses décennies, ses propriétés pharmacologiques sont restées inconnues, jusqu'à une découverte fortuite en 1962. Une équipe de chercheurs français, dirigée par Meunier, utilisait alors le VPA comme solvant pour tester différentes substances sur leur activité anticonvulsivante. De manière inattendue, ils constatèrent que tous les composés testés présentaient une activité anticonvulsivante, ce qui révéla que l'effet provenait en réalité

du solvant lui-même le VPA (Meunier et al., 2003).

Suite à cette découverte, les premiers essais cliniques chez des patients épileptiques furent réalisés en France en 1964 (Le Breton et al., 1964). En 1967, le VPA fut commercialisé sous le nom de Dépakine. Sa diffusion se poursuivit ensuite au Royaume-Uni en 1973, puis aux États-Unis où il obtint l'autorisation de la FDA en 1978 (Peterson & Naunton, 2005).

Le VPA, administré sous forme de valproate de sodium en raison de sa forme liquide, s'est imposé comme un traitement de référence grâce à son large spectre d'activité contre de nombreuses formes d'épilepsie, aussi bien généralisées que partielles, chez l'enfant comme chez l'adulte (Perucca, 2002). Il est aujourd'hui l'un des antiépileptiques les plus prescrits au monde.

Par ailleurs, le valproate a trouvé des applications thérapeutiques dans d'autres domaines, notamment dans le traitement des troubles bipolaires et, plus récemment, dans certains cancers, en raison de ses effets épigénétiques modulant l'expression génique.

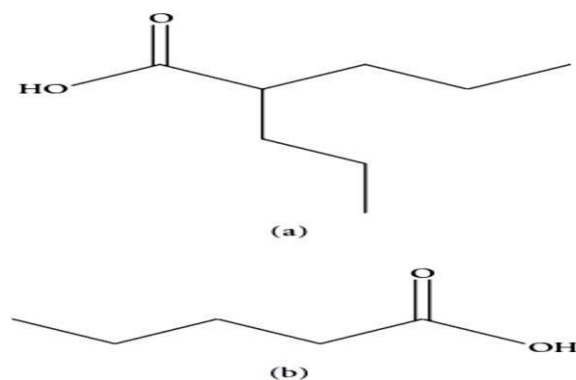


Figure 1: (a) Structure de l'acide valproïque, (b) structure de l'acide valérique

2- DISCRIPTION DE LA PLANTE *Valeriana officinalis* :

Valeriana officinalis, communément appelée valériane, est une plante herbacée vivace originaire d'Europe et d'Asie, naturalisée dans des régions comme la Belgique. Scientifiquement, elle appartient à la famille des Valérianacées. La plante pousse à partir d'un petit rhizome, atteignant entre 0,5 et 1,5 mètre de hauteur, et produit des feuilles, des tiges, des fleurs et des racines odorantes. Elle est traditionnellement utilisée comme tranquillisant léger et pour traiter l'insomnie, les extraits étant principalement obtenus à partir de ses racines.

Du point de vue chimique, *Valeriana officinalis* contient divers composés bioactifs, notamment des alcaloïdes, des iridoïdes (comme les valépotriates), des sesquiterpènes tels que l'acide valérénique et ses dérivés (acide hydroxyvalérénique et acide acéthoxyvalérénique), des flavonoïdes (hespéridine, 6-méthylapigénine) et des huiles volatiles comprenant l'acide valérique et l'acide isovalérique.

L'acide valérique, un acide gras à chaîne courte et composant majeur de la racine de valériane, a fait l'objet d'études sur ses activités biologiques. Il partage une similarité structurelle avec l'acide valproïque, un inhibiteur établi des histones désacétylases (HDACi). La recherche scientifique met en lumière les points suivants concernant l'acide valérique :

Propriétés anticancéreuses : L'acide valérique a montré des effets inhibiteurs sur la croissance des cellules cancéreuses du sein et du foie. Dans les lignées cellulaires de cancer du sein, il réduit la prolifération, la migration, la formation de colonies et en 3D en inhibant l'activité des HDAC et en provoquant une hypométhylation globale de l'ADN, suggérant une régulation épigénétique de l'expression génique. Pour le cancer du foie, l'acide valérique présente une forte cytotoxicité, réduit la prolifération, la migration, l'invasion, la formation de

colonies et le fardeau tumoral dans des modèles animaux, agissant comme un nouvel inhibiteur HDAC et induisant l'apoptose.

Effets neuropharmacologiques : Les extraits de racine contenant de l'acide valérénique interagissent avec les récepteurs GABA, augmentant les courants de chlorure, ce qui confère des propriétés anxiolytiques et sédatives. L'acide valérénique peut réduire les réponses au stress physique et psychologique chez les modèles animaux en modulant le turnover des neurotransmetteurs (sérotonine et noradrénaline) et en abaissant les niveaux de corticostérone.

Autres impacts sur la santé : L'acide valérique a des effets métaboliques systémiques comme l'amélioration de la sensibilité à l'insuline et la réduction des marqueurs inflammatoires liés au syndrome métabolique et au diabète. Il protège également contre les lésions causées par les radiations et peut réduire la pression intraoculaire par absorption systémique et modulation du système nerveux sympathique



Figure 2: *Valeriana officinalis* en début de floraison (Belgique)

Photo par Maarten ©2007 Erowid.org

[http://www.erowid.org/herbs/show_image.php?i=valerian/valeriana_officinalis_flower_-i2005e1334_disp.jpg].

3. PRINCIPALES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

L'acide valproïque est principalement utilisé dans le traitement de l'épilepsie généralisée et partielle, chez l'adulte et l'enfant. Il est également indiqué comme stabilisateur de l'humeur dans le trouble bipolaire, notamment lors des épisodes maniaques, et dans la prévention des migraines. Grâce à son action inhibitrice des histones désacétylases (HDAC), il est aussi étudié comme agent adjuvant dans certains cancers et maladies neurodégénératives (Henry, 2003 ; Hanfer et al., 2016 ; Kishore et al., 2011).

4. ASPECTS THERAPEUTIQUES :

des données expérimentales aux preuves cliniques

5. Effets antiépileptiques et antiépileptogènes du valproate

Le valproate de sodium (VPA) s'est révélé efficace dans divers modèles animaux d'épilepsie aiguë et chronique, utilisés pour développer de nouveaux antiépileptiques mieux tolérés (Löscher, 1999 ; Pitkänen, 2002 ; T.E., 1998). Dans les modèles PTZ et électrochocs (MES), il élève le seuil épileptique et diminue la fréquence des crises de manière dose-dépendante (Gasior et al., 2000 ; El-Azab & Moustafa, 2012 ; Löscher et al., 1984 ; Luszczki et al., 2010).

Il retarde aussi l'installation des crises dans le modèle kindling (Silver et al., 1991 ; Srivastava & White, 2013).

Ses mécanismes incluent le blocage des canaux Na^+ et Ca^{2+} , la modulation des voies glutamatergiques et GABAergiques, ainsi qu'un effet neuroprotecteur sur l'hippocampe (Löscher & Brandt, 2010 ; Bertram, 2007). Dans certains modèles (kainate, kindling pharmacorésistant), il réduit l'émergence de crises spontanées récurrentes, suggérant un effet antiépileptogène (Bolanos et al., 1998 ; Nissinen & Pitkänen, 2007 ; Sgobio et al., 2010 ; Srivastava & White, 2013 ; Radzik et al., 2015).

Cependant, d'autres études (pilocarpine, stimulation de l'amygdale) ne montrent pas d'effet

préventif clair sur l'épileptogénèse, malgré une certaine neuroprotection (Klitgaard et al., 2001 ; Brandt et al., 2006), probablement en raison de différences méthodologiques et du moment d'administration (Radzik et al., 2015).

Le VPA possède un large spectre antiépileptique et un potentiel antiépileptogène variable selon les modèles, nécessitant des études supplémentaires pour en préciser les conditions optimales d'utilisation.

6. Effets neuroprotecteurs du valproate de sodium

Le valproate de sodium (VPA) présente un potentiel neuroprotecteur via plusieurs mécanismes agissant aux niveaux moléculaire, structural et clinique. Il a montré des effets bénéfiques dans divers modèles expérimentaux, bien que des preuves cliniques solides fassent encore défaut (Mora et al., 1999 ; Kim et al., 2007 ; Wang et al., 2011 ; Caccamo et al., 2016). Dans les modèles d'ischémie cérébrale, le VPA inhibe les HDAC, réduit l'activation de NF- κ B, la production de MMP-9, et limite l'œdème cérébral. Il augmente l'expression de Hsp-70,

diminue la caspase-3, et réduit les infarctus cérébraux (Wang et al., 2011 ; Picascia et al., 2015 ; Ren et al., 2004). Il module également des marqueurs inflammatoires comme IL-1 β , TNF- α et la gelsoline (Yildirim et al., 2008 ; Xuan et al., 2012).

In vitro, il protège les neurones de l'hypoxie/glucose par des mécanismes indépendants des canaux ioniques, probablement via la régulation des caspases (Mora et al., 1999 ; Ren et al., 2004). La microglie intervient aussi dans cette protection, notamment par l'activation du récepteur P2X7 et la libération de TNF- α (Vinet et al., 2012 ; Masuch et al., 2016).

Dans les maladies neurodégénératives, comme Parkinson, Huntington, Alzheimer et la SLA, le VPA protège les neurones via la modulation épigénétique, la réduction de l'apoptose et l'induction de facteurs neurotrophiques (Harrison & Dexter, 2013 ; Harrison et al., 2015, 2016 ; Mark et al., 1995 ; Mishra et al., 2014 ; Jiang et al., 2016).

Ces données expérimentales suggèrent que le VPA est un candidat prometteur en neuroprotection, bien que des essais cliniques soient encore nécessaires pour en confirmer l'efficacité chez l'homme.

7. Troubles cognitifs associés au valproate de sodium

Le valproate de sodium (VPA) interagit avec des voies épigénétiques liées à la cognition et à l'humeur, notamment par l'inhibition de l'IDO et la régulation de la voie du kynurénine (O'Connor, 2009). Toutefois, ses effets sur la plasticité neuronale sont ambivalents : bénéfiques dans certains contextes, délétères dans d'autres (Sgobio, 2010 ; Choi, 2016). Chez les souris Bsn $^{-/-}$, le VPA restaure la potentialisation à long terme (LTP), sans corriger les déficits de mémoire non spatiale ni les altérations dendritiques (Sgobio, 2010). Chez les animaux sains, un traitement précoce entraîne des modifications dendritiques et des troubles du comportement social (Sgobio, 2010). Dans plusieurs modèles d'épilepsie, des pertes d'épines hippocampiques sont associées à des troubles de mémoire (Fiala, 2002 ; Meador, 2009 ; Carreño, 2008 ; Hermann, 2009).

Par ailleurs, le VPA pourrait exercer un effet neuroprotecteur en augmentant la recapture du glutamate via les transporteurs hippocampiques (Hassel, 2001 ; Bruno, 1995). Il module aussi la neurogenèse, la voie MAPK (Yuan, 2001), et peut prévenir le déclin cognitif post-épileptique (Jessberger, 2007). Bien que certains tests comme celui de Morris aient révélé un effet cognitif protecteur (Halbsgut, 2013), d'autres études ont noté une altération de la mémoire spatiale (Umka, 2010).

Chez l'humain, l'exposition prénatale au VPA est associée à des troubles cognitifs chez l'enfant, avec une baisse du QI et des capacités verbales et exécutives (Meador, 2013 ; Thomas, 2007 ; Tomson, 2015). L'étude NEAD a mis en évidence une relation dose-

dépendante, indépendante du QI maternel (Meador, 2013 ; Baker, 2015). Ces effets ont été confirmés par d'autres études (Shallcross, 2011 ; Meador, 2011 ; Nadebaum, 2011 ; Rouillet, 2013).

8. Troubles du spectre autistique

Concernant les troubles du spectre autistique (TSA), l'exposition fœtale au VPA durant le premier trimestre augmente significativement le risque d'autisme (Rouillet, 2013 ; Schneider, 2005). Les mécanismes en cause semblent épigénétiques, avec des modifications persistantes de la transcription génique (Choi, 2016). Ces altérations comportementales peuvent même se transmettre sur plusieurs générations.

Dans des modèles animaux de TSA, un traitement par agmatine, antagoniste des récepteurs NMDA, a permis de corriger les comportements ASD-like, via la restauration de l'activation de la voie ERK1/2 (Kim, 2017).

Compte tenu de ces données, les autorités sanitaires américaines (FDA) et européennes (EMA) ont restreint l'usage du VPA, notamment chez les femmes en âge de procréer (Tomson, 2015 ; Sgobio, 2010). Ces restrictions s'appuient sur des preuves solides de l'impact du VPA sur le développement cognitif et le risque de TSA.

9. Efficacité clinique de l'acide valproïque (VPA) dans l'épilepsie

L'acide valproïque (VPA) est un antiépileptique polyvalent reconnu pour son large spectre d'efficacité, couvrant les crises généralisées et focales, et efficace dans divers syndromes épileptiques, en particulier chez l'enfant (Glauser et al., 2013 ; Guerrini, 2006). Depuis les années 1960, de nombreuses études cliniques ont confirmé sa capacité à réduire la fréquence des crises.

