

DOSAGE DE L'ACIDE VALPROÏQUE LIBRE (RÉFÉRENCE – 2013.03.006)

Avis d'évaluation

1 INFORMATION GÉNÉRALE

- 1.1 **Demandeur** : Hôpital Maisonneuve-Rosemont
- 1.2 **Date de transmission de la demande d'examen au MSSS** : 1^{er} mai 2013
- 1.3 **Date de réception de la demande à l'INESSS** : 1^{er} novembre 2013
- 1.4 **Date de transmission de l'avis au ministre** : 28 février 2014

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information scientifique et commerciale déposée par le demandeur ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

2 TECHNOLOGIE, SOCIÉTÉ ET LICENCES

2.1 Nom de la technologie

Ultrafiltration préalable au dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (*chemiluminescent microparticle immunoassay* – CMIA).

2.2 Description brève des technologies et précisions techniques et cliniques

Le requérant utilise une ultrafiltration du sérum pour purifier l'échantillon avant la quantification de l'acide valproïque sous sa forme libre par dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA).

L'ultrafiltration a pour but de purifier l'échantillon en gardant uniquement la fraction libre¹ de l'acide valproïque, c'est-à-dire la forme non liée aux protéines [Liu *et al.*, 1992; Cramer *et al.*, 1983]. La méthode du requérant consiste d'abord à préparer le sérum par une centrifugation initiale. Ensuite, une aliquote est filtrée à travers une membrane filtrante de pores de très petit diamètre² à l'aide d'une seconde centrifugation afin d'obtenir un

1. Plus de 90 % de l'acide valproïque est lié aux protéines plasmatiques (principalement l'albumine) [APC, 2013].

2. La membrane filtrante est intégrée dans un tube prévu à cette fin.

ultrafiltrat sans les protéines (information fournie par le requérant).

Le CMIA est un dosage immunologique pour la mesure quantitative de l'acide valproïque dans le sérum ou le plasma humain. Des microparticules paramagnétiques recouvertes d'anticorps anti-acide valproïque se lient à l'acide valproïque présent dans l'échantillon et au conjugué d'acide valproïque marqué à l'acridinium. Après lavage, les solutions de préactivation et d'activation sont ajoutées³. La réaction chimiluminescente qui en résulte est mesurée en unités relatives de lumière (URL) par l'analyseur [Abbott Laboratories, 2009]. La relation entre la quantité d'analyte (acide valproïque de l'échantillon) et les URL est inverse. Autrement dit, plus il y a d'analyte, moins intense est le signal lumineux.

Les valeurs de référence retenues par le laboratoire du requérant sont de 35 à 70 µmol/l pour la fraction libre et de 347 à 693 µmol/l pour l'acide valproïque total.

2.3 Société ou développeur

Méthode maison pour l'ultrafiltration; trousse de réactifs de la compagnie Abbott Laboratories pour le CMIA.

2.4 Licences : ne s'applique pas.

2.5 Brevet, le cas échéant : ne s'applique pas.

2.6 Statut d'homologation (Santé Canada, FDA)

La trousse de réactifs, ARCHITECT Valproic Acid^{MC}, est homologuée par Santé Canada (n° 1199, 21 mai 2009) et par la FDA (n° K090358, 7 août 2009).

2.7 Valeur pondérée : 38,0

3 INDICATIONS CLINIQUES, MILIEU DE PRATIQUE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

3.1 Patients ciblés

Patients traités à l'acide valproïque, qui présentent des signes et des symptômes de toxicité malgré des concentrations normales d'acide valproïque total ou qui ont besoin d'un suivi de la thérapie en cas d'hypoprotéïnémie (y inclus l'hypoalbuminémie), d'insuffisance rénale ou hépatique, d'hépatite ou pour les patients traités à l'acide valproïque en pédiatrie.

3.2 Description de la maladie visée

L'épilepsie et son traitement

L'épilepsie est la maladie neurologique la plus fréquente, après la migraine. Sa prévalence estimée varie entre 0,5 % et 1 % dans la population occidentale [Forsgren *et al.*, 2005]. Elle se caractérise par des crises récurrentes causées par une activité cérébrale excessive.

