

Enfant épileptique en rémission: Effet seuil de l'acide valproïque

Epileptic child in remission: Ceiling effect of valproic acid

Mariam Kammoun¹, Rim Charfi¹, Abir Boussetta², Khoulood Ferchichi¹, Rania Affes¹, Mouna Ben Sassi¹, Syrine Ben Hammamia¹, Mouna Daldoul¹, Emna Gaies¹, Riadh Daghfous¹, Tahar Gargah², Sameh Trabelsi¹

1. University of Tunis El Manar, Faculty of Medicine of Tunis, 1007, Centre National Chalbi Belkahia de Pharmacovigilance, Service de Pharmacologie Clinique, LR16SP02, 1006, Tunis, Tunisia

2. University of Tunis El Manar, Faculty of Medicine of Tunis, 1007, Hôpital Charles Nicolle, Service de Pédiatrie, 1006, Tunis, Tunisia

RÉSUMÉ

Introduction: Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de l'acide valproïque (VPA) chez les enfants épileptiques permet d'optimiser le traitement afin de favoriser le contrôle des crises et de détecter les enfants réfractaires qui devraient être pris en charge précocement. Le but de notre travail était d'identifier un effet seuil de dose et/ou de concentration du VPA chez des enfants épileptiques en rémission.

Méthodes: Cette étude rétrospective a été menée en Pharmacologie Clinique incluant des enfants épileptiques (2-18 ans), adressés pour au moins deux dosages de la concentration plasmatique résiduelle (C0) du VPA sur une période de 13 ans.

Résultats: Nous avons inclus 88 enfants dont 67% (n=59) étaient en rémission (G1) et 33% (n=29) ne répondaient pas aux critères de rémission (G2). Dix enfants (11%) ont présenté des événements indésirables dont les plus rapportés étaient à type de troubles digestifs et neuropsychologiques. La dose pondérale (Dp) moyenne du VPA dans le G1 ($21,53 \pm 7,95$ mg/kg/j) était significativement inférieure à celle du G2 ($26,81 \pm 9,99$ mg/kg/j), $p=0,0086$. La C0 moyenne de VPA était de $60,76 \pm 20,22$ µg/mL dans le G1 et de $62,47 \pm 23,04$ µg/mL dans le G2 sans différence significative. La Dp seuil pour la rémission était de 44,44 mg/kg/j.

Conclusion: Dans notre étude, la Dp moyenne du VPA des enfants épileptiques en rémission était significativement inférieure à celle du G2. Un effet seuil de dose limitant l'efficacité du traitement pour atteindre la rémission de 44,44 mg/kg/j.

Mots-clés: Suivi thérapeutique pharmacologique, Acide valproïque, Enfant, Crises d'épilepsie, Rémission

ABSTRACT

Introduction: Therapeutic drug monitoring (TDM) of valproic acid (VPA) for epileptic children aims to optimize treatment, hence promoting seizure control, and to detect refractory cases that should be managed early. We aimed to identify a ceiling dose and a trough serum level of VPA in epileptic children in remission.

Methods: This retrospective study was carried out at Clinical Pharmacology, involving epileptic children (2-18 years) who were referred at least two times for a VPA trough level measurement over a 13-year period (2009-2022).

Results: We included 88 children, of whom 67% (n=59) were in remission (G1) and 33% (n=29) did not meet remission criteria (G2). Ten children (11%) experienced adverse events, predominantly gastrointestinal and neuropsychological disturbances. Mean weight-based dose of VPA in G1 (21.53 ± 7.95 mg/kg/day) was significantly lower than in G2 (26.81 ± 9.99 mg/kg/day), $p=0.009$. Mean VPA trough serum level was 60.76 ± 20.22 µg/mL in G1 and 62.47 ± 23.04 µg/mL in G2 with no significant difference.

The ceiling daily dose of VPA to achieve remission was 44.44 mg/kg/day.

Conclusion: Our study showed that the average weight-based dose of VPA in children in remission was lower than that in G2. A ceiling dose of 44.44 mg/kg/day of VPA limiting treatment efficacy for achieving remission was identified.