Crises d'absence :

Le VPA est particulièrement efficace contre les absences typiques et atypiques (Maheshwari & Jeavons, 1975 ; Villarreal et al., 1978).

L'étude de Glauser et al. (2013) recommande le VPA ou l'éthosuximide (ESM) en première intention (niveau A), tandis que la lamotrigine (LTG) est réservée à des cas particuliers (niveau C). Le lévétiracétam (LEV) n'est pas recommandé (Glauser et al., 2013 ; Hwang et al., 2012).

Crises généralisées tonico-cloniques (PGTC) :

Le VPA est efficace, avec des résultats solides depuis les années 1980 (Turnbull et al., 1982 ; Callaghan et al., 1985).

L'essai SANAD (Marson et al., 2007) confirme sa supériorité sur la LTG et le topiramate (TPM) dans l'épilepsie généralisée idiopathique.

Crises focales :

Comparé à la carbamazépine (CBZ), le VPA montre une efficacité similaire, mais avec un léger désavantage pour les crises partielles complexes (Mattson et al., 1992).

Il reste cependant une option de première ligne dans les épilepsies focales réfractaires (Beydoun et al., 1997).

État de mal épileptique (SE) :

L'utilisation intraveineuse du VPA est utile, notamment chez l'enfant, avec moins d'effets secondaires cardiovasculaires et respiratoires que les benzodiazépines ou le phénobarbital (Guerrini, 2006). Néanmoins, le manque d'essais randomisés solides empêche des recommandations définitives.

Épilepsies rares et syndromes sévères :**Le VPA est efficace dans plusieurs syndromes, dont :**

Lennox-Gastaut, West, Dravet, Crises myocloniques/astatiques et Crises photosensibles (Guerrini & Genton, 2004 ; Covanis et al., 2004).

Dans les cas de photosensibilité sévère, le VPA est souvent le traitement de référence, avec jusqu'à 85 % de succès.

Effets paradoxaux :

Rarement, des aggravations des crises sous VPA ont été observées, sans mécanisme clair identifié (Belcastro et al., 2013).

10. Efficacité clinique du VPA en oncologie

L'acide valproïque (VPA) suscite un intérêt croissant en tant qu'adjuvant dans le traitement des cancers, avec des effets démontrés dans plus de 20 types de tumeurs, dont les cancers du sein, du poumon, du côlon et le mélanome (Chen, 2017).

Le VPA agit selon plusieurs mécanismes :

Modulation de gènes de chimiorésistance (ABCA1, ABCA3, ABCA7), augmentant la sensibilité des cellules au cisplatine dans les cancers du poumon (Chen, 2017).

Inhibition des HDAC, jouant un rôle majeur en épigénétique tumorale, renforçant l'efficacité de chimiothérapies, notamment dans le cancer du sein (Damaskos, 2017).

Des effets similaires ont été observés dans le carcinome épidermoïde (Caponigro, 2016).

Synergie avec la radiothérapie :

Le VPA augmente la sensibilité des cellules tumorales à la radiothérapie, notamment dans le glioblastome (Thotala, 2015).

Il protège les neurones hippocampiques contre l'apoptose induite par l'irradiation, réduisant les troubles cognitifs post-traitement (Thotala, 2015).

Résultats cliniques :

Les données cliniques restent mitigées. Une analyse groupée de quatre essais chez des patients atteints de glioblastome n'a montré aucun bénéfice clinique significatif de l'ajout du VPA au protocole standard (Happold, 2016).

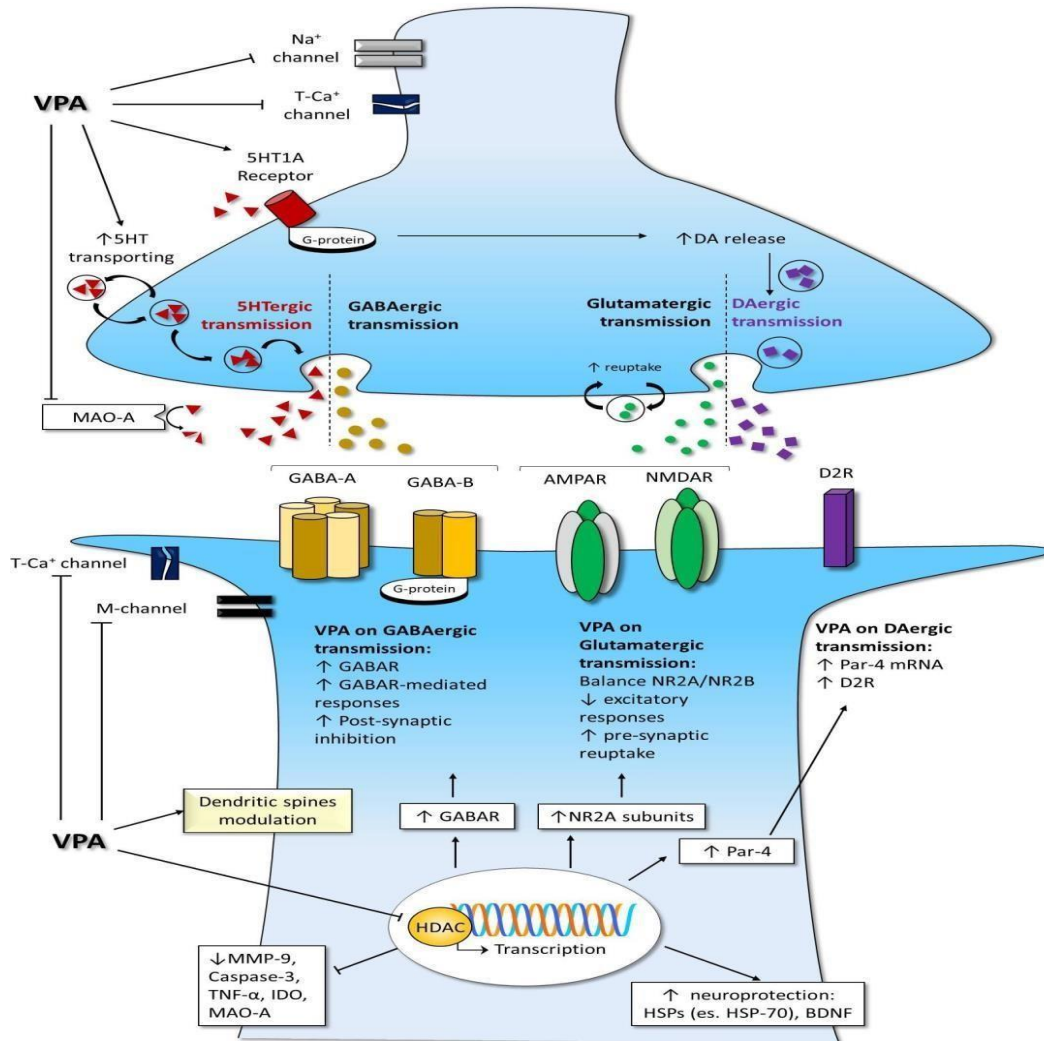
10.MÉCANISME D'ACTION DE L'AVP

Figure3 : Effets du valproate sur la fente synaptique et les voies intracellulaires.

Légende: AMPAR: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid –AMPA- receptor; BDNF: brain derived neurotrophic factor; DA: dopamine; D2R: dopamine D2 receptor; GABA: gaba-amino-butirric acid; GABAR: GABA receptors; GABA-A: GABA receptor type A; GABA-B: GABA receptor type B; HSPs: heat shock proteins; HSP-70: heat shock protein 70; K⁺ : potassium; IDO: indoleamine 2,3 dioxygenase; MAO-A: mono-amines oxidase type A; M-channel: lowthreshold noninactivating voltage-gated potassium current; MMP-9: metalloproteinases-9; Na⁺ channel: sodium channel; NMDAR: N-metyl-D-aspartate-NMDA- receptor; NR2A: 2A subunit of NMDAR; NR2B: 2B subunit of NMDAR; Par-4: prostate apoptosis response-4; T-Ca + channel: low-threshold T-calcium channel; TNF- α : tumor necrosis factor α ; VPA: valproate; 5HT: serotonin.

La partie pré-synaptique : Action sur les canaux ioniques et les transporteurs et récepteurs synaptiques fente synaptique : modulation des transmissions GABAergiques, glutamatergiques et dopaminergiques via les récepteurs spécifiques, partie post-synaptique : effet sur la transcription, la plasticité neuronale et la neuroprotection, la modulation des canaux ioniques : l'acide valproïque inhibe les canaux sodium (Na^+) et calcium (T-Ca^{2+}) il réduit l'excitabilité neuronale. Transmission serotoninergique : l'acide valproïque agit sur les transporteurs de sérotonine (5-HT) et $\text{R}(5\text{HT1A})$, Avp inhibe la recapture de sérotonine, en augmentant sa disponibilité dans la synapse. il inhibe aussi la mono-amine tout en réduisant la dégradation de sérotonine. c) Transmission GABA :

l'acide valproïque augmente la transmission GABAergique, en modulant les récepteurs GABA-A et GABA-B. Il favorise l'inhibition post-synaptique. d) Transmission glutamatergique l'acide valproïque module les récepteurs AMPA et NMDA en réduisant l'excitabilité de se lier au glutamate. il agit sur les sous unités NR2A et NR2B e) Transmission dopaminergique : influence la libération de dopamine et l'expression des récepteurs D2. f) Effets sur les transcriptions et la plasticité :

-AVP inhibe l'histone désacétyleuse (HDAC), en modifiant l'expression génique et il favorise la neuroprotection .

-Il module la structure des épines dendritiques et la composition des sous unités des récepteurs GABA-A. L'augmentation de la transmission GABAergique s'accompagne d'une modulation d'autres

systèmes aminergiques. Les canaux ioniques excitateurs, tels que les canaux calciques et sodiques, sont modulés négativement, tandis que les courants potassiques sont renforcés. Par ailleurs, des mécanismes épigénétiques influencent l'expression des récepteurs et les voies de neuroprotection.

11. Effets épigénétiques l'acide valproïque (VPA)**a. Inhibition des histones désacétylases (HDAC)**

Le VPA agit à des concentrations thérapeutiques comme un inhibiteur des HDAC, modifiant la compaction de la chromatine et régulant l'expression génique. Cette inhibition est à l'origine

de nombreux effets biologiques, y compris des effets secondaires tels que la tératogénicité, mais elle contribue également aux effets thérapeutiques dans certaines pathologies comme le cancer (Anses et al., 2018).

b. Modulation de l'expression génique

Grâce à cette action épigénétique, le VPA modifie la transcription de gènes impliqués dans la plasticité synaptique, la neuroprotection et la neurogenèse. Il régule plusieurs facteurs de transcription tels que AP-1, CREB et NF- κ B, induisant une modulation globale de l'activité cellulaire.

c. Expression des facteurs neurotrophiques

Le VPA augmente l'expression de BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) et de GDNF (Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor), deux protéines clés dans la survie neuronale, la plasticité cérébrale et la récupération post-lésionnelle.

d. Répression des gènes pro-apoptotiques et inflammatoires

Le traitement par VPA supprime l'expression de nombreux gènes pro-inflammatoires et pro-apoptotiques, contribuant à ses effets neuroprotecteurs.

e. Déméthylation de gènes spécifiques

Le VPA diminue la méthylation du gène SCN3A, un canal sodique voltage-dépendant particulièrement impliqué dans l'épilepsie. Cette régulation pourrait contribuer à la réduction

de l'hyperexcitabilité neuronale.

f. Effets prolongés après arrêt du traitement

Les effets épigénétiques induits par le VPA peuvent persister au-delà de la période de traitement, prolongeant ainsi ses effets thérapeutiques dans l'épilepsie et influençant la dynamique de l'épileptogenèse.

L'augmentation de la transmission GABAergique s'accompagne d'une modulation d'autres systèmes aminergiques. Les canaux ioniques excitateurs, tels que les canaux calciques et sodiques, sont modulés négativement, tandis que les courants potassiques sont renforcés. Par ailleurs, des mécanismes épigénétiques influencent l'expression des récepteurs et les voies de neuroprotection.

.

12. PHARMACOCINETIQUE DE L'AVP

L'acide valproïque (VPA) possède une biodisponibilité orale élevée, estimée entre 96 % et 100 %, quelle que soit la forme galénique : comprimés, gélules, solutions buvables ou injectables (Peterson & Naunton, 2005). Son absorption gastro-intestinale est rapide et quasi complète, avec un pic plasmatique atteint en 1 à 2 heures pour les formes standards, et entre 3 à 8 heures pour les formes à libération prolongée (Fischer et al., 2019). Toutefois, la prise alimentaire retarde l'absorption sans en diminuer l'intensité, ce qui explique des variations d'absorption selon le moment de la journée.

Une fois absorbé, le VPA se lie fortement aux protéines plasmatiques, avec un taux de liaison compris entre 80 % et 95 % (Klotz et al., 2020). Cette liaison est concentration-dépendante : elle diminue à forte concentration ($>600 \mu\text{mol/L}$) ou dans certaines situations cliniques comme l'hypoalbuminémie, la grossesse ou les pathologies hépatiques et rénales.

La fraction libre du médicament augmente alors, ce qui peut favoriser la toxicité

(Mohammed Abdessadek et al., 2014).