L'acide valproïque est un médicament anticonvulsif indiqué pour le traitement des absences épileptiques simples ou complexes⁴, en monothérapie ou en combinaison avec d'autres anticonvulsivants. Il est également utile pour traiter des crises convulsives généralisées

3. Ces solutions servent à activer le chromophore, soit l'acridinium.

4. L'absence épileptique simple se définit comme une très brève obnubilation ou perte de conscience (habituellement 2 à 15 secondes), accompagnée de décharge épileptique généralisée sans autre signe clinique observable. Le terme « absence épileptique complexe » est utilisé lorsque d'autres signes cliniques sont présents [APC, 2013].

d'emblée avec manifestations tonico-cloniques [APC, 2013], des troubles polaires et dans la prophylaxie de la migraine [DeVane, 2003; Warner *et al.*, 1998]. Ce médicament a été utilisé en clinique la première fois en 1964 [Liu *et al.*, 1992]. Il est disponible en France depuis 1967 et aux États-Unis depuis 1978 [Bentué-Ferrer *et al.*, 2010]. Au Québec, il est inscrit à la liste des médicaments et couvert par le régime public d'assurance médicaments depuis au moins 1998⁵.

L'innocuité et l'efficacité de l'acide valproïque dans le traitement de l'épilepsie et de la manie n'ont pas été étudiées chez les personnes âgées de 65 ans ou plus. Chez les enfants de moins de 2 ans, ce médicament doit être utilisé avec une prudence extrême et uniquement en monothérapie. L'administration de l'acide valproïque est contre-indiquée chez les patients atteints d'une maladie hépatique ou d'insuffisance hépatique significative, en présence de troubles connus du cycle de l'urée ou en présence d'hypersensibilité connue au médicament. Des précautions importantes peuvent également être prises à cause du risque d'hépatotoxicité, de tératogénèse⁶ et de pancréatite. Les effets indésirables les plus fréquents de l'acide valproïque sont d'ordre gastro-intestinal (nausées, vomissements, indigestion) ou ils se traduisent par une somnolence et des tremblements [APC, 2013].

La pharmacocinétique et le dosage du médicament

L'acide valproïque est rapidement absorbé après administration orale. La prise de nourriture ne compromet pas l'absorption totale. Le pic de concentration sérique est atteint environ 1 à 4 heures après l'administration orale [APC, 2013]. L'état d'équilibre est atteint en 2 à 4 jours [Warner *et al.*, 1998]. Ce médicament est fortement lié (90 %) aux protéines plasmatiques (principalement l'albumine). Cette liaison aux protéines plasmatiques étant saturable, la relation entre la dose et la concentration de valproate⁷ est non linéaire, c'est-à-dire que la concentration n'augmente pas proportionnellement à la dose, mais un peu moins. Toutefois, la cinétique de la forme libre de ce médicament (non liée aux protéines) est linéaire. La biotransformation du valproate est presque entièrement hépatique. L'acide valproïque et ses dérivés sont éliminés surtout dans l'urine. Très peu de la molécule mère inchangée se retrouve dans l'urine. La demi-vie⁸ sérique varie entre 6 et 16 heures [APC, 2013].

Diverses interactions médicamenteuses peuvent influencer sur la pharmacocinétique de l'acide valproïque, et *vice versa* [APC, 2013]. Par exemple, les antibiotiques carbapénèmes peuvent abaisser le taux sérique d'acide valproïque sous le seuil thérapeutique [APC, 2013; Bentué-Ferrer *et al.*, 2010]. L'augmentation de la dose d'acide valproïque pourrait ne pas être suffisante pour compenser cette interaction. Une surveillance quotidienne du taux sérique d'acide valproïque doit alors être faite si la coadministration est essentielle [APC, 2013].

L'insuffisance rénale est associée à une augmentation de la fraction libre du valproate. La surveillance de la concentration totale chez les patients atteints d'insuffisance rénale peut être trompeuse puisqu'elle peut être normale même si la concentration de la fraction libre est substantiellement plus élevée [APC, 2013]. Le dosage de cette dernière pourrait

⁵ Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Extrait d'avis au Ministre : Acide valproïque [site Web]. Évaluation publiée le 1 juillet 1998. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/activites/evaluation-des-medicaments/evaluation-des-medicaments/extrait-davis-au-ministre/toutes-les-marques-1.html>.

⁶ L'administration de l'acide valproïque à une femme enceinte ou en âge de procréer impose une évaluation comparée des avantages escomptés et du risque de lésions fœtales [APC, 2013].

⁷ Le valproate est un sel de l'acide valproïque.

⁸ Une étude mentionne que la demi-vie d'élimination est comprise entre 11 et 20 heures [Bentué-Ferrer *et al.*, 2010].

donc être utile, voire essentiel pour certains patients.