Key-words: Pharmacological therapeutic drug monitoring, Valproic acid, Child, Epileptic seizures, Remission

Correspondance

Khoulood Ferchichi

University of Tunis El Manar, Faculty of Medicine of Tunis, 1007, Centre National Chalbi Belkahia de Pharmacovigilance, Service de Pharmacologie Clinique, LR16SP02, 1006, Tunis, Tunisia

Email: kholod.ferchichi@gmail.com

INTRODUCTION

L'épilepsie est un trouble neurologique qui touche cinquante millions de personnes dans le monde, dont plus de la moitié sont des enfants. Elle a un impact physique, psychologique, économique et social significatif sur les enfants et leurs familles [1,2].

L'acide valproïque (VPA) est un antiépileptique à large spectre thérapeutique [3]. De par ses propriétés et son coût, il constitue l'un des traitements les plus prescrits chez l'enfant épileptique en monothérapie ou en association.

La récurrence des crises chez les enfants épileptiques sous traitement constitue un problème majeur dans la prise en charge de ces enfants d'autant plus que les antiépileptiques, dont le VPA, exposent à une grande variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique. Dans ce contexte, le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est utile pour l'adaptation posologique du VPA chez les enfants épileptiques. Selon la Société Française de Pharmacologie, le STP est recommandé, chez l'enfant, particulièrement, en cas de polymédication, d'inefficacité, de modification de la posologie, de suspicion d'effets indésirables ou de mauvaise observance [3]. Il permet également de détecter et de prendre en charge précocement les enfants réfractaires afin d'améliorer leur qualité de vie.

Etablir les facteurs favorisant la rémission chez les enfants épileptiques sous VPA tels qu'une dose et/ou une concentration plasmatique résiduelle (CO) seuil aiderait non seulement à évaluer leur statut épileptique, mais permettrait, également, d'éviter des escalades inefficaces des doses chez les enfants épileptiques pharmacorésistants.

La notion d'effet seuil a été introduite par D'Anto et al en 2017. Ces auteurs ont établi un effet seuil de la lamotrigine chez des patients épileptiques adultes en rémission en se basant sur la CO de cet antiépileptique [4]. C'est dans ce cadre que nous avons mené cette étude dont l'objectif était d'identifier un effet seuil de dose et/ou de CO en comparant les doses pondérales (Dp) et les CO du VPA chez des enfants épileptiques en rémission et chez ceux dont les crises se poursuivent.

METHODES

Notre étude était rétrospective, menée au Service de Pharmacologie Clinique de janvier 2009 à janvier 2022. Elle a porté sur des enfants épileptiques suivis dans un Service de Pédiatrie qui ont été adressés pour le STP du VPA. Nous avons inclus les enfants suivis pour une épilepsie généralisée, âgés entre deux et 18 ans et qui ont été adressés au moins deux fois pour le dosage de la CO du VPA. Ces enfants épileptiques étaient sous mono ou plurithérapie (si épilepsie réfractaire). Seul le dernier dosage a été étudié. Ont été exclus, les enfants épileptiques dont les renseignements cliniques étaient incomplets, ceux qui n'ont pas atteint l'état d'équilibre ou steady state (3 à 5 jours [3]) et ceux qui avaient une mauvaise observance. La population de notre étude a été

sélectionnée à partir de la base de données informatisée. Les dossiers médicaux des enfants épileptiques inclus ont été étudiés au service de pédiatrie d'origine. La confidentialité et l'anonymisation des données pour l'étude analytique ont été respectées. Le protocole du travail a été soumis et accepté par le comité d'éthique. Pour identifier un effet seuil de dose et/ou de CO dans la population de l'étude, nous avons comparé les doses pondérales (Dp) et les CO du VPA chez les enfants épileptiques, de l'étude, qui sont en rémission avec ceux dont les crises se poursuivent. Les critères de jugements étaient :

- *La rémission* : Ont été considérés en rémission, selon la ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE), tous les patients qui n'ont pas eu de crise pendant une durée de trois fois le plus long intervalle sans crise avant une intervention médicale lors d'un suivi d'au moins un an. Si cette durée est inférieure à un an, la durée sans crises devrait être d'un an pour que le patient soit considéré en rémission [5,6]. Nous avons, donc, réparti les enfants épileptiques de l'étude en deux groupes, le groupe 1 des enfants en rémission et le groupe 2 des enfants ne répondant pas aux critères de rémission.

- *La dose pondérale de VPA* : recommandée de 10 à 30 mg/kg/jour [7].

- *La concentration plasmatique résiduelle de l'acide valproïque*

Pour chaque patient, un échantillon sanguin dans un tube hépariné ou d'acide éthylène diamine tétra-acétique a été recueilli avec une fiche de renseignement.