Le volume de distribution du VPA est relativement faible, entre 8 et 9 litres (Klotz et al., 2020), ce qui reflète une distribution modérée dans les tissus. Sa demi-vie plasmatique varie selon les conditions : elle est en général de 8 à 18 heures, mais peut chuter à 5–12 heures en cas de co-administration avec des inducteurs enzymatiques comme la carbamazépine ou la phénytoïne (Perucca, 2002).

Le métabolisme du VPA est principalement hépatique, via deux voies majeures : la glucuronidation (50 %) et la β -oxydation mitochondriale (40 %). Une minorité (moins de 10 %) est métabolisée par les cytochromes P450, générant parfois des métabolites hépatotoxiques, notamment le 4-ène-VPA (Tan et al., 2017). En revanche, le métabolite glucuronidé est non toxique et excrété dans les urines.

L'élimination du VPA suit une cinétique d'ordre 1, avec une excrétion urinaire prédominante sous forme de métabolites conjugués, notamment liés à la carnitine. Seuls 1 à 3 % de la dose administrée sont excrétés sous forme inchangée (Mohammed Abdessadek et al., 2014).

13. PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES ET TOXICITE DE L'ACIDE VALPROÏQUE

L'acide valproïque (VPA) est généralement bien toléré, avec peu d'effets indésirables (EI) centraux comparé à d'autres antiépileptiques. Cependant, son utilisation peut être limitée par des EI touchant divers organes.

a. Effets généraux et neurologiques

L'acide valproïque (VPA) est globalement bien toléré sur le plan neurologique, ce qui représente un avantage par rapport à d'autres antiépileptiques. Toutefois, plusieurs effets indésirables peuvent survenir. Parmi les plus fréquents figurent la somnolence, la léthargie, les tremblements, les céphalées, la confusion, les troubles de l'attention, de la mémoire, l'ataxie, et parfois des mouvements oculaires involontaires. Des troubles extrapyramidaux tels que la rigidité et les tremblements peuvent également être observés, notamment à fortes doses ou en association avec d'autres psychotropes (Aronoff et al., 2016 ; Mouthon, 2009).

b. Troubles gastro-intestinaux

Les troubles digestifs sont fréquents, surtout au début du traitement. Ils se manifestent par des nausées, vomissements, douleurs épigastriques ou abdominales, et diarrhée. Dans certains cas, une pancréatite aiguë, rare mais grave, peut être révélée par ces symptômes (Mohammed Abdessadek et al., 2014 ; Djefal & Benyahia, 2019).

c. Hépatotoxicité et encéphalopathie

L'hépatotoxicité est un effet indésirable grave, mais rare (moins de 1 %). Elle survient principalement chez les enfants de moins de deux ans, notamment en cas de polythérapie ou de pathologies métaboliques sous-jacentes. Le VPA est contre-indiqué en cas de suspicion de maladie mitochondriale. Il peut également induire une encéphalopathie hyperammonémique, potentiellement fatale, qui nécessite une évaluation préalable du cycle de l'urée (Mohammed Abdessadek et al., 2014 ; Djeflal & Benyahia, 2019).

d. Toxicité hématologique

Le VPA peut provoquer des anomalies hématologiques telles que la thrombopénie, l'anémie, la leucopénie, et un allongement du temps de saignement. Dans de rares cas, il peut entraîner une aplasie médullaire ou une défaillance de la moelle osseuse, nécessitant une surveillance hématologique régulière (Baktır, 2018).

e. Réactions cutanées

Des réactions d'hypersensibilité cutanée allant de simples éruptions à des formes graves comme le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique ont été rapportées. Bien que rares, ces réactions imposent l'arrêt immédiat du traitement (Yılmaz & Yılmaz, 2024).

f. Prise de poids et syndrome métabolique

La prise de poids est fréquente, en particulier chez les femmes. Elle est liée à un effet orexigène, à une résistance à l'insuline et à une obésité viscérale. Des altérations du métabolisme des adipokines, des dérèglements hypothalamiques et des mécanismes épigénétiques pourraient expliquer ces effets. À long terme, cela peut favoriser le développement d'un syndrome métabolique (Aronoff et al., 2016).

g. Troubles endocriniens et de la reproduction

Le VPA est responsable de troubles endocriniens comme l'aménorrhée, les irrégularités menstruelles, l'hyperandrogénie et le syndrome des ovaires polykystiques. Chez l'homme, des cas de troubles de la fertilité réversibles ont également été signalés. L'alopécie (perte de cheveux) est un autre effet fréquemment observé (Mohammed Abdessadek et al., 2014).

h. Risques pendant la grossesse

Le VPA est formellement contre-indiqué chez la femme enceinte en raison de ses effets tératogènes. Il traverse la barrière placentaire et est associé à un risque accru de malformations congénitales telles que le spina bifida, la fente palatine et l'hypospadias. Ce risque est dose-dépendant et peut être multiplié par deux à sept selon la dose. Les recommandations actuelles suggèrent d'éviter l'utilisation du VPA pendant la grossesse et de privilégier d'autres antiépileptiques comme la lamotrigine ou le lévétiracétam, en

monothérapie à faible dose (Mohammed Abdessadek et al., 2014 ; Djeflal & Benyahia, 2019).

14. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'acide valproïque (VPA) présente de nombreuses interactions médicamenteuses, en raison de son métabolisme hépatique complexe et de sa forte liaison aux protéines plasmatiques. Ces interactions peuvent modifier ses concentrations plasmatiques, altérer son efficacité thérapeutique ou augmenter le risque d'effets indésirables.

Interaction avec la méfloquine

L'association avec la méfloquine est formellement contre-indiquée. Cette molécule possède des propriétés inductrices enzymatiques qui accélèrent le métabolisme hépatique du VPA, réduisant ainsi ses concentrations plasmatiques et son efficacité antiépileptique. De plus, la méfloquine est connue pour son potentiel pro-convulsivant. Le valproate inhibant en retour le métabolisme de la méfloquine, cette interaction peut conduire à une augmentation du risque de convulsions (Smith & Brown, 2018).

Interactions avec d'autres antiépileptiques inducteurs enzymatiques

Les médicaments tels que la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et la primidone sont de puissants inducteurs enzymatiques. Leur co-administration avec le VPA entraîne une augmentation de son métabolisme hépatique, réduisant ses concentrations plasmatiques et donc son efficacité (Smith & Brown, 2018).

Interaction avec la lamotrigine

L'association VPA-lamotrigine est déconseillée en raison d'un risque accru de toxicité cutanée grave, notamment le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique. Le VPA inhibe le métabolisme hépatique de la lamotrigine, entraînant une augmentation de sa concentration sérique. En cas d'association nécessaire, une titration très progressive de la lamotrigine est indispensable, accompagnée d'une surveillance clinique étroite (Smith & Brown, 2018).

Interaction avec les carbapénèmes

Les antibiotiques de la famille des carbapénèmes (imipénème, méropénème, ertapénème, doripénème) provoquent une chute rapide et significative des concentrations sériques de valproate, parfois jusqu'à des niveaux indétectables, avec perte du contrôle des crises. Cette association est à éviter, sauf en cas de nécessité absolue avec une surveillance biologique étroite (Zhang & Lee, 2020).

Interaction avec les antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques comme l'imipramine peuvent abaisser le seuil épiléptogène,

augmentant ainsi le risque de crises chez les patients épileptiques. Par ailleurs, le VPA peut inhiber le métabolisme de certains de ces antidépresseurs (notamment l'amitriptyline), majorant leur concentration plasmatique et leurs effets indésirables (Patel & Kumar, 2017).

Interaction avec les contraceptifs hormonaux

Les œstrogènes présents dans certaines contraceptions hormonales peuvent induire les enzymes responsables de la glucuronidation du valproate, ce qui augmente son élimination et peut diminuer son efficacité. Il est donc recommandé de surveiller régulièrement les taux plasmatiques de VPA chez les patientes sous contraception œstroprogestative (Smith & Brown, 2018).

Interaction avec le millepertuis

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), plante médicinale utilisée comme antidépresseur naturel, est un inducteur enzymatique qui peut réduire significativement les concentrations plasmatiques du valproate, compromettant son efficacité thérapeutique et augmentant le risque de rechute épileptique. Son association avec le VPA est déconseillée (Zhang & Lee, 2020).

Interaction avec la clozapine

La co-administration de VPA et de clozapine peut augmenter le risque de neutropénie et de myocardite. Une surveillance hématologique et cardiaque est fortement recommandée durant le traitement (Zhang & Lee, 2020).

Interaction avec le felbamate

Le felbamate peut augmenter les concentrations plasmatiques de valproate, exposant le patient à un risque de surdosage. Cette interaction nécessite une surveillance clinique et biologique attentive.

Interaction avec le métamizole

Le métamizole, un antalgique non opioïde, peut abaisser les taux sériques de valproate, réduisant son efficacité anticonvulsivante. Une adaptation posologique peut être nécessaire (Smith & Brown, 2018).

Interaction avec le méthotrexate

Des cas ont rapporté une diminution significative des concentrations sériques de VPA lors de l'administration concomitante avec le méthotrexate, exposant à un risque accru de crises. Une surveillance régulière des taux plasmatiques est recommandée.

Interaction avec la zidovudine

Le VPA ralentit le métabolisme de la zidovudine, ce qui peut en potentialiser les effets indésirables, notamment d'ordre hématologique. Une surveillance est indispensable chez les patients co-traités (Mouthon, 2009).

Interaction avec le zonisamide

L'association du VPA avec le zonisamide peut augmenter le risque d'hyperammoniémie et d'encéphalopathie. Une surveillance clinique, biologique et neurologique est nécessaire, surtout chez les patients à risque (Mouthon, 2009).

15. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

La posologie du valproate doit être strictement individualisée en fonction de l'âge, du poids corporel, de la tolérance clinique et de la réponse thérapeutique observée. Bien que des schémas posologiques standards existent, ils doivent être adaptés progressivement afin d'éviter les effets indésirables, en particulier chez les populations sensibles comme les enfants et les personnes âgées. Le tableau ci-dessous résume les recommandations usuelles de dosage en fonction de la population.

Tableau 1: Recommandations posologiques du valproate selon la population

| Population | Posologie initiale | Posologie usuelle/optimale | Posologie maximale |
|----------------------|--|--|--------------------|
| Enfant | 10 à 15 mg/kg/jour, avec augmentation progressive de 5 à 10 mg/kg/semaine | 20 à 30 mg/kg/jour (jusqu'à 60 mg/kg/j si nécessaire) | 60 mg/kg/jour |
| Adulte | 10 à 15 mg/kg/jour, avec adaptation progressive | 20 à 30 mg/kg/jour (jusqu'à 60 mg/kg/j selon le besoin clinique) | 60 mg/kg/jour |
| Personne âgée | Débuter à faible dose, ajuster selon la tolérance et l'efficacité clinique | Posologie adaptée individuellement | — |

La posologie quotidienne est généralement répartie en **2 à 3 administrations**, de préférence **au moment des repas** afin de limiter l'irritation digestive. L'efficacité clinique du traitement est généralement obtenue dans une fourchette de **40 à 100 mg/L** (300 à 700 $\mu\text{mol/L}$), bien que des variations interindividuelles puissent exister (Tomson et al., 2016).

Mode d'administration

Le valproate peut être administré par voie orale ou par voie intraveineuse, en fonction du contexte clinique. La voie orale constitue la forme privilégiée dans le cadre du traitement de fond des affections chroniques telles que l'épilepsie ou les troubles bipolaires. En revanche, la voie intraveineuse est indiquée en situation d'urgence (par exemple en cas d'état de mal épileptique) ou lorsque l'administration orale est temporairement impossible (troubles de la

déglutition, vomissements, etc.).

Administration orale

L'administration per os doit idéalement se faire au cours des repas afin de limiter les effets secondaires gastro-intestinaux fréquemment associés au valproate. Les comprimés à libération prolongée ne doivent ni être écrasés ni mâchés, afin de ne pas compromettre le profil pharmacocinétique prévu. Chez l'enfant de moins de six ans, la forme comprimé est déconseillée ; il convient de privilégier des formes galéniques liquides plus adaptées à l'âge et à la capacité de déglutition (Gean et al., 1994).

Administration intraveineuse

La voie IV est utilisée soit en relais temporaire du traitement oral, soit dans des contextes aigus nécessitant un contrôle rapide des concentrations plasmatiques. Deux modalités d'administration sont possibles :

- Perfusion continue sur 24 heures à la posologie usuelle (20 à 30 mg/kg/j),
- Perfusion fractionnée : 4 perfusions d'une heure réparties sur la journée, à la même dose quotidienne.

Dans les cas où une concentration thérapeutique doit être atteinte rapidement (urgence neurologique), un bolus intraveineux de 15 mg/kg administré en 5 minutes peut être réalisé, suivi d'une perfusion continue à raison de 1 mg/kg/h, avec adaptation progressive selon la réponse clinique du patient (Tan et al., 2017).

