

# Intérêt du suivi thérapeutique de l'acide valproïque chez l'enfant épileptique

Rebai I.<sup>(1,2)</sup> ; Derdour AM F.<sup>(2)</sup> ; Daoudi A.<sup>(2)</sup> ; Ghedjati O.2 ; Lakehal A.<sup>(2,3)</sup> ; Belaloui M. O.<sup>(2,4)</sup> ; Belmahi M. H.<sup>(1,2)</sup>

1) Laboratoire de Toxicologie, CHU Ben badis, Constantine, Algérie.

2) Faculté de Médecine - Université 3 Salah Boubnider Constantine, Algérie.

3) Service d'épidémiologie et de médecine préventive, CHU Ben badis, Constantine, Algérie.

4) Service de Chirurgie pédiatrique, EHS El Mansourah, Constantine, Algérie.

## Résumé

**Introduction :** L'acide valproïque est largement prescrit comme traitement de l'épilepsie en clinique pédiatrique en raison de son large spectre, et ce en dépit de ses nombreux effets toxiques. Le dosage plasmatique est un paramètre indispensable dans le suivi du traitement chez la population pédiatrique. L'objectif de la présente étude est de déterminer l'intérêt pratique de ce dosage dans la prise en charge clinique des enfants épileptiques.

**Matériel et méthodes :** Nous avons réalisé une étude prospective de 20 cas d'enfants épileptiques traités par la dépakine, ces derniers étaient recrutés au laboratoire de Toxicologie - CHU Constantine. Tout en comparant les taux plasmatiques aux données cliniques des patients, des études de corrélation ont été réalisées entre la dépakinémie et l'âge, la fréquence des crises épileptiques et la posologie journalière.

**Résultats :** L'âge moyen de la population était de  $5,89 \pm 3,33$  ans. Le sexe masculin prédominait avec un sexe ratio de 2,33. La manifestation la plus rapportée était les convulsions (55 %). La durée du traitement était comprise entre 2 mois et 11 ans avec une moyenne de  $(3,16 \pm 3,56)$  ans. Le recueil d'information révélait que 60 % des patients recevaient des posologies journalières inférieures à 500 mg/j (dose préconisée). 55 % des patients avaient une dépakinémie correcte (entre 50 et 100  $\mu\text{g/ml}$ ). 35 % d'entre eux étaient sous dosés, tandis que 10 % présentaient des taux légèrement supérieurs à la marge thérapeutique avec une bonne tolérance du traitement. « Aucune relation significative n'a été établie d'une part entre la dépakinémie et l'âge des patients ( $r = -0,161$  ;  $p = 0,536$ ) et la posologie ( $r = 0,176$  ;  $p = 0,486$ ). Il n'y avait pas différence significative concernant les moyennes de dépakinémie chez les patients répartis en fonction de la survenue des crises

épileptiques. Ce résultat pourrait être expliqué par une forte variabilité interindividuelle quant à la dose efficace et à la toxicocinétique des antiépileptiques.

**Conclusion :** Le suivi thérapeutique constitue un outil supplémentaire dans l'évaluation du traitement qui doit prendre en compte les données cliniques du sujet et cela afin de préserver un bon développement neurologique et psychologique de l'enfant épileptique.

**Mots clés :** Acide valproïque, suivi thérapeutique pharmacologique, variabilité interindividuelle.

## Abstract

### Interest of therapeutic drug monitoring of valproic acid in epileptic children

**Introduction :** Valproic acid is widely prescribed as a treatment for epilepsy in pediatric clinics because of its broad spectrum, despite its many toxic effects. Plasma assay is an essential parameter in treatment monitoring in the pediatric population.

**Materials and methods :** The study is based on the homogeneous enzyme immunoassay of 20 cases of epileptic children treated with depakine, recruited at the Laboratory of Toxicology - CHU Constantine. By comparing plasma levels with clinical data of patients, correlation studies were performed by Fisher's exact test between levels plasma assay and age, epileptic seizure frequency, and daily dosage.