L'analyse de l'acide valproïque sous sa forme libre pourrait être utilisée dans le suivi thérapeutique des patients épileptiques traités avec ce médicament dans des situations cliniques particulières, notamment : lorsqu'il y a présence de signes et de symptômes de toxicité malgré des concentrations normales d'acide valproïque total ou dans le cas d'un suivi de la thérapie en présence d'hypoprotéïnémie (y inclus l'hypoalbuminémie), d'insuffisance rénale ou hépatique, d'hépatite et en pédiatrie (information fournie par le requérant).

3.3 Nombre de patients visés

Environ 100 analyses par année sont prévues pour les 3 prochaines années (information fournie par le requérant).

Dans le Répertoire, l'analyse n° 30 601 pour l'acide valproïque n'est pas spécifique à la forme libre. Sa valeur pondérée est de 4,6 sans mention de la technologie utilisée. Au cours de l'année 2012-2013, 70 500 analyses d'acide valproïque ont été effectuées. Pour l'exercice financier de 2013-2014 (jusqu'au 21 septembre 2013), 35 015 analyses ont été faites (information fournie par le MSSS).

3.4 Spécialités médicales et autres professionnels concernés

Neurologie, biochimie, hépatologie, néphrologie, pédiatrie.

3.5 Modalités d'administration du test

Échantillon de sérum par prélèvement sanguin aux modalités habituelles pour ce type d'échantillon. Les tubes de prélèvement contenant des anticoagulants de citrate et d'oxalate sont à éviter lors du dosage de l'acide valproïque sous forme libre ou total, car ils diminuent substantiellement la concentration totale d'acide valproïque [Warner *et al.*, 1998]. La répétition du dosage doit être faite à une même période de la journée à cause de l'effet du rythme circadien [Warner *et al.*, 1998]. Il n'y a aucune spécification quant au lieu du prélèvement.

4 CONTEXTE TECHNOLOGIQUE

4.1 Nature de la technologie diagnostique : analyse unique.

4.2 Brève description de la situation technologique actuelle

L'ultrafiltration est souvent utilisée comme méthode de préparation de l'échantillon afin d'isoler la forme libre de l'acide valproïque avant sa quantification [Pham *et al.*, 2012; Falahat-Pisheh *et al.*, 2007; Liu *et al.*, 1992; Abadin *et al.*, 1991; Haidukewych, 1985; Cramer *et al.*, 1983]. Différentes méthodes peuvent être utilisées pour doser l'acide valproïque libre, notamment : la chromatographie gazeuse (GC⁹) [Falahat-Pisheh *et al.*, 2007], la chromatographie liquide à haute performance (HPLC¹⁰) [Liu *et al.*, 1992], l'électrophorèse capillaire avec une détection de conductivité sans contact¹¹ [Pham *et al.*, 2012], l'immunoessai par polarisation de fluorescence (FPIA¹²) [Bentué-Ferrer *et al.*, 2010];

9. GC : *gas chromatography*.

10. HPLC : *high performance liquid chromatography*.

11. *Capillary electrophoresis with contactless conductivity detection*.

12. FPIA : *fluorescence polarization immunoassay*.

Haidukewych, 1985], l'immunoessai enzymatique (EIA¹³) (dont l'EMIT¹⁴) [Bentué-Ferrer *et al.*, 2010; Liu *et al.*, 1992; Haidukewych, 1985], l'immunoessai par chimiluminescence [Bentué-Ferrer *et al.*, 2010] ou d'autres méthodes immunologiques [Inamdar *et al.*, 2004].

Plusieurs trousse employant des méthodes immunologiques variées (p. ex. FPIA, CMIA, EMIT, CEDIA, immunochimie ou autre) sont homologuées par Santé Canada (voir l'annexe). Ces trousse sont vendues par au moins six fabricants différents et utilisables sur des analyseurs différents.

La méthode à l'étude nécessite une ultrafiltration préalable au dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA). Elle fait appel à la compétition entre l'analyte recherché et sa forme conjuguée marquée d'un chromophore.

4.3 Brève description des avantages évoqués de la nouvelle technologie

L'étape de préparation de l'échantillon par ultrafiltration nécessite beaucoup moins de temps que d'autres techniques comme l'extraction en phase solide, par exemple. L'utilisation de la trousse de réactifs de CMIA permet de réduire le temps d'analyse comparativement à une analyse par HPLC¹⁵ qui prend davantage de temps.

Le laboratoire du requérant participe à un programme interne de contrôle de la qualité ainsi qu'à un programme externe de contrôle de la qualité, celui du College of American Pathologists (CAP) *Z-A Therapeutic Drug Monitoring*.