16. SUIVI THERAPEUTIQUE DE L'ACIDE VALPROÏQUE (AVP)

Au cours des deux dernières décennies, le suivi thérapeutique des médicaments antiépileptiques (AEDs) a joué un rôle essentiel dans l'amélioration de la prise en charge de l'épilepsie, grâce à une compréhension accrue de leur pharmacocinétique (Forooghi pour et al., 2009). Parmi ces traitements, l'acide valproïque (AVP) se distingue par son large spectre d'activité et son efficacité dans le traitement des crises généralisées et partielles, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. Il est chimiquement apparenté aux acides gras libres et figure parmi les AEDs les plus utilisés (Forooghi pour et al., 2009). Sa capacité à contrôler divers types de crises avec une seule molécule explique son usage généralisé, en particulier en pédiatrie. En outre, il est aussi de plus en plus prescrit dans le traitement des troubles bipolaires, des troubles schizo-affectifs, de la douleur neuropathique, et à titre prophylactique contre la migraine.

Le suivi thérapeutique pharmacologique (TDM) de l'AVP est particulièrement recommandé lorsque l'efficacité du traitement est incertaine ou en cas de suspicion de toxicité. En effet, la

pharmacocinétique de l'AVP est non linéaire, principalement en raison de sa liaison saturable aux protéines plasmatiques, ce qui entraîne d'importantes variations interindividuelles dans la relation dose-concentration (Patsalos, Spencer & Berry, 2018). Cette particularité rend sa clairance dose-dépendante, contrairement aux médicaments à cinétique linéaire (Forooghpour et al., 2009).

La plage de référence généralement admise pour la concentration plasmatique totale de l'AVP est comprise entre 50 et 100 mg/L. Toutefois, certains auteurs soulignent que la mesure de la fraction libre (non liée aux protéines) pourrait être plus pertinente en pratique clinique, en raison de la grande variabilité de cette liaison aux protéines (Patsalos, Spencer & Berry, 2018).

Les effets thérapeutiques de l'AVP sont étroitement liés à sa concentration sérique, laquelle dépend de plusieurs facteurs : l'âge, le poids corporel, la posologie, et la co-administration d'autres médicaments pouvant modifier son métabolisme (Forooghpour et al., 2009). Le dosage régulier de la concentration sérique permet d'ajuster individuellement la dose, d'éviter les effets indésirables médicamenteux (EIM), et d'optimiser l'efficacité du traitement. Ainsi, le TDM représente un outil précieux pour les cliniciens dans la prise de décisions thérapeutiques personnalisées (Forooghpour et al., 2009).

Matériel et Méthodes

Matériel et Méthodes

1. Contexte de l'étude

Le STP consiste en une mesure de la concentration plasmatique des médicaments afin de déterminer si une adaptation individuelle de la posologie est nécessaire.

L'objectif de cette étude est de mettre en évidence l'intérêt du STP de l'acide Valproïque dans le cadre de la prise en charge et la gestion de troubles neurologiques chez trois cas cliniques à différentes situations.

2. Description de l'étude

2.1. Type d'étude

Le présent travail s'inscrit dans le cadre d'une étude observationnelle, descriptive et rétrospective, menée à partir de cas cliniques réels issus de la pratique hospitalière.

Cette approche méthodologique permet de décrire et d'analyser la variabilité des concentrations plasmatiques d'acide valproïque, tout en intégrant les données cliniques, thérapeutiques et biologiques associées. Le choix de cette méthode repose sur l'objectif principal de ce mémoire : illustrer l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de l'acide valproïque, et comprendre les facteurs pouvant influencer l'interprétation des dosages réalisés par méthode immunoenzymatique.

2.2. Sélection des cas

Trois cas cliniques ont été sélectionnés de manière ciblée pour refléter différentes situations couramment rencontrées en pratique :

Cas n°1 : patient en situation de sous-dosage par mauvaise observance ou métabolisme accéléré ;

Cas n°2 : patient dont la concentration est dans l'intervalle thérapeutique, avec réponse clinique adéquate ;

Cas n°3 : patient en situation de surdosage, symptomatique ou non, avec exploration des causes possibles (interaction médicamenteuse, pathologie hépatique, erreur de posologie...).

2.3. Critères d'inclusion

Les cas cliniques sélectionnés dans cette étude ont été inclus selon les critères suivants :

- Patients traités par acide valproïque (Dépakine® ou spécialités génériques), en monothérapie ou polythérapie ;
- Disponibilité d'au moins un dosage plasmatique total de l'acide valproïque réalisé par méthode immunoenzymatique ;

- Dossier médical comportant les informations cliniques nécessaires à l'interprétation du STP : posologie prescrite, antécédents médicaux pertinents, traitements associés, contexte clinique, horaires de prise et de prélèvement ;
- Prélèvement réalisé à l'état d'équilibre pharmacocinétique (au moins 3 jours après l'instauration ou la modification du traitement), idéalement en concentration résiduelle (C_{min}).
- Ces critères visaient à assurer la qualité et la pertinence des données recueillies, afin de permettre une analyse approfondie de la relation entre dose, concentration et réponse clinique, dans un contexte de routine hospitalière.

2.4. Lieu d'étude

La présente étude a inclus trois patients chez lesquels des prélèvements sanguins ont été effectués dans le cadre de la phase pré-analytique, réalisée dans les établissements suivants :

- Établissement Public Hospitalier (EPH) de Médéa, service de pédiatrie :
 - Nouveau-né de sexe masculin, âgé de 40 jours, hospitalisé pour prise en charge neurologique.
- Établissement Hospitalier Spécialisé (EHS) de Benaknoun, service de neurologie :
 - Jeune homme de 20 ans, suivi pour épilepsie associée à un trouble du spectre autistique.
 - Fillette de 9 ans et demi, suivie pour épilepsie.

La sélection des patients, l'analyse de leurs dossiers médicaux, ainsi que la phase analytique (dosage des concentrations sériques de l'acide valproïque) ont été réalisées au niveau du Centre National de Toxicologie Médicamenteuse et d'Addictologie, unité de Biotoxicologie, situé à Dely Brahim, Alger (Algérie).

2.5. Données cliniques et thérapeutiques

Les informations ci-dessous résument les principales caractéristiques cliniques et les traitements suivis par les patients.

Tableau 2: Données cliniques et thérapeutiques des patients inclus dans l'étude.

| Patient | Âge | Sexe | Traitement à base de valproate | Co-médications |
|---------|---------------|------|--------------------------------|---|
| n°1 | 20 ans | H | Depakine 1000 mg x2/j | Lamotrigine, Noogran, Risperdal |
| n°2 | 9 ans et demi | F | Dépakine 500 mg x2/j | Lévétiracétam, Rispéridone, Nozinan |
| n°3 | 40 jours | H | Non précisé | Non précisé |

3. Méthodologie

3.1. Phase pré-analytique

3.1.1. Recueil des informations

Les données de notre étude ont été représentées dans les fiches de renseignements (voir annexes) établies pour chacun des patients à base des informations recueillies à partir de leurs dossiers disponibles au niveau de l'Établissement Public Hospitalier (EPH) de Médéa, service de pédiatrie et l'Établissement Hospitalier Spécialisé (EHS) de Benaknoun, service de neurologie.

Les résultats du dosage plasmatique de l'Acide valproïque sont joints à leurs fiches de renseignements.

3.1.2. Fiche de renseignements des patients (Voir annexe)

Les fiches de renseignements contiennent les informations nécessaires à l'interprétation des résultats, relatives à l'état civil des patients, à leurs antécédents médicaux, aux pathologies associées, aux traitements prescrits, ainsi qu'aux conditions du prélèvement et aux résultats biologiques.

3.1.3. Prélèvements

Dans le cadre de cette étude, trois prélèvements sanguins ont été effectués chez des patients hospitalisés dans différents établissements de santé.

Le premier prélèvement a été réalisé chez un patient hospitalisé au service de neurologie de l'hôpital FMS Ben Aknoun, le **14 mai 2025 à 09h30**. L'échantillon recueilli était du **plasma**.

Le deuxième prélèvement a été effectué au service de neurologie de l'hôpital EHS Ben Aknoun, le **08 mai 2023 à 07h00**. L'échantillon recueilli était du **plasma**.

Le troisième prélèvement a concerné un patient pris en charge au service de pédiatrie de l'EPH de Médéa. Il a été réalisé le **12 mars 2025 à 13h30**. L'échantillon recueilli était du Sang total.

4. Phase analytique

Cette phase correspond au dosage du valproate sérique chez des patients traités par acide valproïque, réalisé par immunoanalyse à l'aide de l'automate Dimension Vista.



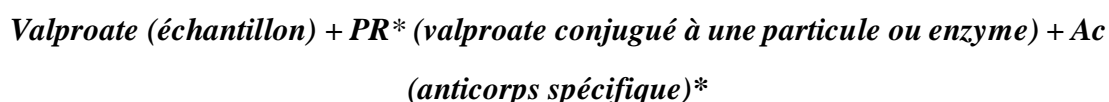
Figure 3: Automate Dimension EXL 200 (SIEMENS).

4.1. Principe de dosage

La méthode VALP est un test diagnostique *in vitro* permettant la mesure quantitative du valproate (acide valproïque) dans le sérum ou le plasma humain. Elle repose sur une immuno-analyse homogène par inhibition compétitive, réalisée automatiquement par le système Dimension® (Siemens).

Dans cette technique, le valproate contenu dans l'échantillon entre en compétition avec un conjugué valproate-particule (ou valproate-enzyme, PR*) pour se fixer à un anticorps monoclonal spécifique anti-valproate (Ac). Plus la concentration de valproate libre dans l'échantillon est élevée, plus elle inhibe la fixation du conjugué, diminuant ainsi la formation du complexe PR*-Ac.

Cette inhibition réduit l'agrégation des particules, phénomène mesuré par turbidimétrie bichromatique à 340 nm et 700 nm. L'intensité du signal optique obtenu est donc inversement proportionnelle à la concentration de valproate dans l'échantillon. Le système mesure automatiquement cette absorbance et détermine la concentration de valproate en s'appuyant sur une courbe d'étalonnage préétablie.



- **PR*** : conjugué d'acide valproïque (lié à une particule ou une enzyme).
- **Ac** : anticorps monoclonal spécifique de l'acide valproïque.
- Le **valproate libre** en compétition avec **PR*** pour la fixation à **Ac**.
- Plus il y a de **valproate libre**, moins il y a de complexes $[\text{PR-Ac}]^*$ formés.

- Le signal (turbidité ou absorbance à 340 nm) est donc **inversement proportionnel** à la concentration de valproate.

4.2. Mode opératoire

Le dosage du valproate est réalisé automatiquement par le système Dimension Vista® selon une méthode cinétique turbidimétrique compétitive. Le système gère de manière autonome les étapes suivantes :

1. **Aspiration de l'échantillon** (3,25 µL de sérum ou de plasma hépariné).
2. **Ajout du réactif à particules (25,0 µL)** contenant le conjugué valproate lié à des particules.
3. **Ajout de l'anticorps monoclonal (25,0 µL)** spécifique du valproate.
4. **Ajout du tampon de réaction (50,1 µL)**.
5. **Incubation** à 37 °C pendant 7,2 minutes.
6. **Lecture optique** aux longueurs d'onde de 340 nm et 700 nm pour mesurer l'absorbance liée à la turbidité de l'immunocomplexe.

Le signal est inversement proportionnel à la concentration de valproate libre dans l'échantillon (principe compétitif). Le système compare la réponse de l'échantillon à une courbe d'étalonnage préalablement générée.

4.3. Calcul des résultats

L'analyseur établit une **courbe d'étalonnage** à partir de calibrateurs (réf. KC420), couvrant une gamme de concentration typique de 3,0 à 150,0 µg/mL.

La **concentration de valproate** dans chaque échantillon est automatiquement calculée par le logiciel de l'instrument selon l'équation de la courbe.

En cas de concentration hors gamme, le système peut recommander une dilution manuelle ou automatique de l'échantillon.

4.4. Valeurs de référence

Les concentrations sériques thérapeutiques de l'acide valproïque présentent une variabilité interindividuelle importante. Bien qu'un intervalle de **50 à 100 µg/mL** (soit **346 à 693 µmol/L**) soit généralement considéré comme efficace pour la majorité des patients atteints d'épilepsie, certains peuvent nécessiter des concentrations en dehors de cette plage pour une réponse clinique optimale. Il appartient au clinicien d'ajuster la posologie en fonction du profil pharmacologique et clinique de chaque patient.

Le tableau ci-dessous présente les intervalles thérapeutiques recommandés selon l'indication clinique, permettant d'optimiser l'efficacité du traitement tout en limitant les risques d'effets indésirables :

Tableau 3: Intervalles thérapeutiques sériques de l'acide valproïque selon l'indication clinique

| Indication clinique | Intervalle thérapeutique |
|---------------------|-----------------------------------|
| Épilepsie | 50 – 100 µg/mL (346 – 693 µmol/L) |
| Troubles bipolaires | 50 – 125 µg/mL (346 – 866 µmol/L) |

L'interprétation des concentrations plasmatiques d'acide valproïque permet d'évaluer l'efficacité thérapeutique et le risque de toxicité. Le tableau ci-dessous résume les seuils usuels utilisés en pratique clinique :

Tableau 4: Interprétation des concentrations plasmatiques en acide valproïque

| Inefficacité | Intervalle thérapeutique | Surdosage | Toxicité |
|--------------|--------------------------|------------|-------------|
| < 50 µg/mL | 50 – 100 µg/mL | >100 µg/mL | > 150 µg/mL |

Résultats et Discussion

Résultats et discussion

1. Dosage sérique de l'acide valproïque (AVP)

1.1. Le motif de demande de dosage sérique de l'acide valproïque (AVP)

Les patients pour lesquels le dosage sérique de l'AVP a été effectué ont présenté un seul motif de STP qui est l'ajustement thérapeutique

1.2. Résultats de dosage de l'acide valproïque (AVP)

Dans le cadre de cette étude, des dosages sériques d'acide valproïque ont été réalisés chez trois patients recevant un traitement à base de valproate de sodium. L'objectif était d'évaluer la concentration plasmatique du médicament et de la comparer aux valeurs thérapeutiques de référence, afin d'identifier d'éventuelles situations de sous-dosage, de dosage optimal ou de surdosage. Le tableau suivant présente les résultats obtenus, accompagnés des traitements associés pour chaque patient.