**Results :** The mean age of the patients is  $5.89 \pm 3.33$ . Male predominated with a sex ratio of 2.33. The most reported event was seizures (55 %). The duration of treatment was between 2 months and 11 years with an average of  $3.16 \pm 3.56$ . The collection of information revealed that 60 % of patients received daily doses below

Tirés à part : REBAI I. Laboratoire de Toxicologie, CHU Ben badis, Constantine, Algérie., Faculté de Médecine - Université 3 Salah Boubnider Constantine, Algérie. Email : rebai.toxicologie@hotmail.fr

500 mg/day (recommended dose). 55 % of the patients had a correct plasma levels (between 50 and 100 µg mL). 35 % of them were under dosage, while 10 % had rates slightly above the therapeutic margin with good tolerance to treatment. The correlation between valproic acid levels and age, seizure frequency and daily dose reveal a non-significant value. This could be explained by a strong interindividual variability of the effective dose and toxicokinetics of antiepileptic drugs.

**Conclusion :** The therapeutic drug monitoring is an additional tool in the evaluation of the treatment which must take into account the clinical data of the subject and this in order to preserve a good neurological and psychological development of the epileptic child.

**Key words :** Valproic acid, therapeutic drug monitoring, interindividual variability.

## Introduction

L'épilepsie est définie comme une affection chronique, d'étiologies diverses, caractérisée par la récurrence de crises paroxystiques résultant de la décharge répétitive et simultanée d'un groupe de neurones corticaux qui peuvent couvrir une région limitée du cortex cérébral ou s'étendre sur la totalité de ce dernier [1]. Les épilepsies sont classées en épilepsies généralisées (grand mal et petit mal) et épilepsies partielles (simples ou complexes) [2]. Cette maladie débute souvent dans l'enfance et peut apparaître à n'importe quel âge, elle affecte aussi bien l'enfant que l'adulte.

Dans le monde, environ cinquante millions de personnes souffrent de cette maladie. La proportion de personnes atteintes d'épilepsie chronique ou nécessitant un traitement se situe entre 4 et 10 pour 1000 personnes dans la population générale et entre 7 et 14 pour 1000 dans les pays à revenu faible. On compte jusqu'à 80 % de personnes souffrant de l'épilepsie vivent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire [3].

Le traitement vise à supprimer les crises épileptiques à prévenir les séquelles neuropsychologiques et les risques fonctionnels chez l'enfant [1]. Ces dernières années ont été marquées par le choix de multiples traitements qui a permis de progresser dans le pronostic de l'épilepsie, mais qui complexifie la démarche thérapeutique et qui nécessite une bonne connaissance des molécules et de leurs interactions.

Instaurer et choisir un traitement antiépileptique, c'est évaluer la probabilité de son efficacité et le risque d'effets secondaires. Idéalement, le choix est basé sur le type de crises ou le diagnostic syndromique s'il est posé, mais aussi en fonction de l'âge et des caractéristiques propres du patient. Ainsi les antiépileptiques classiques de première génération (phénobarbital, phénytoïne...) ou de deuxième génération (carbamazépine, Acide valproïque...) restent les plus prescrits.

Les antiépileptiques nouveaux (de troisième et de quatrième génération) ; généralement mieux tolérés, sont le plus souvent prescrit comme traitement adjuvant en polythérapie [4, 5].

L'acide Valproïque (VPA), dont les propriétés antiépileptiques ont été découvertes par hasard en 1963, est utilisé en première intention pour le traitement de l'épilepsie chez l'enfant en dépit de ses effets indésirables fréquents et de sa toxicité marquée [6].

Le suivi thérapeutique et pharmacologique (STP) du VPA constitue un outil très utile dans le suivi des patients qui n'est pas souvent sollicité par les cliniciens, bien que le VPA soit toujours prescrit et responsable d'une toxicité assez importante chez ces patients.