4.4 Coût de la technologie et des options

La trousse de réactifs s'utilise sur l'analyseur Architect i2000SR System^{MC} de Abbott Laboratories. Celui-ci possède une fonction pour le traitement prioritaire des échantillons « urgents ». Il permet également de doser d'autres types d'analytes par CMIA avec les mêmes solutions tampons ou d'activation ainsi que d'analyser simultanément des tests réguliers de biochimie [Abbott Laboratories, 2014 et 2009].

Outre l'achat des réactifs et de l'appareillage pour le dosage immunologique, le matériel nécessaire à l'ultrafiltration, étape préalable à l'analyse, est également à prévoir.

5 DONNÉES PROBANTES

5.1 Pertinence clinique

5.1.1 Valeur diagnostique ou pronostique

Aucune étude n'a démontré le lien entre la mesure sérique ou plasmique de l'acide valproïque sous sa forme libre et la mortalité, la morbidité ou la qualité de vie.

5.1.2 Valeur thérapeutique

Bien que la corrélation nette n'ait pas été établie entre la dose quotidienne, le taux sérique de valproate total et l'effet thérapeutique, chez la plupart des personnes épileptiques,

13. EIA : *enzyme immunoassay*.

14. EMIT : *enzyme multiplied immunoassay test*.

15. Une analyse par HPLC nécessite également une étape de préparation de l'échantillon comme l'extraction, l'évaporation du solvant ou la dérivatisation à l'aide d'un réactif fluorescent étiqueté [Liu *et al.*, 1992]. La dérivatisation est une technique utilisée en chimie, qui transforme un composé en un produit de structure chimique similaire appelé « dérivé ».

les concentrations sériques thérapeutiques¹⁶ sont comprises entre 50 et 100 µg/ml de valproate total [APC, 2013]. Cet intervalle thérapeutique correspond à des concentrations molaires de 346 à 693 µmol/l [Bentué-Ferrer *et al.*, 2010; Parent *et al.*, 1993].

Le dosage de l'acide valproïque libre est plus efficace que celui de l'acide valproïque total pour l'ajustement posologique [Gomez Bellver *et al.*, 1993; Abadin *et al.*, 1991, Levy, 1980], en particulier lorsque des doses élevées sont administrées [Gomez Bellver *et al.*, 1993], car la concentration totale peut mener à des interprétations erronées. En effet, l'acide valproïque a une grande capacité de liaison avec les protéines plasmatiques qui peuvent devenir saturées aux concentrations plasmatiques d'une dose normale. Il est donc caractérisé par une relation dose-concentration non linéaire [Levy, 1980], c'est-à-dire que la liaison avec les protéines plasmatiques n'est pas linéaire [DeVane, 2003] et la fraction libre n'est pas constante dans l'intervalle de dose administrée [Gomez Bellver *et al.*, 1993]. Or, la clairance plasmatique dépend de la liaison protéinique¹⁷ [Haroldson *et al.*, 2000; Gomez Bellver *et al.*, 1993]. Seulement la fraction libre est métabolisée [Warner *et al.*, 1998]. Une toxicité médicamenteuse peut alors en résulter [Dasgupta, 2002].

Aucune étude récente ne permet de savoir si le suivi thérapeutique de l'acide valproïque libre est pratiqué de façon routinière. Des études plus anciennes (de plus de 10 ans) mentionnent que ce n'était pas le cas [Dasgupta, 2002; Warner *et al.*, 1998; Haidukewych et Rodin, 1982].

La littérature portant sur les valeurs de référence pour la fraction libre de l'acide valproïque sérique est rare. Une étude rapporte un intervalle thérapeutique de 5 à 15 µg/ml¹⁸; cet intervalle correspond à celui de la concentration totale, soit de 50 à 100 µg/ml [De Maat *et al.*, 2011]. Les valeurs de référence retenues par le laboratoire du requérant sont de 35 à 70 µmol/l (ou de 5 à 10 µg/ml¹⁹) pour l'acide valproïque libre.