Selon les normes du laboratoire de toxicologie du CNT, les intervalles thérapeutiques des concentrations sériques de l'Acide valproïque, ainsi que les valeurs de sous-dosage, surdosage et toxicité correspondantes sont comme suit :

-Intervalle thérapeutique : [50-100µg/ml].

-Sous-dosage : <50µg/ml

-Surdosage : [100-150µg/ml]

-Toxicité : >150µg/ml

Tableau 5: Résultats du dosage sérique de l'Acide valproïque

| Patient | Traitement à base de valproate | Autres traitements associés | Résultat du dosage (µg/mL) |
|---------|--|---|----------------------------|
| 01 | Dépakine (valproate) : 1000 mg × 2/j Lamotrigine (Lamictal) : ½ cp × 2/j | Noogran, Risperdal | 20.0 |
| 02 | Dépakine : 500 mg × 2/j Durée : 4 ans Dernière prise : 07/05/2023 à 18h00 | Lévétiracétam : 400 mg × 2/j (2 ans) Rispéridone : 0.5 mg/j (1 an) Nozinan : 1 mg/j (2 ans) | 66.3 |
| 03 | — (patient de 40 jours, traitement non détaillé) | — | > 225 |

L'analyse des concentrations sériques mesurées permet d'apprécier l'adéquation du traitement par valproate, d'identifier d'éventuelles inefficacités thérapeutiques ou situations de surdosage, et de guider l'ajustement clinique si nécessaire.

1. Cas de sous-dosage

Chez le premier patient, la concentration plasmatique d'acide valproïque était inférieure à 50 µg/mL, soit en dessous de la plage thérapeutique recommandée (50–100 µg/mL pour les traitements de l'épilepsie selon les recommandations de la SFPT et de l'ANSM). Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce sous-dosage.

D'une part, une mauvaise observance médicamenteuse est fréquente dans les pathologies chroniques comme l'épilepsie, surtout en cas d'absence de crises récentes. D'autre part, des interactions médicamenteuses peuvent induire une augmentation du métabolisme hépatique de l'acide valproïque, notamment avec des inducteurs enzymatiques (ex. : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital), entraînant une diminution de la concentration plasmatique. Il faut également considérer le rôle de l'âge et du poids corporel, car les patients jeunes ou obèses peuvent présenter un volume de distribution plus important, réduisant la concentration sérique à dose équivalente.

Ces éléments sont cohérents avec les données de la littérature : une étude multicentrique menée par Perucca et al. (2018) souligne que l'observance et les interactions médicamenteuses sont les deux premières causes de concentrations subthérapeutiques d'acide valproïque. Le STP, ici, a donc permis d'identifier une situation potentiellement à risque de perte d'efficacité thérapeutique.

2. Cas dans l'intervalle thérapeutique

Le second patient présentait une concentration de valproate située dans l'intervalle thérapeutique, avec une bonne efficacité clinique et une tolérance satisfaisante. Ce cas illustre bien l'objectif du STP : vérifier que la concentration plasmatique est compatible avec une efficacité optimale et une absence de toxicité.

Cependant, il est important de rappeler que le seuil thérapeutique n'est qu'indicatif, et que la concentration efficace peut varier d'un individu à l'autre, en fonction de la sensibilité personnelle au médicament. Par ailleurs, la littérature récente insiste sur la nécessité de corréler les résultats du dosage avec l'état clinique du patient, car certains patients peuvent être bien contrôlés à des concentrations légèrement inférieures à 50 µg/mL, notamment dans les troubles bipolaires.

Selon les recommandations de l'International League Against Epilepsy (ILAE), un patient stable avec une concentration constante même en dehors de la plage peut ne pas nécessiter de

modification thérapeutique. Ce cas montre donc la pertinence du STP non seulement comme outil de détection d'anomalies, mais aussi comme instrument de confirmation de la stabilité thérapeutique.

3. Cas de surdosage

Le troisième patient avait une concentration supérieure à 100 µg/mL, soit un surdosage modéré à sévère selon les critères usuels. Ce surdosage peut avoir plusieurs causes. Tout d'abord, une atteinte hépatique ou une insuffisance rénale peut réduire l'élimination de l'acide valproïque, particulièrement chez les sujets âgés ou polymédiqués. Une interaction médicamenteuse avec de l'aspirine ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), qui peuvent déplacer le valproate de ses sites de liaison aux protéines plasmatiques, est également possible, augmentant la fraction libre active. De plus, un ajustement posologique inadéquat, une erreur de prescription ou une automédication peuvent être à l'origine d'une dose excessive. Les signes cliniques de surdosage (troubles digestifs, somnolence, voire coma dans les cas graves) doivent être évalués, et la concentration libre (non liée) peut être plus pertinente que la concentration totale. D'après une revue publiée par Bialer & Perucca (2020), la variabilité interindividuelle en matière de liaison protéique du valproate est un facteur critique dans les cas de surdosage. En effet, deux patients ayant des concentrations totales similaires peuvent avoir des effets cliniques très différents si la fraction libre varie.

Ces trois cas illustrent l'intérêt majeur du dosage sérique de l'acide valproïque dans le suivi personnalisé des patients. Malgré des posologies parfois similaires, les concentrations obtenues sont très différentes, traduisant la forte variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique du valproate. Ce constat souligne la nécessité d'un STP régulier, en particulier en cas de comédication, d'âge extrême, ou de doute sur l'efficacité ou la tolérance du traitement. Le STP permet ainsi non seulement d'identifier les anomalies, mais également de confirmer la stabilité thérapeutique, comme observé chez le deuxième patient.

Il convient toutefois de souligner certaines limites. Le faible nombre de patients inclus limite la généralisation des résultats. Par ailleurs, la fraction libre n'a pas été dosée, alors qu'elle aurait pu affiner l'interprétation, notamment chez le nourrisson ou en cas de surdosage. Enfin, l'absence de dosage répété dans le temps ne permet pas d'apprécier la stabilité pharmacocinétique des patients suivis.

La mesure de la concentration totale est utile en pratique courante, mais elle peut être trompeuse en cas d'hypoalbuminémie, de polythérapie ou de pathologies hépatiques. Dans

Résultats et discussion

ces situations, la concentration libre pharmacologiquement active peut être augmentée sans élévation apparente de la concentration totale. Ainsi, chez les patients à risque (nourrissons, personnes âgées, cirrhotiques), le dosage spécifique de la fraction libre est recommandé pour une évaluation plus précise du risque de toxicité.

À l'avenir, le recours à des logiciels de modélisation permettant d'estimer la dose optimale pour chaque patient à partir de quelques dosages ou l'utilisation de la pharmacogénétique (par exemple, les variations génétiques des enzymes qui métabolisent le valproate) pourraient permettre une individualisation encore plus fine du traitement. Ces approches, combinées au STP classique, contribueraient à améliorer la sécurité et l'efficacité des traitements chez les patients à risque.

elles et centrée sur la sécurité du patient.

Conclusion

Conclusion

Conclusion Générale

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de l'acide valproïque représente un outil essentiel dans la gestion personnalisée des patients atteints de pathologies neurologiques, en particulier l'épilepsie. Grâce à l'analyse des concentrations sériques, il permet d'optimiser l'efficacité thérapeutique, de limiter les risques de toxicité et de détecter d'éventuelles interactions médicamenteuses ou situations à risque.

L'étude que nous avons menée, à travers l'analyse de trois cas cliniques, a mis en évidence la variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques malgré des posologies similaires. Elle a souligné l'importance de plusieurs paramètres : âge, co-médication, moment du prélèvement, et fonction hépatique dans l'interprétation des résultats. Ces facteurs influencent la pharmacocinétique du valproate, justifiant une surveillance individualisée.

Par ailleurs, cette étude a insisté sur la nécessité de considérer la fraction libre du valproate, seule biologiquement active, en particulier dans les situations cliniques où la liaison aux protéines plasmatiques est altérée. La mesure exclusive de la concentration totale pourrait ainsi conduire à une sous-estimation du risque toxique.

En somme, notre travail confirme l'utilité du STP dans l'adaptation posologique et la sécurisation du traitement par valproate, tout en renforçant le rôle de l'analyse biologique dans la décision thérapeutique.

À la lumière des résultats obtenus, plusieurs perspectives de recherche et d'amélioration peuvent être envisagées. Tout d'abord, il serait pertinent d'intégrer systématiquement le dosage de la fraction libre de l'acide valproïque dans les situations cliniques à risque de déséquilibre pharmacocinétique, notamment en cas d'hypoalbuminémie, d'insuffisance hépatique ou de polymédication. Cette approche permettrait d'affiner l'interprétation des dosages et de prévenir les effets toxiques non anticipés.

Par ailleurs, le développement de protocoles de suivi thérapeutique pharmacologique (STP) individualisés constitue une voie prometteuse. Ces protocoles devraient prendre en compte non seulement les concentrations sériques mesurées, mais également l'état clinique global du patient, son profil génétique, ainsi que les comorbidités éventuelles. Une telle personnalisation renforcerait l'efficacité et la sécurité du traitement.

L'élargissement du champ d'étude à des populations plus diverses représente également un enjeu majeur. L'inclusion de patients pédiatriques, de sujets âgés et de femmes enceintes traitées par valproate permettrait de mieux cerner les particularités pharmacocinétiques et cliniques de ces groupes souvent à risque.

Conclusion

En outre, la mise en place d'outils d'aide à la décision clinique, intégrant par exemple l'intelligence artificielle ou des modèles simplifiés d'analyse bayésienne, faciliterait l'interprétation en temps réel des dosages et optimiserait les ajustements thérapeutiques.

Enfin, il serait utile d'explorer les effets à long terme du traitement par valproate chez les patients stabilisés, afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque dans une perspective de suivi prolongé. Ces différentes pistes pourraient contribuer à une prise en charge plus précise, plus sûre et véritablement centrée sur le patient.

References bibliographiques

Reference bibliographique

1. Burton, B.S. 1882. «Ün the propyl derivates and decomposition products of ethylaceto acetate». J. of Amer. Chem., vol. 3, p . 385-95.
2. Henry, T.R. 2003. «The history of valproate m clinical neuroscence». Psychopharmacol. Bull., vol. 37, p. 5-16.
3. Meunier, H ., Carraz, G., Neunier, Y., Eymard, P., Aimard. M. 1963. «Phannacodynamie properties of N-dipropylacetic acid». Therapie, vol. 18, p. 435-38.
4. Lebreton, S., Carraz, G., Meunier, H., Beriel, H. 1964. «Pharmacodynamie properties of 2,2-dipropylaceticacid. 2nd report on its anti-epileptic properties», Therapie, vol. 19, p. 451-45.
5. Perucca, E. 2002. «Pharmacological and therapeutic properti es of valproate: a summary after 35 years of clinical experience». CNS Drugs, vol. 16, p. 695-714
6. Johannessen, C.U. 2000. «Mechanisms of action of valproate: a commentary». Neurochem. !nt., vol. 37, p.103-10
7. Loscher, W. 1989. «Valproate enhances GABA turnover in the substantia nigra». Brain Res., vol. 501, p. 198-203.
8. Van den Berg, R.J., Kok, P. , Voskuyl, R.A. 1993. «Valproate and sodium currents in cultured hippocampal neurons». E xp . Brain R es ., vol. 93, p. 279-87
9. Institut national de santé publique du Québec. (s.d.). *Intoxication par de l'acide valproïque : rapport d'un cas et revue de la littérature*. Consulté à l'adresse <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/intoxication-par-de-l-acide-valproique-rapport-d-un-cas-et-revue-de-la-litterature>
10. Hanfer, M., Mezdour, H., Ameddah, S., & Menad, A. (2016). L'acide valproïque et sa relation avec la survenue d'une hépatotoxicité. *Batna Journal of Medical Sciences*, 3(1), 39-44. <https://doi.org/10.48087/BJMSra.2016.3107>
11. Nguyen, T. H., Lee, J. S., & Kim, H. J. (2024)VIDAL. (n.d.). *Acide valproïque : substance active à effet thérapeutique*. VIDAL.
12. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). (2025). *VALPROATE DE SODIUM EG L.P. 500 mg, comprimé pelliculé - Résumé des caractéristiques du produit*.
13. Pharmacomedicale.org. (n.d.). *Valproate de sodium (sauf comme régulateur de l'humeur)*.