Le dosage de la CO du VPA a été effectué moyennant un immunoessai automatisé (limite de quantification de 2µg/mL). L'intervalle thérapeutique de la CO du VPA était de 50 à 100µg/mL [8].

Les données ont été analysées au moyen du logiciel SPSS version 26.0. Nous avons calculé des fréquences simples et des fréquences relatives exprimées en pourcentage pour les variables qualitatives. Nous avons calculé des médianes pour les variables quantitatives à distribution non-Gaussienne, et des moyennes avec des écarts-types pour les variables quantitatives à distribution normale ou quasi normale selon l'asymétrie (skewness) et d'aplatissement (kurtosis). Les comparaisons de plusieurs (≥ 2) moyennes ont été effectuées au moyen du test ANOVA d'analyse de la variance paramétrique. Les comparaisons des pourcentages ont été effectuées par le test du chi-deux de Pearson ou par le test exact bilatéral de Fisher. Dans tous les tests statistiques, le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

RESULTATS

Nous avons inclus 450 prélèvements sanguins pour le dosage de la CO du VPA provenant de 88 enfants. Parmi eux, 59 enfants appartenaient au groupe 1 « enfants épileptiques en rémission » et 29 enfants appartenaient au groupe 2 « enfants épileptiques ne répondant pas aux critères de rémission » (Figure 1).

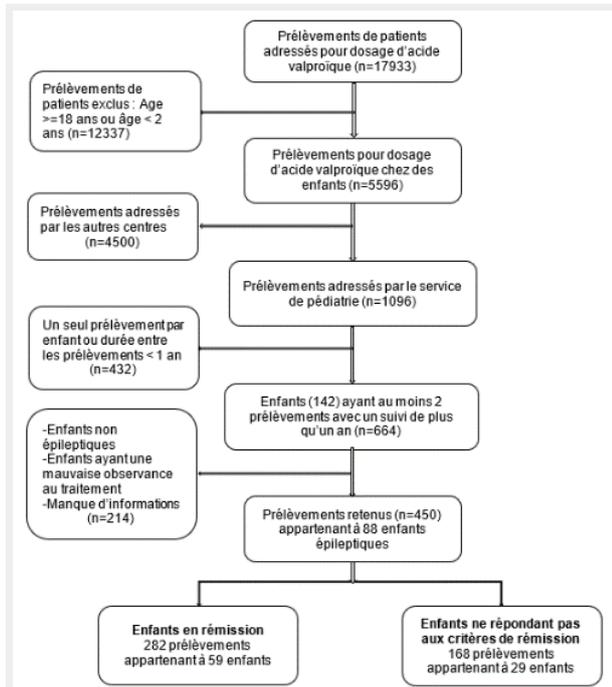


Figure 1. Diagramme d'inclusion des enfants épileptiques sous acide valproïque

Données épidémiologiques : genre et âge

La population de l'étude comportait 45 garçons (51%) avec un genre-ratio garçons/filles de 1,05. Le groupe 1 était composé de 28 garçons (47,5%) et 31 filles (52,5%) avec un genre-ratio de 0,9. Le groupe 2 comprenait 17 garçons (58,6%) et 12 filles (41,4%) avec un genre-ratio de 1,41. La différence entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative ($p=0,969$).

La médiane d'âge était de 8,69 ans (3,08 à 17,80 ans). L'âge médian des filles (7,26 ans, 3,08 à 17,8 ans), était inférieur à celui des garçons (10,02 ans), sans différence significative ($p=0,485$). La médiane d'âge du groupe 1 était, comparable à celle du groupe 2 sans différence statistiquement significative.

Caractéristiques de l'épilepsie et traitement

La durée moyenne de l'évolution de l'épilepsie était de $5,25 \pm 3,37$ ans (1,16 à 14,77 ans). Il n'y avait pas de différence significative concernant la durée moyenne de l'évolution de l'épilepsie dans les groupes 1 et 2.

Traitement antiépileptique

La durée médiane de la prise du VPA était de 3,13 ans (1,01 à 14,77 ans).

Le VPA était administré par voie orale en deux (92%) ou trois fois par jour (8%).