Le STP du VPA chez l'enfant est particulièrement intéressant lorsque le VPA est prescrit en association avec d'autres antiépileptiques qui accélèrent son métabolisme. La fréquence des contrôles est généralement déterminée par l'état clinique du patient. Il est aussi nécessaire d'avoir recours au STP lors de la suspicion d'un surdosage et pour vérifier la compliance. Toutefois, il est judicieux d'y avoir recours avant et après toute modification thérapeutique (interactions médicamenteuses) [7].

Afin de mieux adapter les traitements à la population pédiatrique, les particularités pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme et élimination) du VPA doivent être prises en considération lors de la mise en œuvre d'un suivi thérapeutique pharmacologique [8].

Nous avons choisi d'approcher de plus près le STP du VPA chez l'enfant en décortiquant la prescription thérapeutique et cela à la recherche d'éventuel sous dosage, normo-dosage ou surdosage, en passant par l'étude de l'influence des variations interindividuelles sur la dépakinémie (âge, poids, sexe, posologie, pathologies associées) mais aussi l'étude des interactions médicamenteuses influençant cette dernière.

## Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective menée chez des enfants épileptiques, traités par le VPA et suivis au niveau de différents services hospitaliers, en l'occurrence le service de Pédiatrie et le service de Neurologie du CHU Constantine. Et ce durant une période de 5 mois allant de Novembre 2016 à Mars 2017.

### Population étudiée

Notre étude a porté sur une série de patients (enfants âgés entre un mois à 12 ans) ayant bénéficié d'un traitement par VPA et cela selon différents contextes : – Premier dosage ; – Suivi et contrôle ; – Réadaptation posologique ; – Suspicion de surdosage.

Nous avons inclus dans l'étude des sujets âgés de moins de 18 ans, des deux sexes, qu'ils soient sous traitement par le VPA par voie orale (seul ou en association) bénéficiant d'un suivi médical en ambulatoire ou hospitalisés.

Les nouveaux nés âgés de moins d'un mois, ainsi que les sujets dont le dosage du VPA a donné une valeur  $< 1 \mu\text{g/ml}$  ont été exclu, de même que les sujets pour lesquels l'instauration du traitement par le VPA, ou la dernière réadaptation de la posologie, remontent à moins d'une semaine.

## Méthodes

### Recueil d'informations

Le recueil des informations a été réalisé à l'aide d'une fiche de suivi thérapeutique établie au niveau du laboratoire de Toxicologie / CHU Constantine. Cette fiche fournit des renseignements concernant le patient, son état clinique et biologique, la posologie, le rythme d'administration du médicament dosé, date du début du traitement, date de la dernière modification de posologie, médicaments associés et heure de prélèvement. Les données cliniques ont été recueillies à partir d'un interrogatoire personnalisé.

### Paramètres étudiés

La stabilité de l'épilepsie a été évaluée, en se basant sur les données cliniques, par la fréquence de survenue des crises.

Nous avons procédé au dosage de la « Concentration résiduelle » de VPA. La surveillance de ces taux est essentielle pour assurer l'efficacité du traitement tout en minimisant les effets secondaires toxiques et prévenir l'échec thérapeutique.

### Modalités de prélèvement sanguin

Les échantillons sanguins collectés sont recueillis sur tubes héparinés, munis d'étiquettes indiquant le nom et le prénom du patient ainsi que la date du prélèvement. Les sujets ont été prélevés le matin, juste avant la nouvelle prise quotidienne du traitement (c'est-à-dire

à jeun au moins 12 h après la dernière prise) et souvent après atteinte de l'état d'équilibre (estimé à 7 jours). Les prélèvements ont été analysés le jour même ou conservés à  $2-8^\circ\text{C}$  au réfrigérateur pour un dosage effectué dans la semaine.