Reference bibliographique

14. Apollo Hospitals. (2025). *Acide valproïque : utilisations, effets secondaires, posologie et plus.*
15. Pour un article scientifique en accès libre sur la livraison intranasale de l'acide valproïque :
Kishore, R., et al. (2011). Brain delivery of valproic acid via intranasal administration of nanostructured lipid carriers. *Journal/Source*, *Date*, pages.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3075902/>
16. Pour la publication citant l'article DOI 10.1016/S0301-0082(98)00075-6 :
Loscher, W. (1999). Valproate: A reappraisal of its pharmacodynamic properties and mechanisms of action. *Progress in Neurobiology*, 58(1), 35-40.
[https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(98\)0](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(98)0)
Disponible via : <https://ouci.dntb.gov.ua/en/works/lmnGAnj9/0075-6>
17. Pour une revue récente sur l'acide valproïque et l'épilepsie :
Romoli, M., Mazzocchetti, P., D'Alonzo, R., Siliquini, S., Rinaldi, V. E., Verrotti, A., Calabresi, P., & Costa, C. (2019). Valproic Acid and Epilepsy: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidences. *Current Neuropharmacology*, 17(10), 926-946.
<https://pdfs.semanticscholar.org/9bdf/fa6543f84ad80eb257878430758d98d43e04.pdf>
18. Fischer JH, Barr AN, Paloucek FP, Dorociak JV, Spunt AL. Effect of food on the serum concentration profile of enteric-coated valproic acid. *Neurology* 1988;38:1319
19. Klotz U, Antonin KH. Pharmacokinetics and bioavailability of sodium valproate. *Clin Pharmacol Ther* 1977;21:736-43.
20. Charfi, R., et al. (2015). Suivi thérapeutique de l'acide valproïque chez l'enfant : étude prospective de l'effet de l'observance et du niveau économique sur les concentrations plasmatiques résiduelles et les crises épileptiques. *Thérapie*, 70(5), 415-424.
<https://doi.org/10.2515/therapie/2015024>
21. Suivi thérapeutique pharmacologique de l'acide valproïque. (s.d.). *EM-consulte*. Article archivé. Consulté à l'adresse <https://www.em-consulte.com/article/61346/suivi-therapeutique-pharmacologique-de-l-acide-val>

Reference bibliographique

22. Spriet, I., et al. (2019). Valproate interaction with carbapenems: Review and clinical recommendations. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. Consulté à <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7243600/>
23. Pharmacomedicale.org. (s.d.). *Valproate de sodium (sauf comme régulateur de l'humeur)*. Consulté à <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/valproate-de-sodium-sauf-comme-regulateur-de-l-humeur>
24. Anses. (2018). *Le valproate de sodium* [Rapport]. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Consulté à <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2018SA0214Ra.pdf>
25. Revue Médicale Suisse. (s.d.). Médicaments pour traiter l'épilepsie. *Revue Médicale Suisse*. Consulté à https://www.revmed.ch/view/778412/6160782/ML_39-18_133.pdf
26. Sylvain Couderc et Nicolas Picard. Le Suivi thérapeutique pharmacologique. Pratique thérapeutique. Actualités pharmaceutiques (revue). Pages (1-4). Ed. Masson. 2017.
27. Nicolas Wedmer et al. Suivi thérapeutique des médicaments (II), la pratique clinique. (Revue médicale suisse). Volume 4, pages (6949-1660). 2008.
28. Pierre marquet. Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie de médicaments. Ed. Elsevier Masson. 2018.
29. Siemens Healthineers. (2019). *Acide valproïque (VPA) - Principes de la procédure et plage thérapeutique*. <https://doclib.siemens-healthineers.com/rest/v1/view?document-id=648531>
30. Roberts, J. A., Abdul-Aziz, M. H., Lipman, J., Mouton, J. W., Vinks, A. A., Felton, T. W., ... & Hope, W. W. (2023). Therapeutic drug monitoring of β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations: Do we need to measure both? *Clinical Infectious Diseases*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39436757/>
31. Smith, T. R., & Johnson, L. M. (2025). Therapeutic drug monitoring—Does it really matter? *Journal of Clinical Pharmacology*.
32. EMC - Elsevier Masson. (n.d.). *Suivi thérapeutique pharmacologique de l'acide valproïque*. <https://www.em-consulte.com/article/61346/suivi-therapeutique-pharmacologique-de-l-acide-val>

Reference bibliographique

33. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). (2025). *VALPROATE DE SODIUM EG L.P. 500 mg, comprimé pelliculé - Résumé des caractéristiques du produit*.
34. Gelisse P. Matignon.E.Genton P. Interactions entre médicaments antiépileptiques et antiinfectieux (antibiotiques, antiviraux, antiparasitaires et antifongiques). *Epilepsie*. Volume22. Numéro 2. Pages (143-150) Avril, mai, juin. 2010.
35. Pierre marquet. *Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie de médicaments*. Ed. Elsevier Masson. 2004.
36. Claudia Zaugg. *Evaluation et optimisation du "Therapeutic Drug Monitoring" en Néonatalogie*. Master of Advanced Studies en Pharmacie Hospitalière. Université de Genève. Janvier 2010.
37. Matthieu Roustit. *Variabilité de la réponse aux médicaments, adaptation posologique*. Cours de pharmacologie clinique. Faculté de Médecine et de Pharmacie. Université Joseph Fourier. 2014/2015.
38. Mohammed Abdessadek et al. Personnalisation posologique des médicaments Quel apport du suivi thérapeutique pharmacologique ? *Ann Biol Clin*, volume 72, supplément (1), pages (15-24). [Revue]. 2014.
39. Aronoff, G. R., Berns, J. S., Brier, M. E., & Golper, T. A. (2009). Overview of therapeutic drug monitoring. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(6), 1059–1066. <https://doi.org/10.2215/CJN.04120708>
40. Nwobodo, N. N. (2014). Therapeutic drug monitoring: An overview of commonly monitored drugs. *International Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 3(2), 154–159. <https://internationalscholarsjournals.org/articles/therapeutic-drug-monitoring-an-overview-of-commonly-monitored-drugs.pdf>
41. Baktır, G. (2018). Therapeutic drug monitoring (TDM): Clinical applications and practical considerations. *Lectio Scientific*, 1(1), 54–60. <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/490151>
(Revue sur le suivi thérapeutique pharmacologique)
42. Yılmaz, E., & Yılmaz, S. (2024). Therapeutic drug monitoring (TDM): An aspect of clinical pharmacology and pharmacy practice. *Academia.edu*. https://www.academia.edu/28756291/Therapeutic_Drug_Monitoring_TDM_An_Aspect_of_Clinical_Pharmacology_and_Pharmacy_Practice
(Analyse récente des pratiques de TDM)

43. Comité exécutif IATDMCT. (2024). *Suivi thérapeutique pharmacologique*. Elsevier Masson.
44. Djeflal, A., & Benyahia, M. (2019). Suivi thérapeutique pharmacologique de l'amikacine. *Mémoire de Master*, Université Constantine 3
45. uHPLCs.com. (2023, 27 novembre). Explorer le rôle de la chromatographie en phase liquide haute performance dans l'industrie pharmaceutique. <https://uhplcs.com/fr/explorer-le-rôle-de-la-chromatographie-en-phase-liquide-haute-performance-dans-l-industrie-pharmaceutique/>
46. Theses.fr. (2023). Suivi thérapeutique pharmacologique des médicaments utilisés en neuro-psychiatrie sur matrice(s) alternative(s) par HPLC-MSMS et GC-MS [Thèse de doctorat]. <https://theses.fr/s379781>
47. Revue Médicale Suisse. (2008, 16 juillet). *Suivi thérapeutique des médicaments (II)*. Serval, Université de Lausanne. https://serval.unil.ch/resource/serval:BIB_53F56A1C36B3.P001/REF.pdf
48. Université de Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou. (2019). *Validation d'une méthode analytique physico-chimique selon l'ICH* [Mémoire]. [https://fac.umc.edu.dz/snv/bibliotheque/biblio/mmf/2019/Validation d'une méthode analytique physico-chimique selon l'ICH.pdf](https://fac.umc.edu.dz/snv/bibliotheque/biblio/mmf/2019/Validation_d'une_methode_analytique_physico-chimique_selon_l'ICH.pdf)
49. Mouthon, G. (2009). Immunoanalyse et sécurité des produits d'origine animale. *Archives d'Analytical Toxicology*, 23(4), 215-223. <https://doi.org/10.1051/ata/2009032>
50. Cohen, R., & Renard, A. C. (1995). Critères de qualité en immunoanalyse. *Cahier Bioforma*, 2, 45-52.
51. Smith, J., & Brown, L. (2018). Advances and challenges in immunoassay techniques for clinical diagnostics. *Journal of Clinical Immunology*, 38(3), 234-245. <https://doi.org/10.1007/s10875-018-0505-7>
52. Zhang, Y., & Lee, M. (2020). Immunoassays in food safety: Applications and limitations. *Food Chemistry*, 312, 126045. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.126045>

53. Patel, R., & Kumar, S. (2017). Automation in immunoassays: Enhancing throughput and reproducibility. *Clinical Biochemistry*, 50(12), 657-664. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.06.012>
54. Gosling JP (1990) A decade of development in immunoassay methodology. *C/in Chem* 36, 1408-1427
55. Porstmann T, Kiessig ST (1992) Enzyme immunoassay techniques : an overview. *J Immunol Methods* 150, 5-21
56. review of methodology and applications. TDM Continuing Education and Quality Control Program, March, 1-6 2 Chan D, Perlstein MT (1986) Immunoassay: a practice
57. Porstmann T, Kiessig ST (1992) Enzyme immunoassay techniques : an overview. *J Immunol Methods* 150, 5-21
58. Engvall E, Perlmann P (1971) Enzyme-linked immunosorbent assay. Quantitative assay of immunoglobulin G. *Immunochemistry* 8,671~874.
59. Richard L., Abderrahim N., Collin E. Intoxications par les benzodiazépines et les antidépresseurs tricycliques : comparaison des résultats obtenus par les tests EMIT et l'HPCL avec détecteur à barrettes de diodes. *Rev Fr Lab.* 2008;402:81-82.
60. Arends, J. (1971) Comparison between covalently bound and free antibodies, used for radioimmunoassay. *Acta Endocrinol.* 68, 425.
61. Johannsson. A., Stanley, Ch.J. and Self, C.H. (1985) A fast highly sensitive colorimetric enzyme immunoassay system demonstrating benefits of enzyme amplification in clinical chemistry. *Clin. Chim. Acta* 148, 119.
62. Nomura, M., Imai, M., Usuda, S., Nakamura, T., Miyakawa, Y. and Mayumi, M. (1983) A pitfall in two-site sandwich "one-step" immunoassay with monoclonal antibodies for the determination of human alpha-fetoprotein. *J. Immunol. Methods* 56.
63. Porstmann, B., Porstmann, T., Nugel, E. and Evers, U. (1985) Which of the commonly used marker enzymes gives best results in colorimetric and fluorimetric enzyme immunoassays: horseradish peroxidase, alkaline phosphatase or β -galactosidase. *J. Immunol. Methods* 79, 27.

Reference bibliographique

64. EMC Biologie Médicale. (n.d.). Suivi thérapeutique pharmacologique de l'acide valproïque. EM-consulte. Article archivé. Consulté à l'adresse <https://www.em-consulte.com/article/61346/suivi-therapeutique-pharmacologique-de-l-acide-val>
65. El Idrissi, M., & Benkirane, R. (2016). Suivi thérapeutique pharmacologique de trois médicaments antiépileptiques majeurs au Maroc : phénobarbital, carbamazépine et acide valproïque. *Pan African Medical Journal*, 24, 123. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5268800/>
66. Institut universitaire en santé mentale de Québec (IUSMQ). (2021). Révision des protocoles de suivi de traitement aux thymorégulateurs [PDF]. CIUSSS de la Capitale-Nationale. https://www.ciusss-capitalenationale.gouv.qc.ca/sites/d8/files/docs/MissionUniversitaire/ETMISSS/Avis_DeuxiemeEdition_mars2021-3.pdf
67. Goirand, F., & Stanke-Labesque, F. (2020). Suivi thérapeutique pharmacologique. ElsevierMasson. <https://www.elsevier-masson.fr/suivi-therapeutique-pharmacologique-9782294787935.html>
68. Marquet, P. (2004). Suivi thérapeutique pharmacologique : Pour l'adaptation de posologie des médicaments (Collection Option bio). Elsevier. https://bibliotheque.ensv.dz/index.php?lvl=notice_display&id=4009
69. Lamy, O. (2017). Le suivi thérapeutique pharmacologique. *EM-consulte*, 56(570), 47-50. <https://www.em-consulte.com/article/1173951/le-suivi-therapeutique-pharmacologique>
70. Lamy, O., & Bleyzac, N. (2008). Suivi thérapeutique des médicaments (I) : les principes. *Revue Médicale Suisse*, 4(165), 1042-1046. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-165/suivi-therapeutique-des-medicaments-i-les-principes>
71. Bleyzac, N., & Lamy, O. (2002). Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique des principaux antibiotiques. *Annales de Biologie Clinique*, 60(6), 655-661. https://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/interet_du_suivi_therapeutique_pharmacologique_des_principaux_antibiotiques_50800/article.phtml