Six enfants dont trois du groupe 1 (5,1%) et trois du groupe 2 (10,3%) prenaient un traitement antiépileptique par voie orale associé au VPA. Leur Dp moyenne de VPA était de $27,57 \pm 11,17$ mg/kg/j quant à ceux qui étaient sous monothérapie cette moyenne était de $22,95 \pm 8,79$ mg/kg/j sans différence significative ($p=0,225$).

Suivi thérapeutique pharmacologique de l'acide valproïque et données pharmacocinétiques

Le nombre moyen des dosages de la CO du VPA réalisés par enfant durant la période de suivi était de 5,11 dosages avec des extrêmes allant de 2 à 15 dosages. Cette moyenne était de 4,78 dosages dans le groupe 1 et 5,79 dosages dans le groupe 2 sans différence significative ($p=0,145$).

- Dose pondérale d'acide valproïque

La Dp moyenne de VPA était de $23,27 \pm 8,97$ mg/kg/j (5,06 à 48,39 mg/kg/j). Elle était de $21,53 \pm 7,95$ mg/kg/j dans le groupe 1, significativement inférieure à celle du groupe 2 ($p=0,0086$) qui était de $26,81 \pm 9,99$ mg/kg/j. Le seuil de la Dp dans le groupe 1 était de 44,44 mg/kg/j alors que celui du groupe 2 était de 48,39 mg/kg/j. Toutefois, seuls deux enfants épileptiques du groupe 2 avaient une Dp supérieure au seuil de 44,44 mg/kg/j (Figure 2).

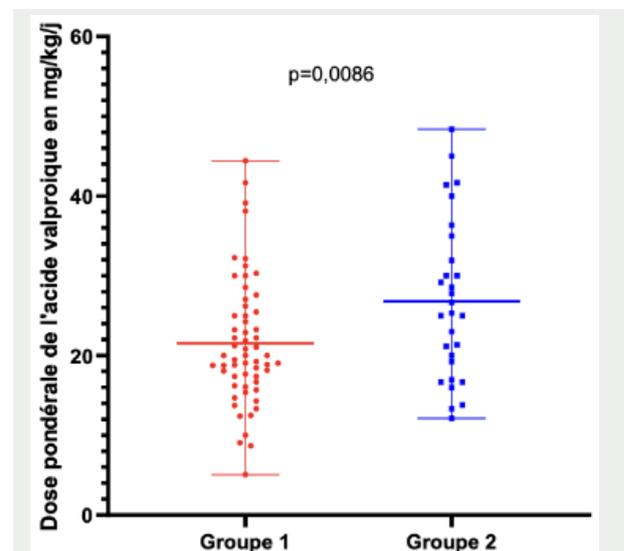


Figure 2. Répartition des doses pondérales de l'acide valproïque dans les deux groupes d'enfants épileptiques et effet seuil de dose

- Concentration plasmatique résiduelle de l'acide valproïque

La CO moyenne du VPA était de $61,32 \pm 21,07$ µg/mL (13,36 à 122,30 µg/mL). La relation entre la CO moyenne du VPA en fonction de la Dp de VPA n'était pas linéaire ($R^2=0,0001558$).

Il n'y avait pas de différence significative dans la CO moyenne de VPA entre les groupes 1 et 2.

La CO du VPA était dans l'IT chez 64,8% des enfants épileptiques. La différence entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative (Tableau 1).

Évènements indésirables rapportés

Dans notre étude, 10 patients (11,4%) ont présenté des évènements indésirables au moment du dosage sans une différence statistiquement significative entre les deux groupes.

Parmi ces enfants, neuf prenaient le VPA seul et un seul enfant du groupe 2 prenait une bithérapie (VPA-lamotrigine). Les évènements indésirables cités étaient au nombre de 13.

Tableau 1. Caractéristiques de la population

	Groupe 1 (n=59)	Groupe 2 (n=29)	p
Médiane d'âge	8,53 (3,08-17,80)	9,74 (3,40-17,07)	0,530
Genre-ratio garçons /filles	0,9	1,41	0,969
Durée moyenne de l'évolution de l'épilepsie en années	4,96 (1,16-13,42)	5,84 (1,21-14,77)	0,251
Moyenne du nombre de dosages par patient	4,78 (2-14)	5,79 (2-15)	0,145
Dp moyenne du VPA en mg/kg/j	21,53 (5,06-44,44)	26,81 (12,12-48,39)	0,0086
CO moyenne du VPA en µg/mL	60,76 (13,36-122,3)	62,47 (17,15-112,47)	0,723
CO supra-thérapeutique (%)	3,4%	6,9%	0,536
CO dans l'IT (%)	62,7%	69%	
CO infra-thérapeutique (%)	33,9%	24,1%	
Enfants ayant présenté des événements indésirables (%)	7 (11,9 %)	3 (10,3%)	0,570
Antiépileptique associé (%)	3 (5,1%)	3 (10,3%)	0,308

Evènements indésirables rapportés

Dans notre étude, 10 patients (11,4%) ont présenté des évènements indésirables au moment du dosage sans une différence statistiquement significative entre les deux groupes.