### Technique analytique

L'acide Valproïque a été dosé par technique de dosage immunoenzymatique en phase homogène EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay Technic). Les dosages sont réalisés sur un automate SIEMENS Viva-E®

### Analyse statistique

Un lien est recherché entre les taux plasmatiques en dépakine et d'autres paramètres à savoir l'âge des patients, la posologie journalière du traitement et la fréquence des crises épileptiques. Le logiciel IBM SPSS® statistics version 25 a été utilisé pour effectuer les tests statistiques. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne  $\pm$  écart type [valeur minimum-valeur maximum] et les variables qualitatives en pourcentage avec nombre d'effectif.

Pour l'analyse de la corrélation entre les variables quantitatives, le test de Pearson et une régression linéaire ont été utilisés. Le test d'ANOVA a servi à l'analyse des moyennes. Une valeur seuil de signification ( $p < 0,05$ ) a été retenue.

## Résultats

L'analyse des résultats de notre étude, qui a porté sur une population d'âge moyen de  $5,89 \pm 3,33$  ans [5 mois – 12 ans] a montré que les enfants âgés entre 2 et 12 ans constituaient la tranche d'âge la plus touchée avec un pourcentage de 75 % (N = 15) (figure 1). La prédominance du sexe était celle du sexe masculin avec un sexe ratio de 2,33.

La manifestation la plus rapportée de l'épilepsie au sein de la population étudiée était les convulsions avec une fréquence de 55 % (N = 11) (figure 2).

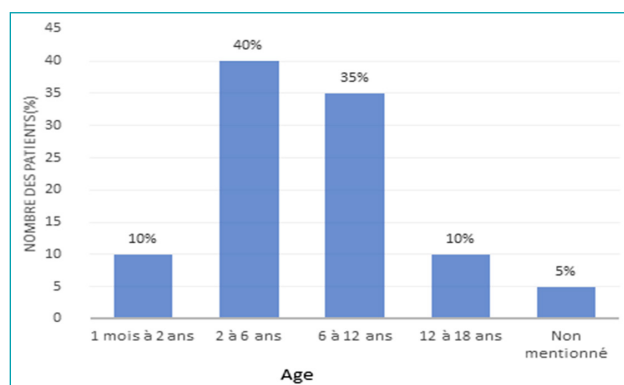


Fig. 1 : Distribution de la population en fonction de l'âge

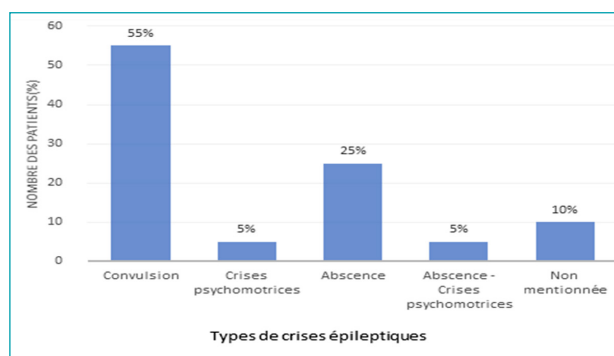


Fig. 2 : Distribution de la population en fonction du type de crise épileptique

L'étude de la fréquence de survenu des crises a montré que 45 % (N = 9) de patients rapportaient des crises annuelles à mensuelles et 5 % (N = 1) des crises occasionnelles. 10 % (N = 2) des patients rapportaient la persistance des crises avec une fréquence d'une crise par semaine, tandis que 15 % (N = 3) de la population présentait des crises quotidiennes.

La durée du traitement dans cette étude était comprise entre 2 mois et 11 ans avec une moyenne de  $3,16 \pm 3,56$  ans [2 mois - 11 ans]. Elle était de plus de 2 ans chez 35 % (N = 7) des patients, entre 6 mois et 2 ans chez 35 % (N = 7) des patients également. Elle n'a pas dépassé les 6 mois chez 10 % (N = 2) de la population.