Le suivi thérapeutique pharmacologique de l'acide valproïque libre a été étudié par quelques auteurs [Bentué-Ferrer *et al.*, 2010; Haidukewych et Rodin, 1982; Levy, 1980]. Aucune des études ne présente de données sur l'utilité clinique, bien que toutes concluent à l'intérêt du monitoring, mais dans des situations cliniques particulières. La Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique recommande le suivi thérapeutique pharmacologique de l'acide valproïque (valproate) dans des conditions physiologiques particulières (grossesse, enfance), en multithérapie, en cas d'inefficacité, de suspicion d'effets indésirables ou en cas de défaut d'observance [Bentué-Ferrer *et al.*, 2010]. Cependant, le suivi systématique n'est pas encouragé. L'article ne précise toutefois pas si cette recommandation s'applique à la forme libre du médicament. L'étude de Haidukewych et Rodin [1982] conclut que le dosage de la forme libre chez les patients présentant des effets indésirables est utile. Quant à l'étude de Levy [1980], elle suggère un monitoring de la forme libre dans des situations cliniques où il y a suspicion de la variabilité intra ou interindividuelle de la liaison protéinique, rendant ainsi inadéquat le suivi de la concentration totale de l'acide valproïque.

Une revue systématique de la Collaboration Cochrane, publiée en 2007 et mise à jour en

16. Une étude rapporte un intervalle thérapeutique sérique entre 50 et 120 µg/ml, soit 347 à 833 µmol/l [Warner *et al.*, 1998]. Une autre étude rapporte des concentrations plasmiqes thérapeutiques comprises entre 50 et 100 µg/ml de valproate total [Haidukewych et Rodin, 1982].

17. La clairance est limitée par la concentration d'acide valproïque libre dans le sang [Haroldson *et al.*, 2000].

18. Par calcul manuel, ces valeurs correspondent à des concentrations molaires de 35 à 104 µmol/l.

19. Valeurs obtenues par calcul manuel avec une masse molaire de 144,2114 g/mol pour l'acide valproïque.

2010, a rapporté les résultats d'une seule étude randomisée répondant aux critères d'inclusion de la revue. Cette étude ne permettait pas d'isoler l'effet de chaque antiépileptique. Les auteurs de la revue concluent à l'absence de preuves claires soutenant l'utilisation routinière du suivi thérapeutique pharmacologique des médicaments antiépileptiques. Cependant, cela n'exclut pas l'utilité clinique que ce suivi peut avoir dans certains cas de polythérapie ou dans des situations particulières, malgré l'absence de preuve [Tomson *et al.*, 2007].

5.2 Validité clinique : aucune étude portant sur la validité clinique n'a été repérée.

5.3 Validité analytique (ou technique)

La validité analytique du dosage immunologique par CMIA est présentée dans la monographie de la trousse ARCHITECT Valproic Acid^{MC} [Abbott Laboratories, 2009]. Les données présentées sont indicatives, les résultats obtenus pouvant varier d'un laboratoire à l'autre. Aucune autre étude de validation de cette trousse n'a été répertoriée. Une méthode de préparation de l'échantillon comme l'ultrafiltration est nécessaire et préalable à l'utilisation de cette trousse afin de doser uniquement la fraction libre de l'acide valproïque. La même trousse permet le dosage de l'acide valproïque total.

5.3.1 Répétabilité et reproductibilité

Répétabilité des mesures (intrasérie, n = 80) : coefficient de variation < 5 % pour des concentrations comprises entre 20 et 150 µg/ml.

Reproductibilité de la mesure : coefficient de variation ≤ 5 % pour des concentrations comprises entre 20 et 150 µg/ml. Des contrôles de 3 niveaux ainsi que 4 panels de sérum ont été analysés en double, sur 3 analyseurs, en utilisant 3 lots de réactifs, 2 fois par jour pendant 20 jours.

5.3.2 Sensibilité analytique et linéarité

La sensibilité analytique est définie comme la limite inférieure de détection. Elle est de 0,51 µg/ml. Cependant, la trousse est conçue pour une limite de 2 µg/ml. L'intervalle de mesure de la trousse est compris entre 2 et 150 µg/ml selon des études de linéarité. Une plage thérapeutique de 50 à 100 µg/ml a été suggérée pour l'acide valproïque.

5.3.3 Spécificité analytique, interférence et récupération

Le taux de récupération moyen dans le sérum est compris entre 94 % et 105 %. Dans le plasma, il varie entre 98 % et 103 %. La spécificité de la trousse a été déterminée en analysant la réactivité croisée entre des composés dont la structure chimique ou l'utilisation simultanée sont susceptibles d'interférer. Une réactivité croisée (≥ 6 %) a été observée dans des échantillons sériques présentant des concentrations d'acide valproïque comprises entre 50 et 100 µg/ml avec les composés suivants : 4-ène-acide valproïque, acide 2-propyl-4-pentanoïque, acide 3-céto valproïque et acide 2-propyl-2-pentanoïque. D'autres substances interfèrent avec le taux de récupération (ou de recouvrement) : acétylcystéine, acide acétylsalicylique et ibuprofène. Les triglycérides, l'hémoglobine, la bilirubine et des protéines constituent d'autres substances potentiellement interférentes. Bien sûr, ces listes ne sont pas exhaustives, et de plus amples renseignements peuvent être obtenus auprès du fabricant.