Parmi ces enfants, neuf prenaient le VPA seul et un seul enfant du groupe 2 prenait une bithérapie (VPA-lamotrigine). Les évènements indésirables cités étaient au nombre de 13. Des troubles digestifs ont été rapportés à type de douleur abdominale (n=4), de nausées (n=1) et d'anorexie (n=1). Des troubles neuropsychologiques ont été également rapportés et étaient à type d'excitation (n=4) et de trouble du sommeil (n=2). Par ailleurs, une patiente a rapporté une chute de cheveux.

Parmi ces enfants, un seul avait une CO du VPA supra-thérapeutique et avait présenté un évènement indésirable à type de troubles digestifs (anorexie associée à des douleurs abdominales) La Dp moyenne des enfants ayant rapporté des évènements indésirables était de 25,28±9,8 mg/kg/j supérieure à celle des autres enfants (23,01±8,89 mg/kg/j) sans différence significative (p=0,454).

La CO moyenne de VPA des enfants ayant présenté des évènements indésirables était de 60,02±28,62 µg/mL et celle des autres enfants était de 61,49±20,14 µg/mL sans différence significative (p=0,837).

DISCUSSION

Principaux résultats de l'étude

La récurrence des crises chez les enfants épileptiques sous traitement constitue un problème majeur dans la prise en charge de ces enfants et ce sur les plans cognitif,

psychologique et social. La réponse au traitement, notamment le VPA peut être liée au patient, à la pathologie ou au traitement. Etablir une dose et/ou une CO seuil du VPA aiderait non seulement à évaluer leur statut épileptique, mais permettrait, également, d'éviter des escalades inefficaces des doses chez les enfants épileptiques pharmaco résistants, pouvant d'une part, augmenter le risque de survenue d'effets indésirables et d'autre part, engendrer des coûts de santé élevés et inutiles. C'est dans ce cadre que nous avons mené cette étude dont l'objectif était d'identifier un effet seuil de dose et/ou de CO en comparant les doses et les CO du VPA chez des enfants épileptiques en rémission et chez ceux dont les crises se poursuivent.

Dans cette étude rétrospective, 88 enfants ont été inclus et répartis en deux groupes selon l'évolution clinique de l'épilepsie. Le groupe 1 (59 enfants en rémission) et le groupe 2,

La Dp moyenne du VPA était significativement plus élevée dans le groupe 2 (21,53±7,95 mg/kg/j dans le groupe 1 versus 26,81±9,99 mg/kg/j dans le groupe 2) avec p=0,0086. Le seuil de la Dp dans le groupe 1 était de 44,44 mg/kg/j alors que celui du groupe 2 était de 48,39 mg/kg/j. Néanmoins, seuls deux enfants épileptiques du groupe 2 avaient une Dp supérieure au seuil de 44,44 mg/kg/j.

La différence entre les CO moyennes du VPA dans les deux groupes n'était pas significative. Il n'y avait donc pas d'effet seuil pour la CO de VPA.

Dans notre étude, des évènements indésirables ont été rapportés chez 11,4% des enfants épileptiques. Les troubles digestifs ainsi que les troubles neuropsychologiques étaient les plus rapportés. La Dp moyenne de VPA de ces enfants était plus élevée par rapport à ceux qui n'ont pas présenté des évènements indésirables sans différence significative.

Points forts et limites de l'étude

Notre étude est parmi les rares travaux visant à identifier un effet seuil des doses et des CO du VPA chez des enfants, qui sont suivis pour une épilepsie généralisée.