50 % (N = 10) des patients avaient commencé un traitement par le VPA dès que la maladie fut diagnostiquée, tandis que 20 % (N = 4) de la population avait reçu un traitement par le VPA à distance du début de la maladie. Chez 30 % (N = 6) de la population, le manque d'information concernant les dates du diagnostic de l'épilepsie et/ou de l'instauration du traitement par le VPA nous a empêchés de déterminer l'intention du traitement.

Le recueil d'information révèle que 60 % (N = 12) des patients recevaient des posologies journalières inférieures à 500 mg/j et que 30 % uniquement prenaient des doses  $\geq 500$  mg/j. 10 % (N = 2) des patients ne nous avaient pas communiqué la dose quotidienne (figure 3). 25 % (N = 5) de la population étudiée, avaient rapporté une association médicamenteuse. 50 % (N = 10) des associations décrites impliquaient d'autres antiépileptique, l'autre moitié comprenait des médicaments à des indications diverses.

L'analyse des associations médicamenteuses sur la base de données « thériaque.org » n'avait montré aucune influence des médicaments cités sur la cinétique du VPA.

Les résultats du dosage plasmatique du VPA montrent que 55 % (N = 11) des patients avaient des taux sanguins dans l'intervalle thérapeutique (entre 50 et 100  $\mu\text{g/ml}$ ). 35 % (N = 7) d'entre eux étaient sous dosés, tandis que 10 % (N = 2) présentaient des taux légèrement supérieurs à la marge thérapeutique avec

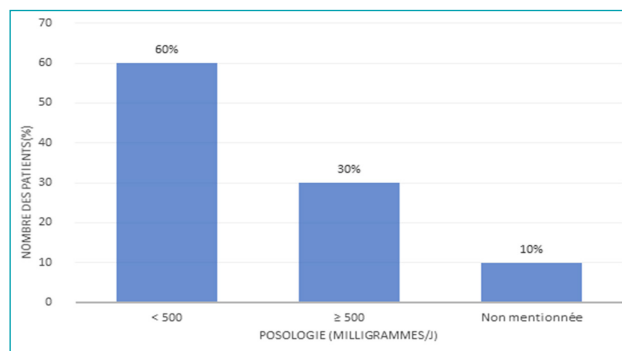


Fig. 3 : Distribution de la population en fonction de la posologie journalière

une bonne tolérance du traitement. 10 % (N = 2) des patients rapportaient des effets indésirables de type troubles digestifs, ils étaient tous normaux dosés.

Aucune relation significative n'a été établie d'une part entre la dépakinémie et l'âge des patients ( $r = -0,161$ ;  $p = 0,536$ ) et d'autre part entre la dépakinémie et la posologie ( $r = 0,176$ ;  $p = 0,486$ ). Il n'y avait pas de différence significative concernant les moyennes de dépakinémie chez les patients répartis en fonction de la survenue des crises épileptiques à savoir hebdomadaire, mensuelle et annuelle ( $p = 0,998$ ) (figure 4).

## Discussion

Lors de la réalisation de notre étude, nous avons été confrontés à de nombreuses limites. Ces contraintes étaient dues, principalement, au non investissement des parents et au manque de sensibilisation de ces derniers envers les exigences de l'épilepsie et du traitement antiépileptique. Ceci a été à l'origine de la taille réduite de l'échantillon étudié (20 cas recensés). Les bilans hépatiques ont été impossibles à réaliser en raison des faibles volumes des prélèvements sanguins dus à la difficulté de travailler avec des patients pédiatriques. De plus, la pratique courante dans les services avec lesquels nous avons travaillé, à savoir la neurologie et la pédiatrie, consistait à traiter les patients en ambulatoire uniquement, chose qui a rendu difficile de retrouver les patients afin de leurs réaliser un bilan hépatique.

Les résultats montrant que la tranche d'âge la plus touchée était celle allant de 2 à 12 ans concordent avec les données de la littérature scientifique classant les enfants et jeunes enfants comme la principale population pédiatrique sujette aux crises épileptiques [9].