72. Patsalos, P. N., Spencer, E. P., & Berry, D. J. (2018). Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: A 2018 update. *Therapeutic Drug Monitoring*, 40(5), 526–548. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000540>
73. Forooghi-pour, M., Mohammadpour, A. H., Vahdati Mashhadian, N., HassanzadehKhayyat, M., Azarpajouh, M. R., Mokhber, N., Aghebati, T., & Shamsara, J. (2009). Therapeutic drug monitoring of valproic acid in patients with monotherapy at steady state. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 12(3–4), 146–149.
74. Caccamo, D.; Pisani, L.R.; Mazzocchetti, P.; Ientile, R.; Calabresi, P.; Pisani, F.; Costa, C. Neuroprotection as a Potential Therapeutic Perspective in Neurodegenerative Diseases: Focus on Antiepileptic Drugs. *Neurochem. Res.*, 2016, 41(1-2), 340-352. [<http://dx.doi.org/10.1007/s11064-015-1809-5>] [PMID: 26721507]
75. Picascia, A.; Grimaldi, V.; Iannone, C.; Soricelli, A.; Napoli, C. Innate and adaptive immune response in stroke: Focus on epigenetic regulation. *J. Neuroimmunol.*, 2015, 289, 111-120. [<http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.10.013>] [PMID: 26616880]
76. Jiang, H.Z.; Wang, S.Y.; Yin, X.; Jiang, H.Q.; Wang, X.D.; Wang, J.; Wang, T.H.; Qi, Y.; Yang, Y.Q.; Wang, Y.; Zhang, C.T.; Feng, H.L. Downregulation of Homer1b/c in SOD1 G93A Models of ALS: A Novel Mechanism of Neuroprotective Effect of Lithium and Valproic Acid. *Int. J. Mol. Sci.*, 2016, 17(12), E2129. [<http://dx.doi.org/10.3390/ijms17122129>] [PMID: 27999308]
77. Tomson, T.; Battino, D.; Perucca, E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to
78. reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol.*, 2016, 15(2), 210-
79. 218. [[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00314-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00314-2)] [PMID:
80. 26655849]
81. Tan, N.N.; Tang, H.L.; Lin, G.W.; Chen, Y.H.; Lu, P.; Li, H.J.; Gao, M.M.; Zhao, Q.H.; Yi, Y.H.; Liao,
82. W.P.; Long, Y.S. Epigenetic downregulation of Scn3a expression by valproate: a possible role in its
83. anticonvulsant activity. *Mol. Neurobiol.*, 2017, 54(4), 2831-2842. [SRC -].

Reference bibliographique

84. Gean, P.W.; Huang, C.C.; Hung, C.R.; Tsai, J.J. Valproic acidsuppresses the synaptic response
85. mediated by the NMDA receptorsin rat amygdalar slices. Brain Res. Bull., 1994, 33(3), 333-
86. 336.[[http://dx.doi.org/10.1016/0361-9230\(94\)90202-X](http://dx.doi.org/10.1016/0361-9230(94)90202-X)] [PMID:7904890].

Annexes



CENTRE NATIONAL DE TOXICOLOGIE
DEPISTAGE URINAIRES DES DROGUES D'ABUS

Référence : NA

Indice : C

Page : 1/1

FICHE DE RESULTAT

N° 139 /SL/DG/CNT/2025

1) IDENTIFICATION DU PATIENT

| | | | |
|-------|----------|-----------------------|-------------|
| Nom | | Date de reception: | 09/04/2025 |
| Preno | | N° CNT: | 25XB/301 |
| Age | 34 ans | Hopital/ Clinique: | Autres |
| Sexe | Masculin | Service / Spécialité: | Psychiatrie |
| | | Demandeur: | |

2) TESTS D'ADULTERATION

| Paramètres : | Densité | pH | Nitrites | Créatinines |
|--------------|---------|-----------|----------|----------------|
| Résultats : | / | / | / | / |
| Normes : | >1,1 | 5,4 - 6,8 | Absence | 30 - 125 mg/dL |

3) RESULTATS

| Drogue | Résultat | Limites de détection | Technique d'analys |
|-----------------|----------|----------------------|--------------------|
| Amphétamines | NEGATIF | 1000 ng/mL | Immuno-analyse |
| Barbituriques | NEGATIF | 200 ng/mL | Immuno-analyse |
| Benzodiazépines | NEGATIF | 200 ng/mL | Immuno-analyse |
| Cocaines | NEGATIF | 1000 ng/mL | Immuno-analyse |
| Opiacés | NEGATIF | 2000 ng/mL | Immuno-analyse |
| Cannabis | NEGATIF | 50 ng/mL | Immuno-analyse |

Remarques:

/

Date de remise des résultats: 13/04/2025

Signature :

Dr KHALH



Ce document est la propriété du Centre National de Toxicologie.
Toute communication, reproduction, publication, même partielle, est interdite, sauf autorisation écrite du propriétaire.



SERVICE DE TOXICOLOGIE MEDICAMENTEUSE ET

D'ADDICTOLOGIE

FICHE NAVETTE

FIR PR T 01 02

Version B

Date 15/01/2020

Page: 1/1

RECEPTION

| Date | Heure | N° de réception | Unité destinataire |
|-------------------|-------------|-----------------|--|
|/...../..... |:..... | | <input type="checkbox"/> Xénobiotique <input type="checkbox"/> Biotoxicologie |

| Nature de prélèvement | |
|---|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Sang | <input type="checkbox"/> Cheveux |
| <input type="checkbox"/> Plasma / sérum | <input type="checkbox"/> Bile |
| <input type="checkbox"/> Urine | <input type="checkbox"/> Lait |
| <input type="checkbox"/> LLG | <input type="checkbox"/> Autre :..... |

| Conformité de prélèvement | <input type="checkbox"/> OUI | <input type="checkbox"/> NON |
|--|------------------------------|------------------------------|
| - Vérification du nom sur le tube :..... | | |
| - le volume de prélèvement :..... | | |
| - la conformité du tube :..... | | |

| Lieu de conservation |
|----------------------|
| |

| Réceptionniste |
|----------------|
| |

ANALYSE

| Analyse à lancer | Date d'analyse | Manipulateur |
|------------------|----------------|--------------|
|------------------|----------------|--------------|

| SCREENING TOXICOLOGIQUE : | | |
|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> PRETRAITEMENT : <input type="checkbox"/> LLE <input type="checkbox"/> SPE <input type="checkbox"/> DIL <input type="checkbox"/> Autres :..... | | |
| <input type="checkbox"/> HPLC-UV DAD | | |
| <input type="checkbox"/> HPLC MS | | |
| <input type="checkbox"/> HPLC-MS/MS | | |
| <input type="checkbox"/> UHPLC-MS/MS | | |
| <input type="checkbox"/> GC-MS | | |

| DOSAGE DE MEDICAMENTS PAR AUTOMATE : | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> Acide valproïque | | |
| <input type="checkbox"/> Carbamazépine | | |
| <input type="checkbox"/> Phénobarbital | | |
| <input type="checkbox"/> Digoxine | | |
| <input type="checkbox"/> Paracétamol | | |

| DEPISTAGE DE DROGUES PAR AUTOMATE : | | |
|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> Cannabis | | |
| <input type="checkbox"/> Benzodiazépines | | |
| <input type="checkbox"/> Barbituriques | | |
| <input type="checkbox"/> Opiacés | | |
| <input type="checkbox"/> Cocaïnes | | |
| <input type="checkbox"/> Amphétamines | | |

| ALCOOLEMIE : | | |
|-------------------------------------|--|--|
| <input type="checkbox"/> HS-CPG-FID | | |

| | | |
|-------------------------------|-------|-------|
| <input type="checkbox"/> PCHE | | |
| <input type="checkbox"/> HBCO | | |
| <u>Autres :</u> | | |
| | | |
| | | |

Visa chef d'unité

COPIE CONFORME
À L' ORIGINALE

Dimension® clinical chemistry system

Flex® reagent cartridge

VALP

Voir les sections ombrées ; Informations mises à jour à partir de la version 2017-08.

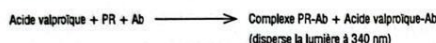
Date d'édition 2019-04-01

Acide valproïque

Utilisation : La méthode VALP utilisée sur le système de chimie clinique Dimension® est un test de diagnostic *in vitro* conçu pour la mesure quantitative de l'acide valproïque dans le sérum ou le plasma humain.

Résumé : La méthode de l'acide valproïque se fonde sur une technique d'immunodosage par inhibition turbidimétrique améliorée de particules (PETINIA) qui mesure la concentration d'acide valproïque, un anticonvulsivant. L'acide valproïque est utilisé seul ou associé à d'autres anticonvulsivants dans la prise en charge prophylactique des crises d'absence simples et complexes (petit mal). Ces substances peuvent également être utilisées en association avec d'autres anticonvulsivants dans la prise en charge de différents types de crise, dont les crises d'absence. L'acide valproïque est considéré par certains cliniciens comme étant la substance de choix pour la prise en charge des crises myocloniques.^{1,2}

Principes de la méthode : La méthode VALP se fonde sur une technique homogène d'immunodosage par inhibition turbidimétrique améliorée de particules (PETINIA) qui utilise un conjugué de synthèse particule-acide valproïque (PR) et un anticorps monoclonal spécifique à l'acide valproïque (Ab). L'acide valproïque présent dans l'échantillon entre en compétition avec les particules pour l'anticorps, ce qui réduit le taux d'agrégation. Ainsi, le taux d'agrégation est inversement proportionnel à la concentration d'acide valproïque dans l'échantillon. Le taux d'agrégation se mesure grâce à une méthode turbidimétrique bichromatique, à 340 nm et 700 nm.



Réactifs

| Puits* | Forme | Composant | Concentration ^b | Origine |
|--------|---------|-----------------------|----------------------------|--------------------|
| 1, 2 | Liquide | Réactif de particules | 5,0 g/L ^{c,d} | |
| 3, 4 | Liquide | Tampon | 145,9 mM | |
| 5, 6 | Liquide | Anticorps | 0,023 g/L ^{c,d} | Souris, monoclonal |

a. Les puits sont numérotés consécutivement, depuis l'extrémité la plus large de la cartouche.

b. Valeur nominale par puits dans une cartouche.

c. Le titre de l'anticorps et l'activité du conjugué sont susceptibles de varier selon les lots.

d. Contient des tampons, des stabilisants et des conservateurs.

Risque et sécurité :



H317
P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501

Avertissement
Peut provoquer une allergie cutanée.

Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage. Les vêtements de travail contaminés ne doivent pas sortir du lieu de travail. EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU : laver abondamment à l'eau et au savon. En cas d'irritation ou d'éruption cutanée : consulter un médecin. Éliminer les contenus et les contenants conformément à toutes les réglementations locales, régionales et nationales.

Contient : 5-chloro-2-méthyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-méthyl-3(2h)-isothiazolone.

Les fiches de sécurité sont disponibles sur siemens.com/healthcare

Précautions : Les cuvettes utilisées contiennent des liquides biologiques humains. Les manipuler avec soin pour éviter tout risque de contact avec la peau ou d'ingestion.

Pour diagnostic *in vitro*

Préparation des réactifs : Tous les réactifs sont liquides et prêts à l'emploi.

Conservation : entre 2 et 8 °C

Péremption : Voir la date de péremption indiquée sur l'emballage de chaque cartouche de réactifs non ouverte. Les puits de cartouche fermés sont stables sur l'instrument pendant 30 jours.

Stabilité des puits ouverts : 3 jours pour les puits 1 à 6

Prélèvement et manipulation des échantillons : Le sérum et le plasma hépariné doivent être prélevés au moyen des procédures recommandées de prélèvement d'échantillons sanguins pour diagnostic par ponction veineuse.³ Chaque laboratoire doit définir le protocole adéquat de prélèvement et de temporisation de l'échantillon.

Suivre les instructions d'utilisation et de traitement fournies avec le dispositif de prélèvement des échantillons.⁴

Une coagulation complète doit avoir lieu avant la centrifugation.⁵ Les échantillons doivent être dépourvus de particules.

Les échantillons sont stables pendant 8 heures à température ambiante et 2 jours entre 2 et 8 °C. Pour une conservation de plus longue durée, ils doivent être congelés à -20 °C ou moins.⁶

Procédure

Matériel fourni

Cartouche de réactifs VALP Flex®, réf : DF76

Matériel requis mais non fourni

Calibrateur de la substance II, réf : DC49D

Matériel de contrôle de qualité

Étapes du dosage

L'échantillonnage, la distribution des réactifs, le mélange, le traitement et l'impression des résultats sont automatiquement réalisés par le système Dimension®. Pour les détails du traitement, voir le guide de l'opérateur du système Dimension®.

Conditions du test

| | |
|---------------------------------|----------------------|
| Volume d'échantillon | 3 µl |
| Volume du tampon | 120 µl |
| Volume du réactif de particules | 60 µl |
| Volume des anticorps | 60 µl |
| Volume de diluant | 165 µl |
| Température | 37 °C |
| Longueur d'onde | 340 et 700 nm |
| Type de mesure | Taux turbidimétrique |

Étalonnage

| | |
|----------------------------|---|
| Domaine de mesure | 3 – 150,0 µg/ml [20,8 – 1040,0 µmol/l]* |
| Matériel d'étalonnage | Calibrateur de la substance II, réf : DC49D |
| Schéma d'étalonnage | 5 niveaux, n = 2 |
| Unités | µg/ml [µmol/l] (µg/ml x 6,934) = [µmol/l] |
| Niveaux d'étalonnage types | 0,0, 20,0, 35,5, 75,0, 155,0 µg/ml [0,0, 138,6, 246,1, 519,8, 1074,2 µmol/l] |

Fréquence d'étalonnage

Un nouvel étalonnage est requis :

- Pour chaque nouveau lot de cartouches de réactifs Flex®
- Après une maintenance ou une réparation majeure, en fonction des résultats du contrôle de qualité
- Comme indiqué dans les procédures de contrôle de qualité du laboratoire
- Selon les réglementations nationales en vigueur

Coefficients de départ

| | |
|----------------|--------|
| C ₀ | 592,6 |
| C ₁ | -675,6 |
| C ₂ | -1,9 |
| C ₃ | 34,8 |
| C ₄ | 0,500 |

e. Les unités SI [Système International d'Unités] sont indiquées entre crochets.