Cependant, cette étude comporte certaines limites. Il s'agit d'une étude rétrospective, d'où le manque de certaines données pouvant être utiles à l'étude (exclus = 5146 prélèvements sur 5596). D'où un nombre réduit de patients dans les divers sous-groupes. La Dp moyenne du VPA était significativement plus élevée dans le groupe 2 mais pour un nombre assez réduit d'enfants épileptiques. Nous proposons de ce fait, de s'engager dans des études prospectives à plus large échelle (études multicentriques) qui permettraient d'identifier un éventuel effet seuil de dose et de concentration du VPA.

Discussion des résultats

Données épidémiologiques et cliniques

Nous avons inclus 88 enfants qui ont été répartis en deux groupes selon la réponse clinique au traitement antiépileptique. Il y avait 51% de garçons. La médiane d'âge était de 8,69 ans.

Selon la majorité des études, la prescription du VPA serait prédominante par rapport aux autres antiépileptiques allant jusqu'à 33% des cas d'épilepsie des enfants et des adultes dont 54,2 sont du genre masculin [4-13]. Ceci pourrait être expliqué par son large spectre d'action, le hissant au premier rang des recommandations surtout en cas de crises tonico-cloniques généralisées [14]. Mais également par son moindre coût [15].

Dans cette étude, l'âge médian des filles (7,26 ans) était inférieur à celui des garçons (10,02 ans), sans différence significative.

Plusieurs études ont rapporté que le VPA était un antiépileptique tératogène et exposait à un risque de survenue de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero [16,17]. Pendant la grossesse et pour les femmes en âge de procréation, les antiépileptiques recommandés sont la lamotrigine et le lévétiracétam [18-20]. Les recommandations indiquent que compte tenu de son effet tératogène et du risque accru de développement de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero, le VPA est contre-indiqué pendant la grossesse, sauf s'il n'existe aucune alternative thérapeutique appropriée. Il est de même contre-indiqué chez les filles, les adolescentes et les femmes en âge de procréer sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres antiépileptiques et si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont respectées [21].

Dans cette étude, les différences entre le genre-ratio et l'âge ainsi que la durée d'évolution de l'épilepsie entre les deux groupes 1 et 2 n'étaient pas significatifs. La durée médiane de la prise du VPA était respectivement de 2,86 ans dans le groupe 1 et de 3,72 ans dans le groupe 2. Selon un essai contrôlé randomisé, le VPA dépasserait le lévétiracétam en termes de délai pour atteindre 12 mois de rémission, de délai avant l'échec du traitement, de rémission à deux ans et de coût [22]. Dans une méta-analyse, la prescription du VPA était recommandée en première intention dans les crises tonico-cloniques généralisées [14], en dehors des jeunes filles et des femmes en âge de procréation. Le VPA est également indiqué en deuxième intention dans plusieurs autres types d'épilepsie [15].

Dans cette étude, 11,4% des patients avaient rapporté des événements indésirables du VPA au moment du dosage. Plusieurs études ont trouvé des chiffres plus élevés allant de 26 à 43% des patients sous VPA seul ou associé à d'autres antiépileptiques [23-25] témoignant d'une sous-notification. Parmi les événements indésirables rapportés, nous avons noté des troubles digestifs dans 46,1% des cas à type de douleurs abdominales, de nausées et d'anorexie, des troubles neuropsychologiques dans 46,1% des cas à type d'excitation et de trouble du sommeil, ainsi qu'une chute des cheveux. Ces résultats sont conformes aux données de la littérature [26-30]. Concernant les événements indésirables graves ils seraient dominés par la toxicité hépatique, la pancréatite et l'encéphalopathie [26,27]. D'après la littérature, les enfants, sous VPA, présentant des troubles digestifs et/ou des troubles du comportement, avaient des CO de VPA plus élevées que celles des enfants sans événements

indésirables [3,23]. D'autres effets indésirables tels que la toxicité hépatique et la pancréatite semblent être idiosyncrasiques [31].

Effet seuil de l'acide valproïque

Dans notre étude, la CO du VPA était dans l'IT chez 63% des enfants du groupe 1 et 69% de ceux du groupe 2. Elle était supra-thérapeutique chez respectivement 3 et 7% des enfants des groupes 1 et 2. Ce résultat concorde avec plusieurs études dont une étude menée chez des enfants traités par le VPA, qui suggère qu'une CO supra-thérapeutique diminue nettement la probabilité de rémission et augmente le risque de toxicité [32].