Concernant la prédominance du sexe masculin, les études qui ont évalué la prévalence de l'épilepsie selon le sexe montrent une variabilité importante. Néanmoins, la majorité consente que l'épilepsie soit légèrement plus fréquente chez les sujets de sexe masculin [10]. La différence importante entre les deux sexes dans notre étude pourrait être attribuée à la taille réduite

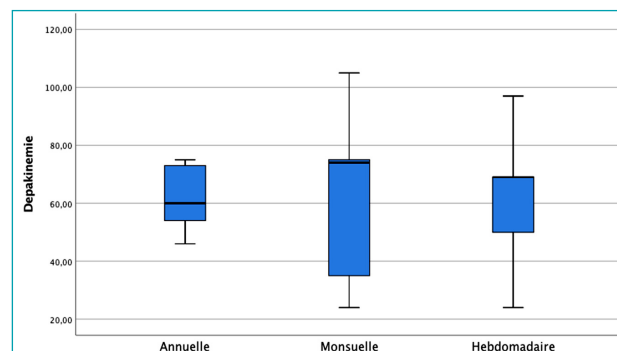


Fig. 4 : Variation de la dépakinémie en fonction de la fréquence des crises épileptiques

de l'échantillon. La manifestation la plus reportée de l'épilepsie au sein de la population étudiée était les convulsions, ceci concorde avec données de la littérature. En effet, plusieurs études épidémiologiques ont montré que les convulsions étaient les crises généralisées les plus diagnostiquées [9].

Plus de 50 % de la population étudiée décrivaient une fréquence de survenu des crises a d'annuelles à mensuelles, voir occasionnelles. Ceci laisserait penser que leur état serait stabilisé et que ces patients observaient leur traitement. Par contre 10 % des patients rapportaient la persistance des crises, étant essentiellement des crises quotidiennes, ces patients étaient considérés instables et lors de l'interrogatoire des parents des malades, aucune notion de non observance n'était déclarée.

Concernant l'instauration du traitement par la dépa-kine, 50 % des patients avaient commencé un traitement par le VPA dès que la maladie fut diagnostiquée. La tendance à recourir au VPA en première intention pourrait être expliquée par son spectre d'action très large, son efficacité et sa faible susceptibilité de provoquer une aggravation paradoxale de l'épilepsie [10].

Malgré que les données de la littérature scientifique préconisent chez l'enfant une dose journalière de 500 mg/j, 60 % des patients recevaient des posologies journalières inférieures à cette dose, ceci pourrait être expliqué par les spécificités pharmacocinétiques de l'enfant à savoir un transit intestinal modifié, une immaturité des enzymes métaboliques et de la filtration glomérulaire [10]. Tous ces facteurs pousseraient le clinicien à réduire de peu la dose préconisée. Rappelons que les dernières recommandations sur la posologie quotidienne du VPA chez l'enfant préconisent un ajustement en fonction du poids ainsi, elle est fixée à des doses de 20 à 30 mg/kg/j [11]. Dans ce travail, le manque de renseignements concernant l'adaptation posologique en fonction du poids nous a mené à se référer à la dose journalière de 500 mg/j.

Les taux plasmatiques en VPA dénotent une prédominance d'un équilibre thérapeutique chez la population étudiée, tandis qu'un faible pourcentage de cette population présentait des taux légèrement supérieurs à la marge thérapeutique avec une bonne tolérance du traitement, ceci suggère une forte variabilité interindividuelle au sein de la population pédiatrique quant à la cinétique et l'efficacité du traitement par le VPA. Par conséquent, l'interprétation des taux plasmatiques doit prendre en compte les données cliniques pour une meilleure prise en charge des patients épileptiques. Ainsi des effets indésirables peuvent apparaître même à des taux plasmatiques aussi faible que 75 µg/ml [12].