Contrôle de qualité

Analyser au moins une fois par jour d'utilisation, deux niveaux de matériel de contrôle de qualité, aux concentrations connues d'acide valproïque. Suivre les procédures de contrôle de qualité internes du laboratoire si les résultats obtenus ne sont pas compris dans les limites acceptables.

Résultats : L'instrument calcule et imprime automatiquement la concentration de VALP en µg/ml [µmol/l] grâce au schéma de calcul illustré dans le guide de l'utilisateur du système Dimension®.

Les résultats de ce test doivent toujours être interprétés en rapport avec les antécédents médicaux du patient, les signes cliniques et autres constatations.

Domaine de mesure analytique (AMR) : 3,0 – 150,0 µg/ml [20,8 – 1040,0 µmol/l]

Il s'agit du domaine des valeurs d'analyse pouvant être mesurées directement dans l'échantillon sans dilution ni traitement préalable qui ne fasse pas partie de la méthode d'analyse usuelle et qui est équivalent au domaine de dosage.

Les échantillons renvoyant des résultats supérieurs à 150,0 g/dl [1040,0 g/l] doivent être répétés à la dilution.

Dilution manuelle :

Réaliser la dilution qui convient avec le niveau 1 (0 µg/ml [µmol/l]) du calibrateur de la substance II (réf : DC49D), du sérum ne contenant pas la substance ou de l'eau de qualité réactif pour obtenir des résultats compris dans le domaine de mesure. Saisir le facteur de dilution. Redoser. Le résultat lu tient compte de la dilution.

Dilution automatique (DA) :

Voir le guide de l'opérateur du système Dimension®.

- Les échantillons dont les résultats sont inférieurs à 3,0 µg/ml [20,8 µmol/l] doivent être signalés comme « inférieurs à 3,0 µg/ml [20,8 µmol/l] » et non pas sous forme de valeur numérique.

Limites de la procédure

Le système de rapport de l'instrument renvoie des messages d'erreurs signalant à l'utilisateur des dysfonctionnements particuliers. Tout message d'erreur renvoyé doit être conservé afin d'y donner suite de manière appropriée. Voir le guide de l'opérateur du système Dimension®.

Il peut y avoir un dysfonctionnement du système si la précision suivante est observée lors de 5 tests consécutifs :

| Concentration | ET |
|---------------------------|---------------------------|
| 40,0 µg/ml [277,2 µmol/l] | > 2,3 µg/ml [15,9 µmol/l] |
| 75,0 µg/ml [538,7 µmol/l] | > 2,5 µg/ml [17,3 µmol/l] |

Intervalle thérapeutique : Les concentrations thérapeutiques d'acide valproïque varient de façon significative selon chaque patient. Un intervalle thérapeutique de 50 – 100 µg/ml [346 – 693 µmol/l] peut indiquer une concentration efficace dans le sérum pour de nombreux patients, toutefois, certains individus tirent un meilleur bénéfice du traitement à des concentrations en dehors de cet intervalle. Il revient au médecin de déterminer l'intervalle thérapeutique qui convient le mieux à chaque patient.^{1, 2, 3}

Caractéristiques spécifiques de performance¹

| Matériel | Précision ^{2,3} | | |
|-----------------|--------------------------|--------------------|--------------------|
| | Moyenne | Écart-type (CV %) | Total |
| | µg/ml [µmol/l] | µg/ml [µmol/l] | µg/ml [µmol/l] |
| Poël de sérum | 76.01 [526.75] | 0.73 [5.06] (1.0) | 1.31 [9.08] (1.7) |
| Poël de sérum | 133.30 [923.77] | 1.87 [12.96] (1.4) | 3.04 [21.07] (2.3) |
| Dade IAC niv. 1 | 38.93 [269.78] | 0.56 [3.88] (1.4) | 0.82 [5.68] (2.1) |
| Dade IAC niv. 2 | 77.35 [536.04] | 0.74 [5.13] (1.0) | 1.60 [11.09] (2.1) |
| Dade IAC niv. 3 | 134.62 [932.92] | 1.91 [13.24] (1.4) | 2.94 [20.37] (2.2) |

i. Tous les tests des caractéristiques spécifiques de performance ont été effectués après réalisation normale du contrôle de qualité tel que préconisé pour le système Dimension®. (Voir le guide de l'opérateur du système Dimension®.)

g. Les tests de reproductibilité ont été effectués conformément aux recommandations provisoires du CLS/NCCLS pour l'évaluation par l'utilisateur de la précision des dispositifs de chimie clinique (EP5-T2, 1992).

h. Les échantillons à chaque niveau ont été analysés en double, deux séries par jour, pendant 20 jours. Les écarts types intra-séries et totaux ont été calculés par la méthode de l'analyse de la variance.

Comparaison de méthode

| Méthode comparative | Statistiques de régression ¹ | | |
|--------------------------------|---|----------------------|----------------------------|
| | Pente | Ordonnée à l'origine | Coefficient de corrélation |
| | | µg/ml [µmol/l] | |
| Acide valproïque Abbott AxSYM® | 1.10 | -2.82 [-19.5] | 0.995 |
| | | | n° |
| | | | 158 |

i. L'équation employée pour calculer les statistiques de régression est la suivante : [résultats du système Dimension®] = [pente x résultats de la méthode comparative] + ordonnée à l'origine.

j. Intervalle des échantillons : 11.0 – 147.7 µg/ml [76.3 – 1024.2 µmol/l].

AxSYM® est une marque déposée de Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL 60045.

Spécificité

Interférence HIL

Les interférences de la méthode VALP ont été évaluées sur l'hémolyse, l'ictère et la lipémie conformément au document EP7-P du CLS/NCCLS. Le biais, défini comme la différence existant entre l'échantillon de contrôle (ne contenant pas de substance interférente) et l'échantillon test (contenant une substance interférente), est présenté dans le tableau ci-dessous. Un biais supérieur à 10 % est considéré comme une « interférence ».

| Substance testée | Concentration du test | Concentration VALP | Biais ² |
|------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|
| | Unités SI | µg/ml [µmol/l] | % |
| Hémoglobine | 1000 mg/dl | 138.5 [929.5] | < 10 |
| (hémolyse) | [0.62 mmol/l] (monomère) | | |
| Bilirubine | 80 mg/dl | 139.3 [965.5] | < 10 |
| (indirecte) | [1368 µmol/l] | | |
| Lipémie | 3000 mg/dl | 137.5 [995.0] | < 10 |
| (triglycérides) | [33.9 mmol/l] | | |

k. Les résultats de l'analyse ne doivent pas être corrigés en fonction du biais.

Intralipid® est une marque déposée de Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Allemagne.

Substances non interférentes

Les substances suivantes n'interfèrent pas avec la méthode VALP lorsqu'elles sont présentes dans le sérum et le plasma aux concentrations indiquées. Les imprécisions (biases) dues à ces substances sont inférieures à 10 % aux concentrations d'acide valproïque de 50 µg/ml et 100 µg/ml [346 µmol/l et 693 µmol/l].

| Substance | Concentration du test | Unités SI |
|---------------------|-----------------------|--------------|
| Acétaminophène | 20 mg/dl | 1323 µmol/l |
| Amikacine | 15 mg/dl | 256 µmol/l |
| Ampicilline | 5 mg/dl | 143 µmol/l |
| Acide ascorbique* | 5 mg/dl | 284 µmol/l |
| Caféine | 10 mg/dl | 515 µmol/l |
| Carbamazépine | 12 mg/dl | 508 µmol/l |
| Chloramphénicol | 25 mg/dl | 774 µmol/l |
| Chlordiazépoxide | 2 mg/dl | 67 µmol/l |
| Chlorpromazine | 5 mg/dl | 157 µmol/l |
| Cholestérol | 500 mg/dl | 12932 µmol/l |
| Cimetidine | 5 mg/dl | 198 µmol/l |
| Créatinine | 30 mg/dl | 2652 µmol/l |
| Dextran 40* | 6000 mg/dl | 1500 µmol/l |
| Dextran 75 | 2500 mg/dl | 333 µmol/l |
| Diazepam | 2 mg/dl | 70.2 µmol/l |
| Dipoxine | 5 mg/ml | 8.4 mmol/l |
| Erythromycine | 20 mg/dl | 273 µmol/l |
| Éthanol | 350 mg/dl | 76 mmol/l |
| Éthosulimide | 30 mg/dl | 2125 µmol/l |
| Furosémide | 2 mg/dl | 60 µmol/l |
| Gentamicine | 12 mg/dl | 257 µmol/l |
| Héparine (porcine) | 8 U/ml | 8000 U/l |
| Ibuprofène | 40 mg/dl | 1939 µmol/l |
| Lidocaïne | 6 mg/dl | 256 µmol/l |
| Lithium | 3.5 mg/dl | 5.04 mmol/l |
| Nicotine | 2 mg/dl | 123 µmol/l |
| Pénicilline G | 25 U/ml | 25000 U/l |
| Pentobarbital | 10 mg/dl | 442 µmol/l |
| Phénobarbital | 15 mg/dl | 646 µmol/l |
| Phénytoïne | 10 mg/dl | 396 µmol/l |
| Primidone | 10 mg/dl | 458 µmol/l |
| Propoxyphène | 0.4 mg/dl | 12 µmol/l |
| Protéine - Albumine | 6 g/dl | 60 g/l |
| Protéine - IgG | 6 g/dl | 60 g/l |
| Protéine - Totale | 12 g/dl | 120 g/l |
| Facteur rhumatoïde | 750 U/ml | 750 U/ml |
| Acide salicylique | 50 mg/dl | 3.62 mmol/l |
| Théophylline | 25 mg/dl | 1388 µmol/l |
| Urée | 500 mg/dl | 83.3 mmol/l |
| Acide urique | 20 mg/dl | 1.2 mmol/l |

* L'acide ascorbique et le Dextran 40 ont été testés à une concentration de VALP de 50 µg/ml [346 µmol/l] seulement.

Réactivité croisée

Les composés suivants structurellement associés ont montré une réactivité croisée à une concentration d'acide valproïque de 100 µg/ml [693 µmol/l].

| Substance | Concentration | % Réactivité |
|----------------------------|----------------|--------------|
| | µg/ml [µmol/l] | |
| Acide 3-céto valproïque | 100 [693] | < 5 |
| Acide 3-hydroxy valproïque | 100 [693] | < 8 |
| Acide 4-hydroxy valproïque | 100 [693] | < 8 |
| Acide 2-propyl glutarique | 500 [2874] | < 8 |
| Acide 5-hydroxy valproïque | 100 [693] | 28 |
| Acide 4-ène valproïque * | 100 [704] | 47 |

* Métabolite non présent dans le plasma

Sensibilité analytique : 3.0 µg/ml [21.0 µmol/l]

La sensibilité analytique représente la plus faible concentration de VALP qui puisse être différenciée de zéro. Cette sensibilité est définie comme la valeur moyenne (n = 20) plus deux écarts types au dessus du niveau 1 (0.0 µg/ml [µmol/l]) du calibrateur de la substance il (réf : DC490).

Récupération

Des quantités connues de VALP ont été ajoutées aux échantillons de sérum et de plasma humains aux concentrations de VALP de 27.5, 55.0, 110 et 165 µg/ml [191, 382, 764 et 1146 µmol/l]. Les concentrations des échantillons ont été mesurées et le pourcentage de récupération calculé a été classé de 93.4 % à 105.1 % avec une récupération moyenne de 99.02 %.

$$\% \text{ récupération} = \frac{\text{Valeur obtenue} - \text{Ligne de base} \times 100}{\text{Quantité ajoutée}}$$

Explication des symboles : Voir le tableau ci-contre

Dimension® et Flex® sont des marques commerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.

©2008 Siemens Healthcare Diagnostics
Tous droits réservés.

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITÉ de BLIDA 1



FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
Département de biologie et physiologie cellulaire
MEMOIRE DE MASTER EN BIOLOGIE
Option : Pharmacologie-Toxicologie

THEME

**Suivi thérapeutique pharmacologique de l'acide valproïque
par immunanalyse**

Présenté par :
M^{me} REZKALLAH Amina

Soutenu le : 09/07/2025

Devant le jury composé de :

| | | | |
|-------------------|-------|-------------------------|----------|
| Dr. DOUAOURI.N | USDBI | Présidente. | MCB |
| Dr. BOULESNAM S.L | USDBI | Examinatrice. | Docteure |
| Dr. HELLAL. N | USDBI | Promotrice. | MCB |
| Dr. KHALIL. N | | Chief de service au CNT | |

AF. Dr Boulesnam S. L

Promotion 2024 /2025