5.3.4 Corrélation entre le test et le comparateur

Une comparaison des méthodes est faite entre la trousse d'immunoessai par polarisation de fluorescence (FPIA) (AxSYM Valproic Acid^{MC} du même fabricant) et la trousse d'immunoessai par CMIA. Une régression de Passing-Bablok donne un coefficient de corrélation de 0,986. Cela indique que les deux méthodes offrent des résultats similaires.

5.4 Recommandations d'autres organismes

Aucun rapport d'évaluation ou guide de pratique clinique n'a été répertorié relativement aux recommandations de monitoring de la forme libre de l'acide valproïque dans le traitement de l'épilepsie.

Les guides de pratique clinique du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) et du Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) recommandent de ne pas réaliser de suivi thérapeutique des antiépileptiques de façon systématique [NICE 2013; SIGN, 2005 et 2003]. Ce suivi peut être indiqué en cas de non-observance au médicament et lorsqu'on soupçonne une toxicité [SIGN, 2003] ou une interaction médicamenteuse et dans des conditions cliniques particulières comme l'état de mal épileptique, la défaillance des organes et certaines situations associées à la grossesse [NICE, 2013]. Toutefois, ces guides ne traitent pas de façon spécifique du monitoring de l'acide valproïque libre.

6 RÉPERCUSSIONS DE L'INTRODUCTION DE L'ANALYSE

6.1 Effet sur les ressources matérielles et humaines

L'étape préalable d'ultrafiltration de l'échantillon et l'utilisation de la trousse de réactifs de CMIA devraient avoir des répercussions négligeables sur les ressources matérielles et humaines étant donné le volume annuel attendu (environ 100 analyses par année).

6.2 Conséquences économiques de l'introduction de l'analyse dans le système de santé et de services sociaux québécois : n'ont pas été analysées.

6.3 Principaux enjeux organisationnels, éthiques ou autres (social, juridique, politique) : n'ont pas été analysés.

7 EN BREF

7.1 Pertinence clinique

Le dosage de l'acide valproïque libre serait utile pour l'ajustement posologique afin d'éviter une toxicité médicamenteuse, car la concentration sérique totale du médicament peut mener à des interprétations erronées dans des situations cliniques particulières. Toutefois, peu d'études présentent l'intervalle thérapeutique pour la forme libre et prouvent cette utilité.

7.2 Validité clinique : aucune étude portant sur la validité clinique n'a été repérée.

7.3 Validité analytique

La validité analytique de la technique est fournie par la monographie de la trousse du dosage immunologique par CMIA. Aucune autre étude de validation de cette trousse n'a été répertoriée.

7.4 Recommandations d'autres organismes

Aucun organisme répertorié ne fait des recommandations sur le dosage de l'acide valproïque libre pour le suivi thérapeutique du médicament chez les patients épileptiques.

8 AVIS EN BREF DE L'INESSS

Dosage de l'acide valproïque libre

Le statut de la technologie diagnostique

- Établie
- Innovatrice
- Expérimentale (pour la recherche uniquement)
- Remplacement de la technologie _____ qui devient obsolète

La recommandation de l'INESSS

- Avis de recommandation d'introduction
- Avis de refus d'introduction

L'utilité clinique n'est pas démontrée et aucune donnée sur la validité clinique n'a été repérée.

Peu de corrélation entre la concentration mesurée et l'état clinique

- Avis de réévaluation

Recommandation additionnelle

- Lien à faire avec l'inscription de médicaments, si test compagnon
- Décision de production d'un guide d'usage optimal
- Production d'indicateurs dans le cas d'un besoin de vigilance