Aucune relation significative n'a été établie entre la dépa-kinémie et l'âge des patients, la posologie journalière ainsi que la fréquence des crises épileptiques

et donc nous ne pouvions pas prouver l'existence d'un lien entre ces paramètres et le taux plasmatique faible mesuré chez quelques sujets. Ce résultat pourrait être expliqué par une forte variabilité interindividuelle. Certaines études antérieures proposent une forte variabilité interindividuelle quant à la dose efficace des antiépileptiques, notamment le VPA. En effet, un patient peut être bien équilibré tout en ayant des taux plasmatiques inférieurs à l'index thérapeutique, ou au contraire nécessiter des taux plasmatiques relativement élevés [10].

## Conclusion

Le VPA est largement utilisé en première intention pour traiter une large gamme d'épilepsies infantiles, malgré ses effets indésirables fréquents et sa toxicité marquée. Le STP constitue un outil supplémentaire dans l'évaluation du traitement parallèlement à la stabilité clinique et l'apparition d'effets indésirables dose-dépendants, particulièrement chez les enfants.

Les résultats de la présente étude suggèrent une forte variabilité interindividuelle au sein de la population pédiatrique quant à la cinétique et l'efficacité du traitement par le VPA. Par conséquent, l'interprétation des taux plasmatiques doit prendre en compte les données cliniques pour une meilleure prise en charge des patients épileptiques.

Plus d'études devront être réalisées afin de confirmer ces résultats et, éventuellement, évaluer l'intérêt pratique des bilans hépatiques dans l'individualisation du traitement antiépileptique et la prévention et la prise en charge des effets indésirables. Par ailleurs, l'ensemble du corps médical doit veiller à sensibiliser les parents d'enfants épileptiques de l'importance de la surveillance des paramètres corporels et de l'état clinique de l'enfant afin d'optimiser la prise en charge de la maladie, qui est nécessaire pour préserver un bon développement neurologique et psychologique de l'enfant épileptique.

## Conflits d'intérêt :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Références

- 1- Talbert M. Guide pharmaco clinique. Paris : Moniteur des pharmacies ; 2013.
- 2- Wainsten JP. Le Larousse médical. Paris : Larousse ; 2012.
- 3- Organisation mondiale de la Santé. Aides Mémoire. [En ligne]. 2016 [Consulté le 18 Mars 2017]. Consultable à l'URL : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/fr/>.
- 4- Macdonald RL, Olsen RW. GABAA receptor channels. *Annu Rev Neurosci.* 1994 ; 17 : 569-602.
- 5- Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HI. Progress report on new anti-epileptic drugs : a summary of the Seventh Eilat Conference (EILAT VII). *Epilepsy Res* 2004 Sept - Oct ; 61(1-3) : 1-48.
- 6- De Saint-Martin A, Laugel V, Hirsch E. Epilepsies de l'enfant : choix des antiépileptiques et surveillance. *MT Pédiatrie* 2006 ; 9 (5-6) : 213-224.
- 7- Bentué-Ferrer D, Olivier Tribut O, Verdier MC. Suivi thérapeutique pharmacologique du valproate. *Thérapie* 2010 Mai-Juin ; 65 (3) : 233-240.
- 8- Bartelink IH, Rademaker CMA, Schobben AF, Van der Anker JN. Guidelines on Paediatric Dosing on the Basis of Developmental Physiology and Pharmacokinetic Considerations. *Clinical Pharmacokinetics* 2006 ; 45 (11) : 1077-1097.
- 9- Cowan LD. The Epidemiology of the Epilepsies in Children. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews* 2002 ; 18 : 171-181.
- 10- Gélisse P, Crespe A, Genton P. Les médicaments de l'épilepsie. *Thérapie* 2008 Novembre-Décembre ; 63 (6) : 425-451.
- 11- Bourgeois B. Antiepileptic drugs. In : Wallace S, Farrell K, eds. *Epilepsy in children*. London : Arnold Publisher, 2004 : 387-404.
- 12- Bauer LA. *Applied Clinical Pharmacokinetics*. New York : McGraw-Hill Medical ; 2008.