En comparant les moyennes, nous avons constaté que la Dp et la CO moyennes du VPA des enfants du groupe 2 étaient relativement élevées (26,81±9,99 mg/kg/j et 62,47 µg/mL) par rapport au groupe 1 en rémission (21,53±7,95 mg/kg/j et 60,76 µg/mL). Ces résultats concordent avec la majorité des études qui, comme la nôtre, ont montré que la Dp moyenne ainsi que la CO moyenne du VPA étaient plus élevées chez les patients dont les crises se poursuivent [33].

Selon nos résultats, les enfants du groupe 1, en rémission, prenaient des Dp significativement plus faibles par rapport à ceux du groupe 2 (p=0,0086). Ce résultat suggère l'existence d'un effet seuil de dose de VPA limitant l'efficacité du traitement pour atteindre la rémission chez les enfants dont les crises se poursuivent en augmentant les Dp au-dessus d'une Dp plafond de 44,44 mg/kg/j. La mauvaise observance au traitement est considérée comme la cause la plus fréquente de la réapparition des crises épileptiques [34]. Il est ainsi préférable d'identifier une mauvaise observance grâce au STP puisque l'interrogatoire est considéré comme une méthode qui la surestime [35]. Selon les études, cette variabilité interindividuelle pourrait être d'origine pharmacocinétique (absorption, distribution et métabolisme du VPA) et serait influencée par plusieurs gènes tels que des mutations dans les gènes codant pour la P-glycoprotéine ou la protéine de résistance aux médicaments, qui affectent la réponse pharmacocinétique et pharmacodynamique du VPA [36-38].

CONCLUSION

Dans cette étude, nous avons trouvé que la Dp moyenne du VPA des enfants épileptiques en rémission était significativement inférieure à celle des autres enfants. Un effet seuil de dose de VPA de 44,44 mg/kg/j pour atteindre la rémission chez les enfants dont les crises se poursuivent, a été identifié. Le STP du VPA est un outil important dans la prise en charge des enfants épileptiques, particulièrement en cas d'inefficacité ou de mauvaise observance du traitement.

Abréviations

CO : Concentration plasmatique résiduelle
Dp : Dose pondérale
STP : Suivi thérapeutique pharmacologique
VPA : Acide valproïque