RÉFÉRENCES

RÉFÉRENCES CITÉES

- Abadin JA, Duran JA, Sanchez A, Serrano JS. Total and free valproic acid: Plasma level/dose ratio in monotherapy. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1991;13(3):221-5.
- Abbott Laboratories. ARCHITECT i2000SR System [site web]. Abbott Diagnostics; 2014. Disponible à :
http://international.abbottdiagnostics.com/Products/Instruments_by_Platform/systests.cfm?sys_id=79.
- Abbott Laboratories. iValproic Acid (1P35). ARCHITECT System. Wiesbaden, Allemagne : Abbott Laboratories Diagnostics Division; 2009. Disponible à :
http://www.illexmedical.com/files/PDF/ValproicAcid_ARC.pdf.
- Association des pharmaciens du Canada (APC). CPS 2013 : Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Ottawa, ON : APC; 2013.
- Bentué-Ferrer D, Tribut O, Verdier MC. Suivi thérapeutique pharmacologique du valproate. *Thérapie* 2010;65(3):233-40.
- Cramer JA, Bennett DM, Mattson RH. Free and bound valproic acid separated by two methods of ultrafiltration. *Clin Chem* 1983;29(7):1441-2.
- Dasgupta A. Clinical utility of free drug monitoring. *Clin Chem Lab Med* 2002;40(10):986-93.
- De Maat MMR, Van Leeuwen HJ, Edelbroek PM. High unbound fraction of valproic acid in a hypoalbuminemic critically ill patient on renal replacement therapy. *Ann Pharmacother* 2011;45(3):e18.
- DeVane CL. Pharmacokinetics, drug interactions, and tolerability of valproate. *Psychopharmacol Bull* 2003;37(Suppl 2):25-42.
- Falahat-Pisheh HR, Neyestani TR, Bigdeli M. Simple and rapid gas-chromatographic method for quantitation of total and free valproic acid in human serum. *Acta Medica Iranica* 2007;45(2):85-90.
- Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *Eur J Neurol* 2005;12(4):245-53.
- Gomez Bellver MJ, Garcia Sanchez MJ, Alonso Gonzalez AC, Santos Buelga D, Dominguez-Gil A. Plasma protein binding kinetics of valproic acid over a broad dosage range: Therapeutic implications. *J Clin Pharm Ther* 1993;18(3):191-7.
- Haidukewych D. Fluorescence polarization immunoassay and enzyme immunoassay compared for free valproic acid in serum ultrafiltrates from epileptic patients. *Clin Chem* 1985;31(1):156.
- Haidukewych D et Rodin EA. Monitoring free valproic acid in epilepsy patients medicated with coanticonvulsants. *Ther Drug Monit* 1982;4(2):209-12.
- Haroldson JA, Kramer LE, Wolff DL, Lake KD. Elevated free fractions of valproic acid in a heart transplant patient with hypoalbuminemia. *Ann Pharmacother* 2000;34(2):183-7.

- Inamdar KV, Zajechowski J, Feldkamp CS. Analytical evaluation and validation of ADVIA Centaur competitive immunoassay for measurement of free Valproic Acid, Carbamazepine and Phenytoin levels. *Clin Chem* 2004;50(6 Suppl S, Part 2):A129.
- Levy RH. Monitoring of free valproic acid levels? *Ther Drug Monit* 1980;2(2):199-201.
- Liu H, Montoya JL, Forman LJ, Eggers CM, Barham CF, Delgado M. Determination of free valproic acid: Evaluation of the Centrifree system and comparison between high-performance liquid chromatography and enzyme immunoassay. *Ther Drug Monit* 1992;14(6):513-21.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). The epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE clinical guideline 137. Londres, Angleterre : NICE; 2012 [Mis à jour en 2013]. Disponible à : <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13635/57779/57779.pdf>.
- Parent X, Marzullo C, Gutbub AM. Acide valproïque : estimation simple de la concentration sérique libre. *Ann Biol Clin (Paris)* 1993;51(6):649-50.
- Pham TT, See HH, Morand R, Krahenbuhl S, Hauser PC. Determination of free and total valproic acid in human plasma by capillary electrophoresis with contactless conductivity detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2012;907:74-8.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of epilepsies in children and young people. A national clinical guidelines. Édimbourg, Écosse; SIGN; 2005. Disponible à : <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign81.pdf>.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of epilepsy in adults. A national clinical guidelines. Édimbourg, Écosse; SIGN; 2003. Disponible à : <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign70.pdf>.
- Tomson T, Dahl ML, Kimland E. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD002216.
- Warner A, Privitera M, Bates D. Standards of laboratory practice: Antiepileptic drug monitoring. *National Academy of Clinical Biochemistry. Clin Chem* 1998;44(5):1085-95.

RÉFÉRENCES CONSULTÉES

- Itoh H, Suzuki Y, Fujisaki K, Sato Y, Takeyama M. Correlation between plasma ammonia level and serum trough concentration of free valproic acid in patients with epilepsy. *Biol Pharm Bull* 2012;35(6):971-4.
- Jansen AJ, Hunfeld NG, van Bommel J, Koch BC, van Gelder T. Therapeutic drug monitoring of free fraction valproic acid in patients with hypoalbuminaemia. *Neth J Med* 2012;70(7):329.

ANNEXE A

**Liste des trousse employant des méthodes immunologiques homologuées par Santé Canada
(base des données MDALL²⁰)**

Mot clé : valpro

Dernière date de consultation : 20 janvier 2014, à 12 h 45

Tableau A1 Résultats trouvés (28 items)

NOM DE LA TROUSSE	NUMÉRO D'HOMOLOGATION	FABRICANT
ADVIA 1200 CHEMISTRY SYSTEM - VALPROIC ACID (VPA) ASSAY	67070	SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS INC.
ADVIA 1200 CHEMISTRY SYSTEM - VALPROIC ACID 2 (VPA 2) ASSAY	67070	SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS INC.
ADVIA CENTAUR CP SYSTEM - VALPROIC ACID (VALP)ASSAY	69989	SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS INC.
ADVIA CENTAUR SYSTEM - VALPROIC	10057	SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS INC.
ADVIA CENTAUR XP SYSTEM - VALPROIC ACID (VALP)ASSAY	72572	SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS INC.
ADVIA CENTAUR SYSTEM - VALPROIC 2 (VPA 2)ASSAY	234	SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS INC.
ADVIA CHEMISTRY SYSTEM - VALPROIC ACID (VPA) ASSAY	234	SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS INC.
ARCHITECT I SYSTEM - VALPROIC ACID ASSAY	1199	ABBOTT LABORATORIES DIAGNOSTIC DIVISION
AXSYM SYSTEM - VALPROIC ACID ASSAY	63184	ABBOTT LABORATORIES DIAGNOSTIC DIVISION
CEDIA TDM ASSAY - VALPROIC ACID	62390	MICROGENICS CORPORATION
COBAS INTEGRA VALPROIC ACID (VALP)	76865	ROCHE DIAGNOSTICS GMBH
COBAS INTEGRA VALPROIC ACID FOR COBAS C SYSTEMS	76865	ROCHE DIAGNOSTICS GMBH
DIMENSION CLINICAL CHEMISTRY SYSTEM - VALPROIC ACID FLEX REAGENT CARTRIDGE	2232	SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS INC.
DIMENSION EXL SYSTEM - VALPROIC ACID (VALP) ASSAY	78489	SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS INC.
DIMENSION VISTA SYSTEM - VALPROIC ACID	73261	SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS INC.
DIMENSION XPAND SYSTEM - VALPROIC ACID (VALP) ASSAY	30615	SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS INC.
EMIT VALPROIC ACID ASSAY	7927	SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS INC.
HITACHI ONLINE TDM VALPROIC ACID	76865	ROCHE DIAGNOSTICS GMBH

20. Disponible à : <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/mdll-limh/prepareSearch-preparerRecherche.do?type=active&lang=fr>.

NOM DE LA TROUSSE	NUMÉRO D'HOMOLOGATION	FABRICANT
HITACHI ONLINE TDM VALPROIC ACID (HIT.911, 912, 917 AND MOD. P)	76865	ROCHE DIAGNOSTICS GMBH
IMAGE IMMUNOCHEMISTRY SYSTEMS VALPROIC ACID (VPA) REAGENT	7323	BECKMAN COULTER, INC.
IMMULITE 1000 SYSTEM - VALPROIC ASSAY ACID	63176	SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS PRODUCTS LIMITED
IMMULITE 2000 SYSTEM - VALPROIC ACID ASSAY	29184	SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS PRODUCTS LIMITED
IMMULITE SYSTEM - VALPROIC ACID ASSAY	922	SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS PRODUCTS LIMITED
MULTIGENT AEROSSET/C8000 VALPROIC ACID ASSAY	64481	MICROGENICS CORPORATION
ROCHE HITACHI - VALPROIC ACID	712	ROCHE DIAGNOSTICS GMBH
SYNCHRON SYSTEMS VALPROIC ACID (VPA) REAGENT	10355	BECKMAN COULTER, INC.
VALP2 (ONLINE VALPROIC ACID) FOR COBAS C SYSTEMS	76865	ROCHE DIAGNOSTICS GMBH
VALPROIC ACID IMMUNOASSAY FOR HITACHI 717	65016	RANDOX LABORATORIES LTD.