RÉFÉRENCES

- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
- Saad K. Childhood epilepsy: an update on diagnosis and management. *Am J Neurosci*. 2014;5(2):36-51.
- Bentué Ferrer D, Tribut O, Verdier MC. Suivi thérapeutique pharmacologique du valproate. *Therapie*. 2010;65(3):233-40.
- D'anto J, Wnuk W, Rossetti AO, Decosterd LA, Buclin T, Novy J. Lamotrigine serum levels: ceiling effect in people with epilepsy in remission? *Epilepsy Behav*. 2017;74:41-4.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-77.
- Brandon Westover M, Cormier J, Bianchi MT, Shafi M, Kilbride R, Cole AJ, et al. Revising the "rule of three" for inferring seizure freedom. *Epilepsia*. 2012;53(2):368-76.
- Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs*. 2002;16(10):695-714.
- Theodore WH. Rational use of antiepileptic drug levels. *Pharmacol Ther*. 1992;54(3):297-305.
- Ministère des Solidarités et de la Santé. Résumé des caractéristiques du produit valproate de sodium viatris LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée. [En ligne]. Mar 2024 [Consulté le 23 mars 2024]. Consultable à l'URL: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61698947&typedoc=R#HautDePage>
- Charfi R, Gaies E, Ben Sassi M, El Jebari H, Kammoun R, Dahmene I, et al. Is there a ceiling lamotrigine serum level in epileptic children in remission? *Therapie*. 2022;77(4):461-6.
- Turnbull DM, Rawlins MD, Weightman D, Chadwick DW. Plasma concentrations of sodium valproate: their clinical value. *Ann Neurol*. 1983;14(1):38-42.
- Kissani N. Situation de l'épilepsie dans la région nord africain et moyen orient et printemps arabe. *North Afr Middle East Epilepsy J*. 2012;1(1):5-13.
- Guillo S, Tran D, Auvin S, De Rycke Y, Tubach F. Utilisation des médicaments antiépileptiques dans les épilepsies pédiatriques en France : une étude de cohorte historique dans le système national des données de santé. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2022;70:S11-2.
- Nevitt SJ, Sudell M, Cividini S, Marson AG, Tudur Smith C. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;4(4):CD011412.
- National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies in children, young people and adults. [En ligne]. Avr 2022 [Consulté le 23 mars 2024]. Consultable à l'URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217>
- Arpino C, Brescianini S, Robert E, Castilla EE, Cocchi G, Cornel MC, et al. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an international database on malformations and drug exposure. *Epilepsia*. 2000;41(11):1436-43.
- Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2012;11(9):803-13.
- Meador KJ, Pennell PB, May RC, Gerard E, Kalayjian L, Velez Ruiz N, et al. Changes in antiepileptic drug-prescribing patterns in pregnant women with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018;84:10-4.
- Kim H, Faught E, Thurman DJ, Fishman J, Kalilani L. Antiepileptic drug treatment patterns in women of childbearing age with epilepsy. *JAMA Neurol*. 2019;76(7):783-90.
- Meador KJ, Penovich P, Baker GA, Pennell PB, Bromfield E, Pack A, et al. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav*. 2009;15(3):339-43.
- Haute Autorité de Santé. Fiche mémo : filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant une épilepsie : spécialités à base de valproate et alternatives médicamenteuses [En ligne]. Sept 2018 [Consulté le 23 mars 2024]; [5 pages]. Consultable à l'URL: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-11/fm_valproate_epilepsie_maj_oct2018.pdf
- Marson A, Burnside G, Appleton R, Smith D, Leach JP, Sills G, et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10282):1375-86.
- Herranz JL, Armijo JA, Arteaga R. Clinical side effects of phenobarbital, primidone, phenytoin, carbamazepine, and valproate during monotherapy in children. *Epilepsia*. 1988;29(6):794-804.
- Dulac O, Steru D, Rey E, Perret A, Arthuis M. Sodium valproate monotherapy in childhood epilepsy. *Brain Dev*. 1986;8(1):47-52.
- Covanis A, Gupta AK, Jeavons PM. Sodium valproate: monotherapy and polytherapy. *Epilepsia*. 1982;23(6):693-720.
- Marcia L, Buck ML. Valproic acid in the treatment of pediatric seizures. *Pediatric Pharmacotherapy*. [En ligne]. Déc 1997 [Consulté le 23 mars 2024]; 3(3): [4 pages]. Consultable à l'URL: <https://med.virginia.edu/pediatrics/wp-content/uploads/sites/237/2015/12/199703.pdf>
- Bentué Ferrer D, Tribut O, Verdier MC. Suivi thérapeutique pharmacologique du valproate. *Therapie*. 2010;65(3):233-40.
- Wallace SJ. A comparative review of the adverse effects of anticonvulsants in children with epilepsy. *Drug Saf*. 1996;15(6):378-93.
- Shakerdi L, Ryan A. Drug-induced hyperammonaemia. *J Clin Pathol*. 2023;76(8):501-9.
- Nanau RM, Neuman MG. Adverse drug reactions induced by valproic acid. *Clin Biochem*. 2013;46(15):1323-38.
- Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2007;48(7):1223-44.
- Armijo Simón JA, Herranz Fernández JL, Valiente Domingo R, Manjón Cabeza R. Therapeutic ranges of anti-epileptic drugs in monotherapy of children. *An Esp Pediatr*. 1991;34(1):32-42.
- Na Ayudhya DP, Suwanmanee J, Visudtibhan A. Pharmacokinetic parameters of total and unbound valproic acid and their relationships to seizure control in epileptic children. *Am J Ther*. 2006;13(3):211-7.
- Huff JS, Melnick ER, Tomaszewski CA, Thiessen MW, Jagoda AS, Fesmire FM, et al. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with seizures. *Ann Emerg Med*. 2014;63(4):437-47.
- Lisk DR, Greene SH. Drug compliance and seizure control in epileptic children. *Postgrad Med J*. 1985;61(715):401-5.
- Perucca E. Patient-tailored antiepileptic drug therapy: predicting response to antiepileptic drugs. *Int Congr Ser*. 2002;1244(2):93-103.
- Zhu MM, Li HL, Shi LH, Chen XP, Luo J, Zhang ZL. The pharmacogenomics of valproic acid. *J Hum Genet*. 2017;62(12):1009-14.
- Sisodiya SM, Lin WR, Squier MV, Thom M. Multidrug-resistance protein 1 in focal cortical dysplasia. *Lancet*. 2001;357(9249):42-3.